HARRISON
BOLI INFECȚIOASE



DENNIS L. KASPER
ANTHONY S. FAUCI

HARRISON

BOLI INFECȚIOASE

DUPĂ *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*, ED. A 18-A

EDITORI

DAN L. LONGO
Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;
Deputy Editor, New England Journal of Medicine,
Boston, Massachusetts

DENNIS L. KASPER
William Ellery Channing Professor of Medicine and
Professor of Microbiology and Immunobiology,
Division of Immunology, Department of Microbiology
and Immunobiology, Harvard Medical School,
Boston, Massachusetts

J. LARRY JAMESON
Robert G. Dunlop Professor of Medicine;
Dean, University of Pennsylvania School of Medicine;
Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the
Health System, Philadelphia, Pennsylvania

ANTHONY S. FAUCI
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

STEPHEN L. HAUSER
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,
Department of Neurology,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

JOSEPH LOSCALZO
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine,
Harvard Medical School;
Chairman, Department of Medicine;
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

HARRISON

BOLI INFECȚIOASE

Ediția a II-a

DENNIS L. KASPER
ANTHONY S. FAUCI

Redactare: dr. Maria Dragotă, dr. Bianca Vasilescu, farm. Vlad Tudosie
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Anca Sârbu, Liliana Urian, Bogdan Neagoe, Adelina Costea, Miruna Romanciuc
Design copertă: Oana Bădică

HARRISON'S INFECTIOUS DISEASES, SECOND EDITION
Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci

HARRISON BOLI INFECȚIOASE
Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
KASPER, DENNIS L.
Harrison : boli infecțioase / Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci ;
trad. din lb. engleză de Mariana Minea, Irina Baicu, Ruxandra Sava, ... -
București : Editura ALL, 2020
Index
ISBN 978-606-587-431-2

I. Fauci, Anthony S.
II. Minea, Mariana (trad.)
III. Baicu, Irina (trad.)
IV. Sava, Ruxandra (trad.)

616

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

/editura.all
allcafe.ro

CUPRINS

SECȚIUNEA A IV-A
INFECȚIILE BACTERIENE

SECȚIUNEA A V-A

INFECȚIILE VIRALE

SECȚIUNEA A VI-A
BOLILE PRIONICE

SECȚIUNEA A VII-A
INFECȚIILE FUNGICE

SECȚIUNEA A VIII-A
INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI



COLABORATORI

Numerele din paranteze se referă la capitolul scris de fiecare colaborator.

Neil M. Ampel
Professor of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona [107]

Gordon L. Archer
Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Senior Associate Dean for Research and Research Training, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia [36]

Cesar A. Arias
Assistant Professor, University of Texas Medical School, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Resistance Unit, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia [40]

John C. Atherton
Nottingham Digestive Diseases Centre Biomedical Research Unit (NDDC BRU), University of Nottingham and Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom [56]

Paul S. Auerbach
Redlich Family Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [131]

Lindsey R. Baden
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [83]

Tamar F. Barlam
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [15, 51]

Miriam J. Baron
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [25]

Rebecca M. Baron
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [19]

John G. Bartlett
Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [19]

Robert C. Basner
Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Anexe]

Nicholas J. Beeching
Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Lead, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; Honorary Consultant, Health Protection Agency; Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, Liverpool, United Kingdom [62]

Jean Bergounioux
Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France [59]

William R. Bishai
Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [42]

Martin J. Blaser
Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; Professor of Microbiology, New York University School of Medicine, New York, New York [56, 60]

Gijs Bleijenberg
Professor; Head, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [33]

Eugene Braunwald
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [21]

Joel G. Breman
Scientist Emeritus, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [119, 121]

Cynthia D. Brown
Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

Kevin E. Brown
Consultant Medical Virologist, Virus Reference Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom [89]

Amy E. Bryant
Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho; Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [46]

Stephen B. Calderwood
Morton Swartz MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26]

Michael V. Callahan
Clinical Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Program Manager, Biodefense, Defense Advanced Research Project Agency (DARPA), United States Department of Defense, Washington, DC [10]

Jonathan R. Carapetis
Director, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Australia [41]

Kathryn M. Carbone
Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [100]

Arturo Casadevall
Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [109]

Stanley W. Chapman
Professor of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [108]

Jeffrey I. Cohen
Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [86, 97]

Ronit Cohen-Poradosu
Senior Physician, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel [69]

Michael J. Corbel
Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom [62]

Lawrence Corey
Professor of Medicine and Laboratory Medicine and Head, Virology Division, Department of Laboratory Medicine, University of Washington; Head, Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [84]

Charles E. Davis
Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [115]

David W. Denning
Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [111]

Jules L. Dienstag
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [95, 96]

Charles A. Dinarello
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [8]

Raphael Dolin
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [83, 91, 92]

J. Stephen Dumler
Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [79]

Mark S. Dworkin
Associate Professor, Division of Epidemiology and Biostatistics, University of Illinois at Chicago School of Public Health, Chicago, Illinois [77]

John E. Edwards, Jr.
Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor-University of California, Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, California; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California [105, 110]

Andrew J. Einstein
Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Anexe]

Moshe Ephros
Senior Lecturer, Faculty of Medicine, Technion—Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [65]

Anthony S. Fauci
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [7, 93]

Gregory A. Filice
Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis, Minnesota [67]

Robert Finberg
Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [12, 13]

Joyce Fingeroth
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [13]

Larry C. Ford
Associate Researcher, Divisions of Clinical Epidemiology and Infectious Diseases, University of Utah, Salt Lake City, Utah [17]

Charlotte A. Gaydos
Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [81]

Robert H. Gelber
Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [71]

Jeffrey A. Gelfand
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [10, 120]

Dale N. Gerding
Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research and Development, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [47]

Michael Giladi
Associate Professor of Medicine, Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [65]

Roger I. Glass
Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [94]

David Goldblatt
Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [37]

Ralph Gonzales
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [17]

Jeffrey I. Gordon
Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor; Director, Center for Genome Sciences, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [3]

Kalpana Gupta
Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [28]

Chadi A. Hage
Assistant Professor of Medicine, Pulmonary–Critical Care and Infectious Diseases, Roudebush VA Medical Center; Indiana University, Indianapolis, Indiana [106]

Scott A. Halperin
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology; CIHR/Wyeth Chair in Clinical Vaccine Research; Head, Pediatric Infectious Diseases; Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [53]

R. Doug Hardy
Associate Professor of Internal Medicine and Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [80]

Anna R. Hemnes
Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Recapitulare și autoevaluare]

Martin S. Hirsch
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [87]

Elizabeth L. Hohmann
Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [43]

Steven M. Holland
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [72]

King K. Holmes
Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [30]

Ashraf S. Ibrahim
Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center, Torrance, California [112]

Alan C. Jackson
Professor of Medicine (Neurology) and Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [101]

Lisa A. Jackson
Senior Investigator, Group Health Research Institute; Research Professor, Department of Epidemiology; Adjunct Professor, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [4]

Richard F. Jacobs
Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [63]

James R. Johnson
Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [54]

Stuart Johnson
Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [47]

Adolf W. Karchmer
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [20]

Dennis L. Kasper
William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 15, 25, 51, 69]

Lloyd H. Kasper
Professor of Medicine (Neurology) and Microbiology and Immunology, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire [124]

Carol A. Kauffman
Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [113]

Elaine T. Kaye
Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [9, 11]

Kenneth M. Kaye
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [9, 11]

Jay S. Keystone
Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [5]

Elliott Kieff
Harriet Ryan Albee Professor, Harvard Medical School; Chief, Infectious Diseases Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [82]

Kami Kim
Professor of Medicine (Infectious Diseases) and of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [124]

Louis V. Kirchhoff
Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, Department of Internal Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa [123]

Rob Knight
Assistant Professor, Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, Colorado [3]

Walter J. Koroshetz
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [32]

Phyllis E. Kozarsky
Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [5]

Alexander Kratz
Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexe]

H. Clifford Lane
Clinical Director; Director, Division of Clinical Research; Deputy Director, Clinical Research and Special Projects; Chief, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [7, 93]

Regina C. LaRocque
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26]

Franklin D. Lowy
Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [38]

Sheila A. Lukehart
Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [74, 75]

Lawrence C. Madoff
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [1, 24, 34, 35]

Adel A. F. Mahmoud
Professor, Department of Molecular Biology and the Woodrow Wilson School of Public and International Affairs, Princeton University, Princeton, New Jersey [129]

Lionel A. Mandell
Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [18]

Jeanne M. Marrazzo
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [30]

Thomas Marrie
Dean, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [79]

Susan Maslanka
Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [45]

Alexander J. McAdam
Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [6]

Bruce L. Miller
AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [104]

Samuel I. Miller
Professor of Genome Sciences, Medicine, and Microbiology, University of Washington, Seattle, Washington [58]

Thomas A. Moore
Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [116, 117]

William J. Moss
Associate Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [98]

Robert S. Munford
Bethesda, Maryland [16]

John R. Murphy
Professor of Medicine and Microbiology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [42]

Timothy F. Murphy
UB Distinguished Professor of Medicine and Microbiology, University of Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [50]

Barbara E. Murray
J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [40]

Robert L. Norris
Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [131]

Thomas B. Nutman
Head, Helminth Immunology Section; Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [127, 128]

Katherine L. O'Brien
Associate Professor, Center for American Indian Health; Departments of International Health and Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [37]

Richard J. O'Brien
Head, Product Evaluation and Demonstration, Foundation for Innovative and New Diagnostics (FIND), Geneva, Switzerland [70]

Max R. O'Donnell
Assistant Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [73]

Nigel O'Farrell
Ealing Hospital, London, United Kingdom [66]

Andrew B. Onderdonk
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [6]

Umesh D. Parashar
Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [94]

David L. Paterson
Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [55]

David A. Pegues
Hospital Epidemiologist, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [58]

Anton Y. Peleg
Infectious Diseases Physician, Senior Lecturer, and NHMRC Biomedical Fellow, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [55]

Florencia Pereyra
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [34, 35]

Michael A. Pesce
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexe]

Clarence J. Peters
John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Mirobiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [102, 103]

Gerald B. Pier
Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Microbiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

Ronald E. Polk
Professor of Pharmacy and Medicine; Chairman, Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University/Medical College of Virginia Campus, Richmond, Virginia [36]

Richard J. Pollack
Research Associate Professor, Department of Biology, Boston University; Research Associate, Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [132]

Andrew J. Pollard
Professor of Pediatric Infection and Immunity; Director of the Oxford Vaccine Group, Department of Pediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [48]

Reuven Porat
Internal Medicine Department, Tel-Aviv Sourasky Medical Centre; Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel [8]

Daniel A. Portnoy
Professor of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, The School of Public Health, University of California, Berkeley, California [43]

Michael B. Prentice
Professor of Medical Microbiology, Department of Microbiology, University College Cork, Cork, Ireland [64]

Stanley B. Prusiner
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, California [104]

Thomas C. Quinn
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [81]

Sanjay Ram
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [49]

Reuben Ramphal
Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [57]

Anis Rassi, Jr.
Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [123]

Mario C. Raviglione
Director, Stop TB Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland [70]

Sharon L. Reed
Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [115]

Susan E. Reef
Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [99]

Richard C. Reichman
Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York [90]

Peter A. Rice
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [49]

Michael A. Rubin
Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [17]

Karen L. Roos
John and Nancy Nelson Professor of Neurology and Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [31]

Steven Rubin
Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [100]

Thomas A. Russo
Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Chief, Division of Infectious Diseases, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [54, 68]

Edward T. Ryan
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Tropical and Geographic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [26, 61]

Miguel Sabria
Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Chief, Infectious Diseases Section, Germans Trias I Pujl Hospital, Barcelona, Spain [52]

Philippe Sansonetti
Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [59]

Jussi J. Saukkonen
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [73]

Anne Schuchat
Director, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [4]

Gordon E. Schutze
Professor of Pediatrics, Section of Retrovirology; Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [63]

William Silen
Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [27]

A. George Smulian
Associate Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [114]

Jeremy Sobel
Medical Officer, Office of Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [45]

Brad Spellberg
Associate Professor of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor–UCLA Medical Center, Torrance, California [112]

Samuel L. Stanley, Jr.
President, Stony Brook University, Stony Brook, New York [118]

Allen C. Steere
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [78]

Dennis L. Stevens
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [22, 46]

Donna C. Sullivan
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [108]

Shyam Sundar
Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [122]

Morton N. Swartz
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jackson Firm Medical Service and Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [32]

C. Louise Thwaites
Musculoskeletal Physician, Horsham, West Sussex; Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [44]

Alan D. Tice
Infections Limited Hawaii; John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii [23]

Barbara W. Trautner
Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine; The Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [28]

Kenneth L. Tyler
Reuler-Lewin Family Professor and Chair, Department of Neurology; Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; Chief of Neurology, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [31]

Jos W. M. van der Meer
Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands [33]

Edouard Vannier
Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts University School of Medicine; Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [120]

Joseph M. Vinetz
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Diego, California [76]

Matthew K. Waldor
Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [61]

David H. Walker
The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [79]

Peter D. Walzer
Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati, Ohio [114]

Fred Wang
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [82, 88]

John W. Warren
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [29]

Robert A. Weinstein
The C Anderson Hedberg MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Interim Chairman, Department of Medicine, John Stroger Hospital, Chicago, Illinois [14]

Peter F. Weller
Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [125-128, 130]

Michael R. Wessels
John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [39]

L. Joseph Wheat
MiraVista Diagnostics and MiraBella Technologies, Indianapolis, Indiana [106]

A. Clinton White, Jr.
Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [130]

Nicholas J. White
Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand [119, 121]

Richard J. Whitley
Distinguished Professor of Pediatrics, Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [85]

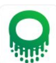
Charles M. Wiener
Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Recapitulare şi autoevaluare]

Richard Wunderink
Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [18]

Lam Minh Yen
Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [44]

Victor L. Yu
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [52]

Laura A. Zimmerman
Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [99]



PREFAȚĂ

În ciuda uriașelor progrese făcute în diagnosticarea, tratamentul și prevenirea bolilor în secolul XX, medicii care îngrijesc pacienți cu boli infecțioase în zilele noastre trebuie să facă față unor noi provocări extraordinare, inclusiv un nesfârșit flux de noi informații, evoluția rapidă a microorganismelor responsabile de aceste boli și constrângerile formidabile legate de timp și de costuri. În niciun alt domeniu al medicinei diagnosticul diferențial nu este atât de vast și adesea reducerea posibilelor diagnostice până la identificarea unei infecții precise cauzate de un microorganism specific, cu susceptibilități antimicrobiene bine stabilite, reprezintă o chestiune de maximă urgență.

Pentru a informa asupra deciziilor cruciale legate de managementul bolilor, personalul medical apelează de obicei la o varietate de surse, inclusiv publicații tipărite și servicii online. Obiectivul pe care l-am urmărit publicând lucrarea *Harrison-Boli infecțioase* ca un volum de sine stătător este de a oferi studenților și medicilor o singură resursă convenabilă, care să transmită rapid informații precise, accesibile și de ultimă oră, capabile să satisfacă necesitățile clinice imediate și care să prezinte această informație în contextul mai larg al factorilor epidemiologici, fiziopatologici și genetici de bază. Autorii capitolelor sunt experți în domeniu, ale căror puncte de vedere reprezintă rodul a decenii întregi de practică medicală și o cunoaștere comprehensivă a literaturii de specialitate. Recomandările specifice ale acestor autorități cu privire la opțiunile de diagnostic și regimurile terapeutice – inclusiv medicamentele de elecție, dozele, durata tratamentului și alternativele – iau în calcul nu doar tendințele și preocupările de moment, ci și forțele și factorii manifestați pe termen mai lung, care au modelat circumstanțe prezente și vor continua să influențeze și evoluțiile ulterioare. Printre aceste forțe se numără prevalența, distribuția, caracteristicile și alternativele de management schimbătoare în diferite regiuni ale lumii; ca atare, aceste subiecte sunt abordate din perspectivă internațională.

Remarcându-se între cele 132 de capitole din acest volum, cel dedicat SIDA și infecțiilor cu HIV, scris de Anthony S. Fauci și H. Clifford Lane (capitolul 93), este aproape unanim considerat drept un clasic în domeniu. Focalizarea sa pragmatică din punct de vedere clinic, împreună cu abordarea sa comprehensivă și analitică față de patogeneza infecției cu HIV au dus la folosirea sa ca unică sursă de referință completă privind HIV/SIDA în facultățile de medicină. De asemenea, o perspectivă deosebit de comprehensivă prezintă și capitolele clasice despre tuberculoză (capitolul 70, semnat de Mario C. Raviglione și Richard J. O'Brien) și malarie (capitolul 119, semnat de Nicholas J. White și Joel G. Breman). Un nou capitol de Jeffrey I. Gordon și Rob Knight, „Microbiomul uman" (capitolul 3), sintetizează și oferă o perspectivă specializată asupra recentelor descoperiri revoluționare, elucidând complicatele și esențialele relații între organismul uman și miliardele sale de microbi și gene microbiene asociate. Un capitol de mare importanță practică, semnat de Robert A. Weinsten (capitolul 14), abordează infecțiile asociate cu asistența medicală, un subiect cu o semnificație enormă în privința îngrijirii pacienților, în general, și a rezistenței antimicrobiene, în special. Un capitol superb, semnat de David Goldblatt și Katherine L. O'Brien (capitolul 37), evidențiază transformările produse în domeniul epidemiologiei infecțiilor pneumococice ca urmare a introducerii și folosirii vaccinului antipneumococic conjugat, cu rate generale ale bolii invazive reduse cu peste 75% la copii și sugari din SUA și rate ale infecțiilor cu serotip-vaccin reduse cu peste 90%, per ansamblul întregii populații. Analizate anterior într-un singur capitol cu streptococii, infecțiile enterococice au devenit suficient de comune pentru a merita o acoperire separată și mai detaliată, care este asigurată într-un excelent capitol semnat de Cesar A. Arias și Barbara E. Murray (capitolul 40).

Lucrarea *Harrison-Boli infecțioase* este disponibilă atât în format tipărit, cât și ca eBook, care se poate obține prin McGraw-Hill sau prin intermediul Apple iBookstore. Cu un format full-color, acest volum prezintă ilustrații abundente, care oferă informații-cheie într-un format accesibil, ușor de înțeles. Două capitole cuprind atlasuri de imagini, care pot fi de neprețuit în evaluările clinice: capitolul 11 prezintă imagini ale erupțiilor asociate febrei, iar capitolul 121 prezintă frotiuri de sânge din diferite stadii ale paraziților cauzatori de malarie și babesioză. Întrebări și răspunsuri de autoevaluare apar într-o anexă de la sfârșitul cărții.

Editorii mulțumesc autorilor pentru efortul lor deosebit în distilarea experienței lor și a relevantei literaturi însușite. Sperăm că veți folosi această lucrare ca pe o sursă autoritară de informații actuale privind bolile infecțioase.

Dr. Dennis L. Kaser
Dr. Anthony S. Fauci

AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere, în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu pot garanta în totalitate că toate informațiile oferite sunt precise sau complete și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. Cititorii sunt încurajați să confirme informațiile conținute în această lucrare. De exemplu, sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din capitolul „Recapitulare și autoevaluare" au fost preluate din Wiener C.M., Brown C.D., Hemnes A.R. (editori). *Harrison's Self-Assessment and Board Review*, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, ISBN 978-0-07-177195-5.





Imaginile globale necesită o atenție sporită pentru a marca diferențele clinice și epidemiologice în practica medicală din întreaga lume.



Imaginile genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE



CAPITOLUL 1

INTRODUCERE ÎN BOLILE INFECȚIOASE: INTERACȚIUNILE GAZDĂ – AGENT PATOGEN

Lawrence C. Madoff ■ Dennis L. Kasper

În ciuda deceniilor de progrese dramatice privind tratarea și prevenirea lor, bolile infecțioase rămân o cauză majoră de deces și de incapacitate și sunt responsabile pentru înrăutățirea condițiilor de viață ale multor milioane de oameni din întreaga lume. Frecvent, infecțiile reprezintă o provocare pentru abilitatea de diagnosticare a medicului și trebuie să fie luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al sindroamelor care afectează fiecare sistem de organe.

MODIFICAREA EPIDEMIOLOGIEI BOLILOR INFECȚIOASE

Odată cu apariția agenților antimicrobieni, unii lideri medicali au fost convinși că bolile infecțioase vor fi eliminate în curând și vor deveni doar de interes istoric. Într-adevăr, sutele de agenți chimioterapeutici care au fost dezvoltați începând cu al Doilea Război Mondial, dintre care cei mai mulți sunt eficace și siguri, includ medicamente eficiente nu numai împotriva bacteriilor, ci și împotriva virusurilor, a fungilor și a paraziților. Cu toate acestea, la momentul actual realizăm că, așa cum noi am dezvoltat agenții antimicrobieni, microbii au dezvoltat abilitatea de a se sustrage din fața celor mai bune arme ale noastre și contraatacă cu noi strategii de supraviețuire. În rândul tuturor claselor de agenți patogeni ai mamiferelor, rezistența la antibiotice se instalează într-un ritm alarmant. Pneumococii rezistenți la penicilină și enterococii rezistenți la vancomicină au devenit un lucru obișnuit. Au apărut chiar și tulpini de *Staphylococcus aureus* rezistente la vancomicină. Astfel de agenți patogeni reprezintă probleme clinice reale în gestionarea infecțiilor care cu doar câțiva ani în urmă erau ușor de tratat. Boli despre care se credea că au fost aproape eradicate din țările dezvoltate ale lumii, precum tuberculoza, holera și febra reumatică, au revenit cu agresivitate intensificată. Cei mai recenți agenți infecțioși descoperiți par să fi venit în contact cu oamenii ca urmare a schimbărilor din mediul înconjurător și prin deplasarea populațiilor umane și animale. Un exemplu legat de predispoziția unor agenți patogeni de a evada din nișa lor obișnuită îl reprezintă epidemia alarmantă de encefalită din anul 1999, din New York, cauzată de virusul West Nile, care anterior nu a fost izolat niciodată în cele două Americi. Sindromul respirator acut sever (SARS – *severe acute respiratory syndrome*) a fost identificat pentru prima dată în anul 2003. Această entitate clinică a fost cauzată de un coronavirus neobișnuit, ce este posibil să fi provenit de la un animal-gazdă, pentru a deveni un agent patogen uman semnificativ. De-a lungul a peste 10 ani, atenția lumii s-a concentrat asupra gripei aviare H5N1, care s-a răspândit rapid în cadrul fermelor de păsări de curte din Asia, provocând decese în rândul persoanelor expuse, și a ajuns în Europa și în Africa, sporind temerile legate de o nouă pandemie de gripă. Cu toate acestea, când în anul 2009 a izbucnit pandemia, aceasta a apărut în mod neașteptat în America de Nord, dintr-o tulpină H1N1, provenind aparent de la porcine.

Numai în ultimele decenii au fost descoperiți numeroși agenți infecțioși (**fig. 1-1**). Virusul Ebola, metapneumovirusurile umane, *Anaplasma phagocytophila* (agentul anaplasmozei granulocitare umane) și retrovirusurile, cum ar fi HIV, ne plasează într-o poziție de inferioritate, în pofida înțelegerii noastre aprofundate privind patogeneza la nivelul molecular cel mai de bază. Bolile infecțioase au înregistrat o revenire chiar și în țările dezvoltate. Între anii 1980 și 1996, în Statele Unite, mortalitatea produsă de bolile infecțioase a crescut cu 64%, la niveluri care nu au mai fost întâlnite din anul 1940.

Este recunoscut rolul agenților infecțioși în etiologia bolilor considerate cândva a fi de natură neinfecțioasă. De exemplu, în prezent, este unanim acceptat faptul că *Helicobacter pylori* este agentul cauzal al ulcerului peptic și, probabil, al tumorilor maligne gastrice. Virusul uman Papilloma ar putea fi cea mai importantă cauză a cancerului invaziv de col uterin. Virusul herpetic uman de tip 8 este considerat cauza celor mai multe cazuri de sarcom Kaposi. Virusul Epstein-Barr este cauza anumitor limfoame și poate avea un rol în geneza bolii Hodgkin. Există cu siguranță posibilitatea ca alte boli de cauză necunoscută, precum artrita reumatoidă, sarcoidoza sau boala inflamatoare intestinală, să aibă etiologii infecțioase. Există chiar și dovezi conform cărora ateroscleroza poate avea o componentă infecțioasă. Pe de altă parte, sunt date care sugerează că expunerea scăzută în copilărie la agenți patogeni poate contribui la înregistrarea unei creșteri a ratelor bolilor alergice.

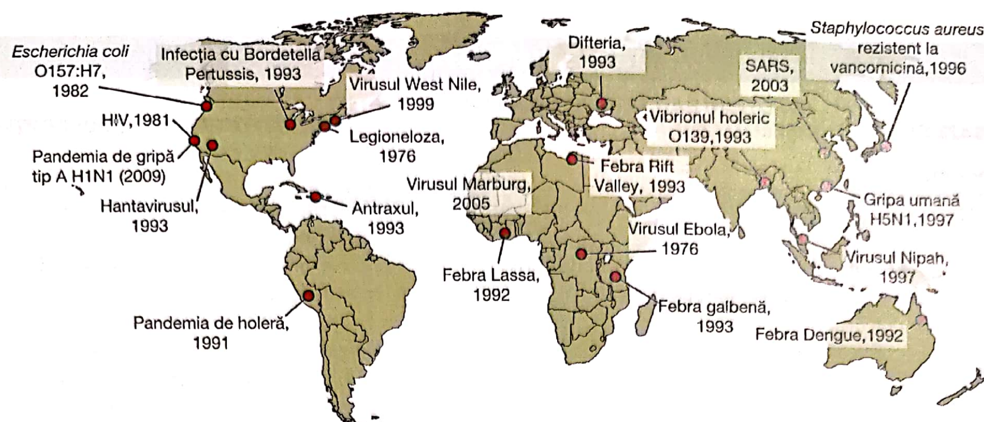


FIGURA 1-1
Harta lumii cu exemple de localizări geografice în care au fost remarcate boli infecțioase care au emers sau care au reapărut. (Adaptată după *Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States*, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.)

Progresele medicale privind lupta împotriva bolilor infecțioase au fost încetinite de modificările populațiilor de pacienți. Gazdele imunocompromise reprezintă, în momentul de față, o proporție semnificativă din populația grav infectată. Medicii induc imunosupresie pacienților lor pentru a preveni respingerea transplantului și pentru a trata bolile neoplazice și inflamatoare. Unele infecții, în special cele cauzate de HIV, imunocompromit în sine gazda. Niveluri mai mici de imunosupresie sunt asociate cu alte infecții, cum ar fi gripa și sifilisul. Agenții infecțioși care coexistă pașnic cu gazdele imunocompetente sunt devastatori în cazul celor care nu au un sistem imunitar nealterat. SIDA a generat evidențierea microorganismelor odată obscure, cum ar fi *Pneumocystis*, *Cryptosporidium parvum* și *Mycobacterium avium.*

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ INFECȚIILE

Inițial, pentru apariția oricărui proces infecțios, are loc o confruntare între agentul patogen și gazdă. Factori precum geografia, mediul și comportamentul influențează astfel probabilitatea infectării. Deși contactul inițial dintre o gazdă susceptibilă și un organism virulent determină frecvent instalarea bolii, unele microorganisme pot fi adăpostite ani de zile la nivelul gazdei înainte ca boala să devină evidentă clinic. Pentru o vizualizare completă, în contextul populației căreia îi aparțin, pacienții trebuie să fie luați în considerare în mod individual. De cele mai multe ori bolile infecțioase nu apar în mod izolat; mai degrabă se răspândesc prin intermediul unui grup expus la o sursă punctuală (de exemplu, o sursă de apă contaminată) sau de la un individ la altul (de exemplu, prin intermediul picăturilor respiratorii). Astfel, medicul trebuie să țină cont de infecțiile predominante din cadrul comunității privite în ansamblul ei. Trebuie obținut un istoric detaliat, care să includă informații legate de călătorii, factori comportamentali, expuneri la animale sau medii potențial contaminate, precum și de condițiile de viață și de muncă. De exemplu, probabilitatea infecției cu *Plasmodium falciparum* poate fi afectată în mod semnificativ de altitudine, climă, teren, sezon și chiar de ora din zi. Tulpinile de *P. falciparum* rezistente la antibiotice sunt localizate în regiuni geografice specifice și o modificare aparent minoră a itinerariului călătoriei poate influența în mod dramatic probabilitatea de a contracta malaria rezistentă la clorochină. În cazul în care sunt trecute cu vederea astfel de detalii importante referitoare la istoric, tratamentul inadecvat poate duce la decesul pacientului. De asemenea, posibilitatea de a dobândi o boală cu transmitere sexuală poate fi semnificativ influențată de o schimbare relativ minoră a practicilor sexuale, cum ar fi metoda de contracepție utilizată. Cunoașterea relației dintre factorii specifici de risc și boală permite medicului să influențeze sănătatea unui pacient, chiar înainte de evoluția infecției, prin modificarea acestor factori și, atunci când este disponibil, prin administrarea unui vaccin, prin imunizare. Clima poate afecta nișa ecologică a unui agent patogen sau a vectorului său și schimbările climaterice pot duce la alterarea endemicității bolilor infecțioase în diferite regiuni. De exemplu, în Italia centrală a apărut recent un focar de Chikungunya, cauzat de alfavirusul transmis de țânțari; focarul anterior fusese limitat la tropice, iar unii au atribuit această expansiune încălzirii globale.

Mulți factori specifici gazdei influențează probabilitatea de a dobândi o boală infecțioasă. Vârsta, istoricul imunizărilor, bolile anterioare, nivelul nutriției, starea de graviditate, bolile coexistente și, probabil, starea emoțională, toate au un anumit impact asupra riscului de infectare după expunerea la un potențial patogen. Importanța mecanismelor individuale de apărare ale gazdei, specifice sau nespecifice, devine evidentă în absența lor, iar înțelegerea acestor mecanisme imune este îmbunătățită prin studii asupra sindroamelor clinice care se dezvoltă la pacienții cu imunodeficiență (**tabelul 1-1**). De exemplu, rata ridicată de atac al bolii meningococice în rândul persoanelor cu deficiențe ale componentelor proteice specifice ale complementului, ale așa-numitului complex de atac al membranei – *membrane attack complex*, MAC (vezi ulterior în acest capitol despre „Imunitatea adaptativă") – comparativ cu populația generală, subliniază importanța prezenței unui sistem intact al complementului în prevenirea infecției meningococice. În

TABELUL 1-1

INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII

DEFECTE ALE GAZDEI	AFECȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR	AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI
Imunitate nespecifică		
Modificări ale tusei	Fractură costală, disfuncție neuromusculară	Bacteriile care provoacă pneumonie, flora orală aerobă și anaerobă
Pierderea acidității gastrice	Aclorhidrie, blocadă histaminică	Specii de *Salmonella*, agenți patogeni enterici
Pierderea integrității cutanate	Traumatism penetrant, piciorul de atlet	Specii de *Staphylococcus*, specii de *Streptococcus*
	Arsuri	*Pseudomonas aeruginosa*
	Cateter IV	Specii de *Staphylococcus*, specii de *Streptococcus*, bacili Gram-negativi, stafilococi coagulazo-negativi
Dispozitiv implantabil	Valve cardiace	Specii de *Streptococcus*, stafilococi coagulazo-negativi, *Staphylococcus aureus*
	Articulații artificiale	Specii de *Staphylococcus*, specii de *Streptococcus*, bacili Gram-negativi
Afectarea florei bacteriene normale	Utilizarea de antibiotice	*Clostridium difficile*, specii de *Candida*
Clearance afectat		
Drenaj slab	Infecții ale tractului urinar	*Escherichia coli*
Secreții anormale	Fibroză chistică	Infecție pulmonară cronică cu *P. aeruginosa*
Răspuns inflamator		
Neutropenie	Malignități hematologice, chimioterapie citotoxică, anemie aplastică, infecție cu HIV	Bacili enterici Gram-negativi, specii de *Pseudomonas*, specii de *Staphylococcus*, specii de *Candida*
Chemotactism	Sindromul Chediak-Higashi, sindromul Job, malnutriția protein-calorică	*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, bacili Gram-negativi
	Defecte de adeziune leucocitară tip 1 și 2	Bacteriile care cauzează infecții ale pielii și sistemice, gingivită
Fagocitoză (celulară)	Lupus eritematos sistemic (LES), leucemie mieloidă cronică, anemie megaloblastică	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
Splenectomie	—	*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, alți streptococi, specii de *Capnocytophaga*, *Babesia microti*, specii de *Salmonella*
Defect antimicrobian (microbicid)	Boala cronică granulomatoasă	Bacterii și fungi catalazo-pozitivi: stafilococi, *E. coli*, specii de *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, specii de *Aspergillus*, specii de *Nocardia*
	Sindromul Chediak-Higashi	*S. aureus*, *S. pyogenes*
	Defect de receptor gamma interferon, deficiență de interleukină 12, defect de receptor interleukină 12	Specii de *Mycobacterium*, specii de *Salmonella*
Imunitate congenitală		
Sistemul complement		
C3	Boală hepatică congenitală, LES, sindrom nefrotic	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, specii de *Pseudomonas*, specii de *Proteus*
C5	Congenital	Specii de *Neisseria*, bacili Gram-negativi
C6, C7, C8	Congenital, SLE	*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*
Cale alternativă	Siclemie	*S. pneumoniae*, specii de *Salmonella*
Receptorul transmembranar toll-like 4	Congenital	Bacili Gram-negativi
Kinaza 4 asociată receptorului pentru interleukina 1 (IRAK)	Congenital	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, alte bacterii
Lectina care leagă mannan (MBL)	Congenital	*N. meningitidis*, alte bacterii

(continuare)

TABELUL 1-1

INFECȚII ASOCIATE CU DEFECTE SELECTATE ALE IMUNITĂȚII (*CONTINUARE*)

DEFECTE ALE GAZDEI	AFECȚIUNI SAU TERAPII ASOCIATE DEFECTELOR	AGENȚI ETIOLOGICI OBIȘNUIȚI AI INFECȚIEI
Imunitate adaptativă		
Deficit/disfuncție a limfocitelor T	Aplazie timică, hipoplazie timică, boala Hodgkin, sarcoidoză, lepră lepromatoasă	*Listeria monocytogenes*, specii de *Mycobacterium*, specii de *Candida*, specii de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, virusul *Herpes simplex*, virusul varicelo-zosterian
	SIDA	*Pneumocystis*, citomegalovirus, virusul *Herpes simplex*, *Mycobacterium avium* intracelular, *C. neoformans*, specii de *Candida*
	Candidoză cutaneo-mucoasă	Specii de *Candida*
	Deficit de purin nucleozid fosforilază	Fungi, virusuri
Deficit/disfuncție a celulelor B	Agamaglobulinemie X-linkată Bruton	*S. pneumoniae*, alți streptococi
	Agamaglobulinemie, leucemie cronică limfocitară, mielom multiplu, disglobulinemie	*H. influenzae, N. meningitidis, S. aureus, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Giardia lamblia, Pneumocystis*, enterovirusuri
	Deficit selectiv de IgM	*S. pneumoniae, H. influenzae, E coli*
	Deficit selectiv de IgA	*G. lamblia*, virusul hepatitei, *S. pneumoniae, H. influenzae*
Deficit/disfuncție mixtă de celule B și T	Hipogamaglobulinemie comună variabilă	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *S. pneumoniae, H. influenzae*, diverse alte bacterii
	Ataxie-telangiectazie	*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*, virusul rubeolei, *G. lamblia*
	Imunodeficiență combinată severă	*S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Candida albicans, Pneumocystis*, virusul varicelo-zosterian, virusul rubeolei, citomegalovirus
	Sindromul Wiskott-Aldrich	Agenți infecțioși asociați cu anomalii ale celulelor T și B
	Sindromul X-linkat de hyper Ig-M	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum*

orice caz, baza genetică a susceptibilității la boli infecțioase este mai complexă decât aceste exemple de defecte care ar putea fi sugerate de la nivelul oricărei gene individuale. Predispoziția umană la bolile infecțioase implică un spectru care variază de la trăsăturile monogenice la cele poligenice și care fac obiectul unui studiu în curs de desfășurare.

Îngrijirea medicală în sine crește riscul pacientului de a dobândi o infecție în mai multe moduri: (1) prin contact cu agenții patogeni în timpul spitalizării, (2) prin zonele de discontinuitate ale pielii (formate ca urmare a utilizării dispozitivelor intravenoase sau prin incizii chirurgicale) ori prin intermediul suprafețelor mucoaselor (cu tuburi endotraheale sau prin cateterizarea vezicii urinare), (3) prin introducerea unor corpuri străine, (4) prin alterarea florei naturale cu antibiotice și (5) prin tratamentul cu medicamente imunosupresoare.

Infecția implică interacțiuni complicate microbi-gazdă și afectează în mod inevitabil ambele componente. În cele mai multe cazuri, pentru dezvoltarea infecțiilor este necesar un proces patogen cu mai multe etape. Având în vedere că o gazdă competentă are o serie complexă de baricade pentru a preveni infecția, factorul patogen de succes trebuie să utilizeze strategii specifice pentru fiecare dintre acești pași. Strategiile specifice utilizate de bacterii, virusuri și paraziți (Cap. 2) au unele similitudini conceptuale remarcabile, dar detaliile strategice sunt unice, nu numai pentru fiecare clasă de microorganisme, dar, de asemenea, și pentru speciile individuale dintr-o clasă.

RĂSPUNSUL IMUN

IMUNITATEA CONGENITALĂ

Pe măsură ce au coevoluat cu microbii, organismele superioare au dezvoltat mecanisme pentru a recunoaște microorganismele și pentru a genera răspunsuri față de acestea. Multe dintre aceste mecanisme, denumite împreună „imunitate înnăscută", din punct de vedere evolutiv sunt arhaice și au fost conservate de la insecte la om. În general, mecanismele imune congenitale exploatează modelele moleculare întâlnite în mod specific în microorganismele patogene. Aceste „semnături patogene" sunt recunoscute de moleculele-gazdă, care interferează în mod direct cu agentul patogen sau inițiază un răspuns ce acționează în acest mod. Imunitatea înnăscută servește la protejarea gazdei, fără o expunere prealabilă la un agent infecțios, respectiv înainte ca imunitatea specifică sau adaptativă să aibă vreo posibilitate de a se dezvolta. De asemenea, imunitatea congenitală funcționează ca un sistem de avertizare, care activează componentele imunității adaptative în etapa precoce a infecției. Sistemul imunitar înnăscut nu conferă gazdei o imunitate de lungă durată, ci mai degrabă oferă apărarea imediată

împotriva infecţiei. Imunitatea înnăscută este mediată celular, prin diferite proteine care se găsesc în gazdă (de exemplu, sistemul complement) şi prin citokine.

Receptorii toll-like (TLR) sunt instructivi pentru ilustrarea modului în care sunt detectate microorganismele şi sunt transmise semnalele către sistemul imunitar. Există cel puţin 11 TLR, fiecare fiind specific pentru detectarea diferitelor clase biologice de molecule. TLR se găsesc pe suprafaţa şi în interiorul endozomului mai multor tipuri de celule-gazdă. De exemplu, chiar şi cantităţi infime de lipopolizaharidă (LPS – *lipopolysaccharide*), o moleculă plasată în mod unic în bacteriile Gram-negative, sunt detectate de proteinele de legare LPS, CD14 şi TLR4 (vezi fig. 2-3). Interacţiunea dintre LPS cu aceste componente ale sistemului imunitar înnăscut determină macrofagele, prin intermediul factorului nuclear activator transcripţional kB (NF- kB), să producă citokine, care generează inflamaţie, şi enzime, care intensifică clearance-ul microbilor. Aceste răspunsuri iniţiale servesc nu numai pentru a limita infecţia, dar, de asemenea, pentru a iniţia răspunsuri imune specifice sau adaptive.

De asemenea, alte sisteme de receptori au fost definite ca fiind importante în reglarea inflamaţiei. Receptorii NOD-like (*nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptors* – NLR) (de exemplu, domeniul de legare al nucleotidelor şi secvenţele repetitive bogate în leukine conţin familii de receptori sau NLR) sunt proteine citoplasmatice care, de asemenea, recunosc modelele moleculare şi activează inflamaţia prin caspaze, care, prin modificarea citokinelor proinflamatoare, cum ar fi interleukina (IL) –1, conduc la activarea semnalizării NF-kB, pentru a induce moleculele inflamatoare. Mediatorii activaţi ai inflamaţiei din interiorul citoplasmei formează complexe multiproteice numite inflamazomi, care promovează procesul inflamator.

IMUNITATEA ADAPTATIVĂ

Odată ajunse în contact cu sistemul imunitar al gazdei, microorganismele se confruntă cu răspunsurile imune ale gazdei, de tip celular şi umoral, strâns integrate. Imunitatea celulară, care cuprinde limfocite T, macrofagele şi celulele natural killer, în primul rând, recunoaşte şi combate agenţii patogeni care proliferează intracelular. Mecanismele imune celulare sunt importante în imunitatea faţă de toate categoriile de agenţi infecţioşi, incluzând cele mai multe virusuri şi numeroase bacterii (de exemplu, *Mycoplasma, Chlamydophila, Listeria, Salmonella şi Mycobacterium*), paraziţi (cum ar fi *Trypanosoma, Toxoplasma* şi *Leishmania*) şi fungi (precum *Histoplasma, Cryptococcus* şi *Coccidioides*). De obicei, limfocitele T sunt activate de celulele dendritice, macrofage şi limfocite B, care prezintă antigene străine, în contextul propriului antigen al complexului major de histocompatibilitate al gazdei faţă de receptorul transmembranar al celulei T. Ulterior, celulele T activate pot acţiona în mai multe moduri pentru a lupta împotriva infecţiilor. Celulele T citotoxice CD8+ pot ataca direct şi lizează celulele-gazdă, care exprimă antigene străine. Celulele T helper CD4+ stimulează proliferarea celulelor B şi producerea de imunoglobuline. Celulele prezentatoare de antigen şi celulele T comunică între ele printr-o varietate de semnale, care acţionează coordonat, pentru a informa sistemul imunitar în vederea obţinerii unui răspuns specific. Celulele T elaborează citokine (de exemplu, interferon), care inhibă în mod direct creşterea agenţilor patogeni sau stimulează uciderea acestora de către macrofagele gazdă şi celulele citotoxice. De asemenea, citokinele măresc imunitatea gazdei prin stimularea răspunsului inflamator (febră, producţia de componente serice de fază acută şi proliferarea leucocitelor). Stimularea citokinei nu determină întotdeauna un răspuns favorabil gazdei; şocul septic (Cap. 16) şi sindromul de şoc toxic (Cap. 38 şi 39) se numără printre afecţiunile care sunt mediate de aceste substanţe inflamatoare.

De asemenea, sistemul imunitar a dezvoltat celule care sunt specializate în a controla sau a determina scăderea răspunsurilor imune. De exemplu, celulele Treg, un subgrup de celule T CD4+, previn răspunsurile autoimune din partea altor celule T şi sunt considerate importante în reglare, prin reducerea răspunsurilor imune la antigenele străine. Se pare că există atât celule Treg care apar în mod natural, cât şi forme dobândite. Unul dintre mecanismele utilizate de celulele Treg în vederea scăderii răspunsului inflamator este producerea de citokine antiinflamatorii IL-10.

Sistemul reticuloendotelial, care înlătură microorganismele circulante, cuprinde celulele fagocitare derivate din monocite (celulele Kupffer) şi celulele Ito din ficat, macrofagele alveolare din plămâni, macrofagele şi celulele dendritice din splină, celulele mezangiale din rinichi, microgliile din creier şi macrofagele şi celulele dendritice din ganglionii limfatici. Cu toate că aceste macrofage tisulare şi leucocite polimorfonucleare (PMN) sunt capabile să ucidă fără ajutor microorganismele, ele funcţionează mult mai eficient atunci când agenţii patogeni sunt mai întâi *opsonizaţi* (din limba greacă – „pregătit pentru a fi mâncat“) de componentele sistemului complement, cum ar fi C3b, şi/sau de anticorpi.

Patogenii extracelulari, incluzând majoritatea bacteriilor încapsulate (cele înconjurate de un strat polizaharidic complex), sunt atacaţi de sistemul imunitar umoral, care include anticorpii, cascada complementului şi celulele fagocitare. Anticorpii sunt glicoproteine complexe (denumite şi imunoglobuline), sunt produşi de limfocitele B mature, circulate în fluidele corpului, şi sunt secretaţi pe suprafeţele mucoaselor. Anticorpii recunosc în mod specific şi se leagă de antigenele străine. Una dintre cele mai impresionante caracteristici ale sistemului imunitar o reprezintă capacitatea de a genera o diversitate incredibilă de anticorpi capabili să recunoască practic fiecare antigen străin cu care încă nu a reacţionat. În plus faţă de specificitatea subtilă, comparativ cu antigenii, imunoglobulinele provin din diferite clase structurale şi funcţionale: IgG sunt predominante în circulaţie şi persistă mai mulţi ani de la expunere; IgM este cel mai prompt anticorp specific care apare ca răspuns la infecţie; IgA secretoare este importantă în imunitatea de la nivelul suprafeţei mucoaselor, în timp ce IgA monomerică apare în ser; şi IgE este importantă în bolile alergice şi parazitare. Anticorpii pot împiedica în mod direct funcţia unui microorganism care invadează, pot neutraliza toxinele şi enzimele secretate sau pot facilita îndepărtarea antigenului (a organismului agresor) cu ajutorul celulelor fagocitare. Imunoglobulinele participă la imunitatea mediată celular, prin promovarea funcţiilor de citotoxicitate dependentă de anticorpi ale anumitor limfocite T. De asemenea, anticorpii promovează depunerea componentelor complementului pe suprafaţa invadatorului.

Sistemul complement este alcătuit dintr-un grup de proteine serice care funcţionează ca o cascadă colaborativă, autoreglată, de enzime care aderă la – şi în unele cazuri poate

perturba – suprafața organismelor agresoare. Unele dintre aceste proteine aderente de suprafață (de exemplu, C3b) pot acționa în acest caz ca opsonine, pentru distrugerea microbilor de către fagocite. Componentele „terminale", care intervin mai târziu (C7, C8 și C9), pot distruge în mod direct unele bacterii invadatoare (în special multe dintre *Neisseriae*), prin formarea unui complex de atac asupra membranei și prin perturbarea integrității membranei bacteriene, provocând astfel bacterioliză. Alte componente ale complementului, cum ar fi C5a, acționează precum chemoatractanți pentru PMN (vezi mai jos). Activarea complementului și sedimentarea lui se realizează prin una sau prin ambele căi: calea *clasică* este activată, în primul rând, de complexele imune (respectiv anticorpul se fixează de antigen) și calea *alternativă* este activată de componentele microbiene, în mod frecvent în absența anticorpilor. PMN au receptori atât pentru anticorpi, cât și pentru C3b, și anticorpul și complementul funcționează împreună, pentru a ajuta la clearance-ul agenților infecțioși.

PMN, celulele sanguine albe cu durată scurtă de viață, care înglobează și ucid microbii invadatori, sunt mai întâi atrase spre zonele inflamatoare de chemoatractanți, cum ar fi C5a, care este un produs al activării complementului la locul infecției. PMN se plasează la locul infecției prin aderarea la moleculele de adeziune celulară, exprimate de celulele endoteliale. Celulele endoteliale exprimă acești receptori, denumiți *selectine* (CD-62, ELAM-1), ca răspuns la citokinele inflamatoare, cum ar fi factorul de necroză tumorală α și IL-1. Legarea acestor molecule de selectină de receptorii specifici situați pe PMN determină aderența PMN la endoteliu. Ulterior are loc reglarea în sens pozitiv, mediată de citokine, și expresia moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) de pe celulele endoteliale, iar acest ultim receptor se leagă de integrinele β_2 de pe PMN, facilitând astfel diapedeza în compartimentul extravascular. Odată ce PMN ajung în compartimentul extravascular, molecule diverse (de exemplu, acizii arahidonici) amplifică și mai mult procesul inflamator.

ABORDAREA PACIENTULUI **Boli infecțioase**

La prezentare, manifestările clinice ale bolilor infecțioase sunt nenumărate, variind de la procese fulminante, care pun viața în pericol, la afecțiuni de scurtă durată și autolimitate, până la maladii cronice nedureroase. Un istoric minuțios este esențial și trebuie să includă detalii privind bolile cronice de bază, medicația administrată, ocupația și date legate de călătorii. Factorii de risc asociați expunerii la anumite tipuri de agenți patogeni pot furniza indicii importante pentru diagnostic. Un istoric cu privire la practicile sexuale poate dezvălui riscuri asociate expunerii la HIV și alți agenți patogeni cu transmitere sexuală. Un istoric legat de contactul cu animale poate sugera numeroase diagnostice, incluzând rabia, febra Q, bartoneloza, infecția cu *Escherichia coli* O157 sau criptococoza. Transfuziile de sânge au fost legate de boli care variază de la hepatitele virale la malarie sau la bolile prionice. Un istoric care evidențiază expunerea la vectorii insecte (asociat cu informații referitoare la sezon și locul geografic al expunerii) poate orienta spre luarea în considerare a unor boli precum febra pătată a Munților Stâncoși, alte boli cauzate de infecțiile cu *Rickettsia*, tularemia, boala Lyme, babesioza, malaria, tripanosomiaza și numeroase infecții arbovirale. Ingestia de lichide sau de alimente contaminate poate determina infecții enterice cu *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, amibe, criptosporidia sau helminți. Din moment ce bolile infecțioase pot implica mai multe organe, o examinare atentă a sistemelor poate oferi indicii importante cu privire la procesul patologic.

Examenul fizic trebuie să fie efectuat integral și trebuie acordată atenție detaliilor aparent minore, cum ar fi un murmur cardiac fin, care ar putea indica endocardită bacteriană, sau o leziune a retinei, care sugerează o candidoză diseminată sau o infecție cu citomegalovirus. Erupțiile sunt indicii extrem de importante în diagnosticarea infecțioasă și pot fi singurul semn care să semnaleze o anumită etiologie (Cap. 9 și 11). Anumite erupții cutanate sunt într-atât de specifice încât sunt patognomonice – de exemplu, exantemele bolilor copilăriei (rujeola, rubeola, varicela), leziunile țintă ale eritemului migrator (boala Lyme), ectima cangrenoasă (*Pseudomonas aeruginosa*) și escarele (ricketsioze). Alte erupții cutanate, deși mai puțin specifice, pot fi indicatori de diagnostic extrem de importanți. Recunoașterea promptă, la pacienții imunodeprimați, a erupțiilor scarlatiniforme precoce și a erupțiilor peteșiale tardive, caracteristice infecției meningococice, sau a leziunilor embolice discrete ale infecțiilor fungice diseminate poate grăbi instituirea terapiei în măsură să salveze vieți. Febra (Cap. 8, 9 și 10) este o manifestare comună a infecției și poate fi aparent singurul indiciu. Uneori modelul febrei sau constatările asociate temporar pot ajuta la cizelarea diagnosticului diferențial. De exemplu, febra care apare la fiecare 48-72 de ore este sugestivă pentru malarie (Cap. 119). În cazul ridicării temperaturii corpului în febră (prin resetarea valorii hipotalamice de referință mediată de citokine) trebuie să se facă distincție între creșterea temperaturii din alte cauze, cum ar fi toxicitatea medicamentoasă (Cap. 10), și șocul caloric (Cap. 8).

INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR

Studiile de laborator trebuie să fie atent luate în considerare și îndreptate spre stabilirea unui diagnostic etiologic în cel mai scurt timp posibil, la cel mai mic cost cu putință și cu cel mai mic disconfort pentru pacient. Din moment ce suprafețele mucoase și pielea sunt colonizate cu numeroase microorganisme inofensive sau benefice, culturile trebuie să fie realizate într-o manieră care să reducă la minimum riscul de contaminare cu această floră normală, cu maximizarea concomitentă a randamentului agenților patogeni. O probă de spută este cu mult mai corect recoltată în urma instructajului atent efectuat de clinician decât atunci când este colectată într-un recipient lăsat pur și simplu la capul patului, cu instrucțiuni sumare. Colorarea Gram a exemplarelor trebuie interpretată cu atenție și trebuie evaluată calitatea probei. Concluziile oferite de colorația Gram ar trebui să corespundă rezultatelor culturii; o discrepanță poate sugera posibilități de diagnostic cum ar fi infecții cauzate de bacterii cu dezvoltare rapidă sau anaerobe.

Laboratorul de microbiologie trebuie să fie un aliat în efortul de diagnosticare. Personalul de laborator abil va sugera cultura optimă și condițiile de transport sau testele alternative, pentru a facilita diagnosticul. În cazul în care a fost informat cu privire la potențialii agenți patogeni specifici, personalul de laborator alertat va acorda timp suficient acestor organisme pentru a deveni evidente în cultură, chiar și atunci când sunt prezente în număr mic sau au o creștere lentă. Tehnicianul parazitolog informat privind considerațiile de diagnostic specifice relevante pentru un anumit caz ar putea detecta prezența sporadică într-o probă de scaun a ouălor, altminteri evazive, sau a chisturilor. În cazurile în care diagnosticul pare dificil, serul din timpul fazei timpurii, acute a bolii trebuie păstrat, astfel încât să poată fi detectată ulterior o creștere diagnostică a titrului de anticorpi față de un anumit agent patogen. Antigenele bacteriene și fungice pot fi detectate, uneori, în fluidele corpului, chiar și atunci când culturile sunt negative sau sunt sterilizate prin terapia cu antibiotice. Tehnicile de multiplicare a acizilor nucleici permit amplificarea secvențelor specifice de ADN și ARN, astfel încât cantități infime de agenți patogeni pot fi recunoscute în specimenele gazdă.

TRATAMENT Boli infecțioase

Terapia optimă a bolilor infecțioase necesită cunoștințe vaste de medicină și un raționament clinic atent. Infecțiile care pun viața în pericol, precum meningita bacteriană sau sepsisul, encefalita virală sau malaria falciparum, trebuie tratate imediat, de multe ori înainte ca un microorganism cauzal specific să fie identificat. Agenții antimicrobieni trebuie selectați empiric și trebuie să fie activi împotriva unei game de potențiali agenți infecțioși, în concordanță cu scenariul clinic. În contrast, într-un proces autolimitat sau până la stabilirea unui diagnostic specific, judecata clinică corectă dictează uneori restricție în administrarea de medicamente antimicrobiene. Dictonul *primum non nocere* trebuie să fie respectat și trebuie să ne amintim că toți agenții antimicrobieni implică un risc (și un cost). Poate să apară toxicitatea directă – de exemplu, ototoxicitatea cauzată de aminoglicozide, lipodistrofia generată de medicamentele antiretrovirale și hepatotoxicitatea cauzată de agenții antituberculoși, cum ar fi izoniazida și rifampicina. Reacțiile alergice sunt frecvente și pot fi grave. Din moment ce uneori, ca urmare a eradicării florei normale, apar suprainfecția și colonizarea de către un microorganism rezistent, un principiu invariabil un principiu invariabil este direcționarea, pe cât posibil, a terapiei bolilor infecțioase spre un spectru îngust de agenți infecțioși. Tratamentul specific pentru agentul patogen ar trebui să conducă la perturbarea cât mai puțin posibil a microflorei gazdei. Într-adevăr, viitorii agenți terapeutici vor putea acționa nu prin uciderea unui microb, ci prin interferarea cu unul sau mai mulți dintre factorii de virulență.

Cu câteva excepții, pentru vindecare, abcesele necesită drenaj chirurgical sau percutanat. Corpurile străine, incluzând dispozitivele medicale, trebuie să fie în general îndepărtate, cu scopul de a elimina o infecție a dispozitivului sau a țesutului adiacent. Alte infecții, precum fasceita necrozantă, peritonita cauzată de un organ perforat, cangrena gazoasă și osteomielita cronică, necesită intervenția chirurgicală ca modalitate principală de tratament; în aceste condiții, antibioticele joacă doar un rol adjuvant.

Rolul imunomodulatorilor în managementul bolilor infecțioase a primit o atenție sporită. Glucocorticoizii s-au dovedit benefici în tratamentul adjuvant al meningitei bacteriene și în terapia pneumoniei cu *Pneumocystis* la pacienții cu SIDA. Utilizarea acestor agenți în alte procese infecțioase rămâne mai puțin clară, iar în unele cazuri este defavorabilă - în malaria cerebrală, de exemplu. Proteina C activată (drotrecoginul alfa activat) este primul agent imunomodulator disponibil pe scară largă pentru tratamentul sepsisului sever. Utilitatea sa demonstrează interdependența cascadă de coagulare – imunitate sistemică. Alți agenți care modulează răspunsul imun sunt inhibitorii prostaglandinelor, limfokinele specifice și inhibitorii factorului de necroză tumorală. Terapia anticorpilor specifici joacă un rol în tratamentul în prevenirea multor boli. Imunoglobulinele specifice au fost mult timp cunoscute cu rol în prevenirea dezvoltării rabiei simptomatice și a tetanosului. Au fost dezvoltați anticorpi monoclonali care vizează agenți patogeni specifici (de exemplu, pentru tratamentul infecției cu virusul sincițial respirator). Există o nevoie urgentă de studii clinice bine concepute pentru a evalua fiecare nouă modalitate intervențională.

PERSPECTIVE

Simplitatea genetică a multor agenți infecțioși le permite să fie supuși unei evoluții rapide și să dezvolte avantaje selective, care au ca rezultat variația constantă a manifestărilor clinice ale infecției. Mai mult decât atât, schimbările mediului înconjurător și ale gazdei pot predispune populații noi la anumite infecții. Evoluția dramatică a virusului West Nile, concentrat inițial, în anul 1999, în orașul New York, și ulterior în locații răspândite pe întreg continentul nord-american, până în vara anului 2002, a cauzat alarmă pe scară largă, ilustrând teama pe care aceste noi epidemii o induc psihicului uman. Răspândirea intenționată a sporilor letali de *Bacillus anthracis*, prin Serviciul Poștal al Statelor Unite, i-a trezit pe mulți dintr-o stare de complacere privind armele biologice.

„Frica de necunoscut este rareori mai bine afișată decât prin reacția unei populații la apariția unei epidemii, în special atunci când epidemia lovește fără o cauză aparentă." Edward H. Kass a făcut această declarație în anul 1977, cu referire la legioneloză, boală nou descoperită, dar ar putea fi aplicată în egală măsură SARS, gripei H1N1 sau oricărei alte boli noi și misterioase. Potențialul agenților infecțioși de a se manifesta în noi și neașteptate moduri solicită ca medicii și oficialii din domeniul sănătății publice să fie informați, vigilenți și receptivi în abordarea bolilor inexplicabile. Apariția unor germeni patogeni rezistenți la substanțele antimicrobiene (de exemplu, enterococii, care

sunt rezistenți la toți agenții antimicrobieni cunoscuți și care pot provoca infecții în esență netratabile), precum și numărul mic de noi clase de medicamente antimicrobiene i-au determinat pe unii să concluzioneze că intrăm în „era postantibiotice". Alții consideră că bolile infecțioase nu mai sunt o amenințare la adresa sănătății mondiale la fel de gravă ca odinioară. Progresul pe care l-au înregistrat știința, medicina și societatea în ansamblul ei privind combaterea acestor maladii este impresionant și este ironic faptul că, deși suntem în pragul unei înțelegeri a biologiei fundamentale a microbului, bolile infecțioase ridică probleme reînnoite. Suntem amenințați de apariția unor noi boli, cum ar fi SARS, hepatita C și infecția cu virusul Ebola, și de reapariția unor inamici vechi, cum ar fi tuberculoza, holera, ciuma și infecția cu *Streptococcus pyogenes*. Cercetătorii dedicați studiului bolilor infecțioase au fost, probabil, mai surprinși decât oricine altcineva de aceste evoluții. Cei care au cunoștințe legate de agenții patogeni sunt conștienți de adaptabilitatea și de diversitatea lor incredibilă. Pe cât de ingenioasă și de succes, până în prezent, din punctul de vedere al abordărilor terapeutice, capacitatea noastră de a dezvolta metode de combatere a agenților infecțioși nu a corespuns numărului vast de strategii utilizate de marea de microbi care ne înconjoară. Numărul lor absolut și ritmul în care pot evolua sunt descurajatoare. Mai mult decât atât, schimbările de mediu, călătoriile rapide la nivel mondial, mișcările populației și medicina în sine – prin utilizarea de antibiotice și de agenți imunosupresori –, toate cresc impactul bolilor infecțioase. Cu toate că se vor crea noi vaccinuri și antibiotice, se vor îmbunătăți comunicarea la nivel mondial și noile modalități de tratare și prevenire a infecției, microbii patogeni vor continua să dezvolte noi strategii proprii, prezentându-ni-se cu provocări dinamice, fără sfârșit.

CAPITOLUL 2

MECANISMELE MOLECULARE ALE PATOGENEZEI MICROBIENE



Gerald B. Pier

Pe parcursul ultimelor patru decenii, studiile moleculare ale patogenezei microorganismelor au condus la o explozie de informații cu privire la diferitele particule microbiene și legate de gazdă care contribuie la procesele infecțioase și de apariție a bolilor. Aceste procese pot fi clasificate în mai multe etape: conflictul microbian cu gazda și pătrunderea în interiorul acesteia; dezvoltarea microbiană după invazie; evitarea apărării înnăscute a gazdei; invazia tisulară și tropismul; leziunile tisulare; și transmiterea către o nouă gazdă. Virulența este măsura capacității unui microorganism de a provoca o boală și este o funcție a factorilor patogeni elaborați de microbi. Acești factori promovează colonizarea (simpla prezență a microbilor potențial patogeni în sau pe o gazdă), infecția (atașarea și creșterea agenților patogeni și evitarea apărării gazdei) și boala (de multe ori, dar nu întotdeauna, ca rezultat al activității toxinelor secretate sau al metaboliților toxici). În plus, răspunsul inflamator al gazdei la infecție contribuie, în mare măsură, la evoluția bolii și la semnele și simptomele sale clinice concomitente.

CĂILE DE PĂTRUNDERE ȘI DE ADERARE MICROBIANĂ

Locuri de pătrundere

Un agent patogen microbian potențial poate pătrunde prin orice porțiune a unui organism gazdă. În general, tipul de boală produs de un anumit microb este adesea o consecință directă a traseului său de intrare în organism. Cele mai comune site-uri de intrare sunt mucoasele (tracturile respirator, digestiv și urogenital) și pielea. Ingerarea, inhalarea și contactul sexual sunt căi tipice de pătrundere microbiană. Alte locuri de intrare includ zonele de leziune ale pielii (tăieturi, mușcături, arsuri, traumatisme), concomitent cu injectarea, pe căi naturale (respectiv prin intermediul vectorilor) sau artificiale (adică leziuni produse de ace). Câțiva agenți patogeni, cum ar fi speciile de *Schistosoma*, pot penetra pielea intactă. Conjunctiva poate fi un loc de intrare pentru agenții patogeni ai ochiului care, ocazional, pornind din acel punct, se răspândesc sistemic.

Pătrunderea microbiană se bazează, de obicei, pe prezența unor factori specifici necesari pentru persistența și dezvoltarea într-un țesut. Răspândirea fecal-orală, prin tractul digestiv, necesită un profil biologic compatibil cu supraviețuirea în mediile variate ale tractului gastrointestinal (incluzând pH-ul scăzut al stomacului și conținutul biliar ridicat al intestinului), precum și în alimentele sau în apa contaminată din exteriorul gazdei. Microorganismele care ajung să pătrundă prin tractul respirator subzistă în micile picături umede produse în timpul strănutului și al tusei. Patogenii care intră pe căi venerice adesea supraviețuiesc cel mai bine în mediul umed și cald al mucoasei urogenitale și au o gamă restrânsă de gazde (de exemplu, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* și HIV).

Biologia microbilor care intră prin piele este foarte variată. Unele dintre aceste microorganisme pot supraviețui într-o gamă largă de medii, cum ar fi glandele salivare sau tractul digestiv al vectorilor artropode, gurile animalelor mai mari, solul și apa. O biologie complexă permite protozoarelor parazite, precum *Plasmodium, Leishmania* și speciile de *Trypanosoma*, să sufere modificări morfogenice, care permit transmiterea organismului la gazde mamifere, în timpul hrănirii cu sânge a insectelor. Plasmodiile sunt injectate ca sporozoiți infectanți, din glandele salivare, în timpul hrănirii țânțarului. Paraziții *Leishmania* sunt regurgitați ca promastigote din tractul digestiv al muștelor de nisip și injectați într-o gazdă susceptibilă. *Trypanosoma* sunt mai întâi ingerați de la gazdele infectate de gândacii *Reduviidae*; ulterior, agenții patogeni se multiplică în tractul gastrointestinal al insectelor și sunt eliberați prin fecale, pe pielea gazdei, în timpul hrănirii ulterioare. Cei mai mulți microbi care sunt depuși direct pe pielea intactă ajung să moară, deoarece supraviețuirea pe piele sau în foliculii de păr necesită rezistență la acizi grași, la un pH scăzut și față de alți factori antimicrobieni situați pe piele. Odată ce este deteriorată (și, în special, în cazul în care devine necrotică), pielea poate fi un portal important de intrare și de creștere pentru agenții patogeni și de elaborare a produselor lor toxice. Infecțiile arsurilor și tetanosul sunt exemple evidente. După producerea mușcăturilor de animale, agenți patogeni prezenți în saliva acestora au acces la țesuturile victimei, prin pielea deteriorată. Rabia este paradigma pentru acest proces patogen; virusul rabiei se dezvoltă în celulele musculare striate de la locul de inoculare.

Aderența microbiană

Odată prezenți pe sau în interiorul unei gazde, cei mai mulți microbi trebuie să se ancoreze de un țesut sau de un factor tisular; posibilele excepții sunt microorganismele care intră direct în fluxul sanguin și se multiplică acolo. Liganzii specifici sau adezinele pentru receptorii gazdă constituie un segment major de studiu din domeniul patogenezei microbiene. Adezinele cuprind o gamă largă de structuri de suprafață care nu numai că ancorează microbii de un țesut, ci, acolo unde este cazul, și facilitează penetrarea celulară și, de asemenea, provoacă răspunsurile gazdei, critice pentru procesul patogenic **(tabelul 2-1)**. Cei mai mulți microbi produc multiple adezine specifice pentru receptorii multipli ai gazdei. Adesea aceste adezine sunt redundante, prezintă o variabilitate serologică și acționează aditiv sau sinergic cu alți factori microbieni, pentru a promova fixarea microbiană de țesuturile gazdă. În plus, unii microbi adsorb proteinele gazdă pe suprafața lor și utilizează receptorul proteic natural al gazdei pentru legarea microbiană și penetrarea celulelor țintă.

Adezinele virale

Toți agenții patogeni virali trebuie să se lege de celulele gazdă, să pătrundă în interiorul lor și să se reproducă în cadrul acestora. Proteinele virale de acoperire servesc ca liganzi pentru penetrarea celulară și poate fi nevoie de mai mult de o interacțiune ligand-receptor; de exemplu, HIV utilizează învelișul său glicoproteic (gp) 120 pentru a intra în celulele gazdă, prin legarea atât de CD4, cât și de unul dintre cei doi receptori pentru chemokine (desemnate CCR5 și CXCR4). În mod similar, glicoproteina H a virusului rujeolei se leagă atât de CD46, cât și de proteinele moesin cu rol în organizarea membranei de pe celulele gazdă. Proteinele gB și gC situate pe virusul herpes simplex se leagă de heparan sulfat, cu toate că această adeziune nu este esențială pentru intrare, ci mai degrabă servește concentrării virionilor aproape de suprafața celulei; această etapă este urmată de atașarea de celulele mamiferelor, mediată de proteina virală gD, cu formarea ulterioară a unui homotrimer de proteine virale gB sau a unui heterodimer de proteine virale gH și gL, care permite fuzionarea învelișului viral cu membrana celulei gazdă. Pentru a pătrunde, virusul herpes simplex poate utiliza un număr de receptori eucariotici de suprafață celulară, incluzând mediatorul de intrare al virusului herpetic (legat de receptorul factorului de necroză tumorală), membrii superfamiliei imunoglobulinelor, proteinele nectin-1 și nectin-2 și heparan sulfatul modificat.

Adezinele bacteriene

Printre adezinele microbiene studiate mai în detaliu sunt pilii și flagelii bacterieni **(fig. 2-1)**. *Pilii* sau *fimbriile* sunt folosite frecvent de bacteriile Gram-negative pentru atașarea de celulele și țesuturile gazdă; studiile recente au identificat factori similari produși de organismele Gram-pozitive, cum ar fi streptococi de grup B. Pe imaginile obținute cu ajutorul microscopului electronic, aceste proiecții asemănătoare firelor de păr (până la câteva sute per celulă) pot fi limitate la un capăt al microorganismului (pili polari) sau distribuite mai uniform pe întreaga suprafață. O celulă individuală poate avea pili cu funcții variate. Majoritatea pililor sunt alcătuiți dintr-o subunitate proteică pilară majoră (greutate moleculară 17.000-30.000) care, pentru a forma pilii, polimerizează. Multe tulpini de *Escherichia coli* izolate din tractul urinar infectat exprimă pili de legare de manoză de tip 1, care se leagă de glicoproteinele membranare integrante, numite *uroplakine*, și care acoperă celulele din epiteliul vezicii urinare, sunt inhibate de D-manoză. Alte tulpini produc Pap (pielonefrită asociată) sau adezină pilială P, care mediază legarea reziduurilor de digalactoză (gal-gal) de pe globozidele caracteristice grupelor sanguine umane P. Ambele tipuri de pili au proteine localizate la vârfurile unităților piliare principale, care sunt esențiale pentru specificitatea de legare a întregii unități piliare. Cu toate că imunizarea cu tipul de proteină care leagă manoza (FimH) pililor de tip 1 previne infecțiile vezicale experimentale cu *E. coli* la șoareci și maimuțe, un studiu uman cu acest vaccin nu a avut succes. Celulele de *E. coli*, care cauzează boala diareică, exprimă receptori pilus-like față de enterocitele intestinului subțire, împreună cu alți receptori denumiți *factori de colonizare*.

Tipul IV de pili, un tip comun de pili întâlniți la speciile de *Neisseria*, la speciile de *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* serotip Typhi, *E. coli* enteropatogenic și *Pseudomonas aeruginosa*, mediază aderența

TABELUL 2-1

EXEMPLE DE INTERACȚIUNI LIGAND MICROBIAN – RECEPTOR

MICROORGANISM	TIP DE LIGAND MICROBIAN	RECEPTOR GAZDĂ
Patogeni virali		
Virusul gripal	Hemaglutinină	Acid sialic
Virusul rujeolei		
Tulpini vaccinale	Hemaglutinină	CD46/ moesin
Tulpini sălbatice	Hemaglutinină	Molecule de semnalizare de activare limfocitară (SLAM)
Virusul herpetic uman tip 6	?	CD46
Virusul herpes simplex	Glicoproteina C	Heparan sulfat
HIV	Glicoproteină de suprafață	CD4 și receptorii de chemokine (CCR5 și CXCR4)
Virusul Epstein-Barr	Înveliș proteic	CD21 (CR2)
Adenovirusul	Proteină fibrilară	Receptor Coxsackie-adenovirus (CAR)
Virusul Coxsackie	Proteine virale de acoperire	CAR și antigene de clasă majoră I de histocompatibilitate
Patogeni bacterieni		
Specii de *Neisseria*	Pili	Cofactor al proteinei de membrană (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	Pili și flageli	Asialo-GM1
	Lipopolizaharide	Reglator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)
Escherichia coli	Pili	Reziduuri de ceramide/manoză și digalactozil digliceridă
Streptococcus pyogenes	Capsule de acid hialuronic	CD44
Specii de *Yersinia*	Invazie/locus accesoriu de invazie	β1, Integrine
Bordetella pertussis	Hemaglutinină filamentoasă	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorbit	CR3
Mycobacterium tuberculosis	C3bi adsorbit	CR3; DC-SIGN[a]
Patogeni fungici		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Posibil proteine ale matricei și integrine
Candida albicans	Int1p	Proteine ale matricei extracelulare
Protozoare patogene		
Plasmodium vivax	Forme de merozoiți	Antigenul Duffy Fy
Plasmodium falciparum	Proteina care se leagă de eritrocit 175 (EBA-175)	Glicoforin A
Entamoeba histolytica	Lectină de suprafață	N-acetilglucozamină

[a] O lectină nouă dendritică specifică celulară de tip C.

organismelor la suprafețele țintă. Tipul IV de pili tinde să aibă o regiune amino-terminală conservată relativ și o regiune carboxi-terminală mai variabilă. În cazul unora dintre specii (de exemplu, *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* și *E. coli* enteropatogenic), pilii sunt esențiali pentru atașarea de celulele epiteliale mucoase. Pentru altele, precum *P. aeruginosa*, pilii doar mediază parțial adeziunea celulelor la țesuturile gazdei. Celulele de *V. cholerae*, pentru colonizarea intestinală, par să folosească două tipuri diferite de pili. Deși interferența cu această etapă de colonizare pare a fi o strategie antibacteriană eficientă, încercările de a dezvolta pentru bolile umane vaccinuri bazate pe pili nu au avut succes până în prezent.

Flagelii sunt anexe lungi, atașate unuia sau ambelor capete ale celulei bacteriene (flagel polar) sau distribuite pe întreaga suprafață celulară (flagel peritriche). Flagelii, asemănător pililor, sunt compuși dintr-o proteină de bază polimerizată sau agregată. În flageli, subunitățile proteice formează o structură elicoidală strânsă și variază serologic în funcție de specie. Spirochetele, cum ar fi *T. pallidum* și *Borrelia burgdorferi*, au filamente axiale similare flagelilor, care rulează în jos pe axa lungă a centrului celulei, și ele „înoată“, prin rotație, în jurul acestor filamente. Unele bacterii, în absența unor structuri cu motilitate evidentă, pot aluneca pe o suprafață.

Alte structuri bacteriene implicate în adeziunea la țesuturile gazdei includ proteine stafilococice și streptococice specifice, care se leagă de proteinele matricei extracelulare umane, cum ar fi fibrina, fibronectina, fibrinogenul, laminina și colagenul. Fibronectina pare a fi un receptor utilizat în mod obișnuit de diferiți agenți patogeni; o anumită secvență de aminoacizi din fibronectină, Arg-Gly-Asp sau RGD, este o țintă importantă, utilizată de bacterii pentru a se lega de țesuturile gazdei. Cuplarea unei proteine de suprafață a *Staphylococcus aureus* înalt conservat, factorul de agregare A (ClfA), de fibrinogen a fost implicată în multe aspecte ale patogenezei. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu clinic finalizat în aprilie 2006, încercările de a întrerupe această interacțiune și de a preveni sepsisul cu *S. aureus* la nou-născuții cu greutate redusă la naștere, prin administrarea intravenoasă a unui produs care să includă IgG, derivat din plasma persoanelor cu un titru ridicat de anticorpi la ClfA, nu și-au putut demonstra eficacitatea. Învelișul exterior conservat al *P. aeruginosa*, alcătuit din lipopolizaharide (LPS), mediază legarea de reglatorul de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR), situat pe celulele

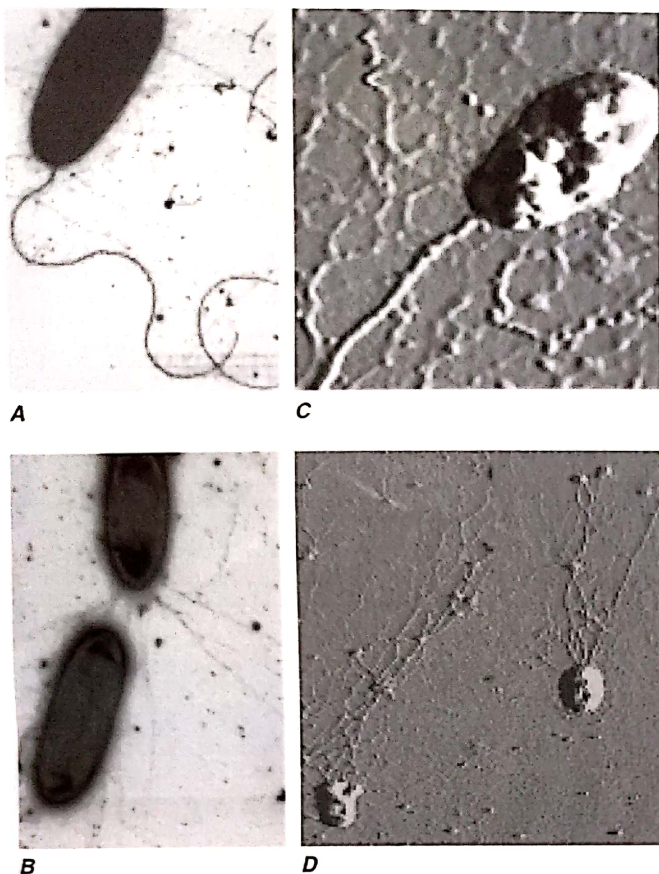


FIGURA 2-1
Structurile bacteriene de suprafață. *A.* și *B.* Imagini micrografice electronice clasice cu celule fixate de *Pseudomonas aeruginosa*. Flagelii (***A***) și pilii (***B***) proeminează la nivelul polilor bacterieni. ***C.*** și ***D.*** Imagine microscopică de forță atomică a *P. aeruginosa* vii, proaspăt cultivate pe o suprafață netedă de mică. Această tehnologie dezvăluie detaliile fine, tridimensionale, ale structurilor bacteriene de suprafață. (*Imagini reproduse prin amabilitatea dr. Martin Lee și dr. Milan Bajmoczi, Harvard Medical School.*)

epiteliale ale căilor respiratorii – o posibilitate care pare a fi esențială pentru rezistența normală a gazdei la infecție. Un număr de agenți patogeni bacterieni, incluzând stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus* și *E. coli* uropatogenic, precum și *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, specii de *Bordetella* și *Acinetobacter baumannii*, exprimă o polizaharidă de suprafață compusă din unități de N-acetil-D-glucozamină lincate în pozițiile poli β(1-6). Una dintre funcțiile sale este de a promova legarea de materialele utilizate la fabricarea cateterelor și a altor tipuri de dispozitive implantabile. Această polizaharidă poate fi un factor critic în inițierea unor infecții legate de dispozitive, de agenți patogeni precum stafilococii și *E. coli*. Tehnicile imagistice de mare putere (de exemplu, microscopia de forță atomică) au arătat că celulele bacteriene au o suprafață neomogenă, care probabil poate fi atribuită diferitelor concentrații ale moleculelor de suprafață celulară, incluzând adezinele microbiene, în anumite locuri de pe suprafața celulei (fig. 2-1*D*).

Adezinele micotice

Au fost descrise mai multe adezine fungice care mediază colonizarea suprafețelor epiteliale, în special prin aderarea la structuri precum fibronectina, laminina și colagenul. Produsul genei Candida albicans INT1, Int1p, prezintă asemănări cu integrinele mamiferelor care se leagă de proteinele matricei extracelulare. Producerea unei modificări a *Saccharomyces cerevisiae* normale, neaderente, cu această genă, permite acestor celule fungice să adere la celulele epiteliale umane. Adezinele secvențiale asemănătoare aglutininei (ALS – *agglutinin-like sequence*) sunt glicoproteine mari de suprafață celulară, care mediază aderența formei patogene a *Candida* la țesuturile gazdei. Aceste adezine posedă o structură conservată din trei domenii, compusă dintr-un domeniu N-terminal, care mediază aderența de receptorii de țesut, un motiv central, alcătuit dintr-un număr de reluări ale unei secvențe conservate de 36 de aminoacizi, și un domeniu C-terminal, care variază în lungime și secvență și conține un situs adițional de ancorare glicozil-fosfatidil-inositol (GPI), care permite legarea adezinei de peretele celular fungic. Variabilitatea numărului de domenii centrale din diferite proteine ale ALS caracterizează adezine diferite, cu specificitate pentru diferiți receptori gazdă. Aceste adezine ALS sunt exprimate în anumite condiții de mediu – adesea asociate cu stresul – și sunt cruciale pentru patogeneza infecțiilor fungice.

În cazul mai multor agenți patogeni fungici care inițiază infestații după inhalarea materialului infecțios, inoculul este ingerat de macrofagele alveolare, în care celulele fungice sunt transformate în fenotipuri patogene. Precum *C. albicans*, *Blastomyces dermatitidis* se leagă de integrinele CD11b/CD18, precum și de CD14 de pe macrofage. *B. dermatitidis* produce o proteină de suprafață 120-kDa, denumită WI-1, care mediază această adeziune. Domeniul de legare al IL-1 este omolog cu proteina invazivă a *Yersinia*, care se leagă la același tip de receptor al celulei gazdă. Un factor neidentificat de pe *Histoplasma capsulatum* mediază, de asemenea, legarea acestui agent patogen fungic de proteinele de suprafață tip integrină.

Adezinele patogenilor eucariotici

Paraziții eucariotici folosesc ca adezine glicoproteine de suprafață complicate, dintre care unele sunt lectine (proteine care se leagă de hidrați de carbon specifici situați pe celulele gazdă). De exemplu, *Plasmodium vivax*, una dintre cele cinci specii de *Plasmodium* care cauzează malarie, se leagă (prin intermediul proteinei de legare Duffy) de antigenul carbohidrat Fy al grupei de sânge Duffy de pe eritrocite. *Entamoeba histolytica*, a treia cauză de deces prin boli parazitare, exprimă două proteine care se leagă de dizaharid galactoza/N-acetilgalactozamină. Rapoartele indică faptul că acei copii care prezintă la nivelul mucoaselor anticorpi IgA față de una dintre aceste lectine sunt rezistenți la reinfecția cu *E. histolytica* virulentă. Este nevoie de o glicoproteină majoră de suprafață (gp63) a formelor de promastigote de *Leishmania* pentru ca acești paraziți să pătrundă în macrofage – principala celulă țintă umană a infecției. Această glicoproteină promovează legarea, dar inhibă activitatea litică a complementului, care permite parazitului să folosească receptorii complementului pentru a pătrunde în macrofage; de asemenea, gp63 se leagă de receptorii pentru fibronectină de pe macrofage. În plus, agentul patogen poate exprima un carbohidrat care mediază legarea de celulele gazdă. Dovezile sugerează că, în cadrul formării granulomului hepatic, *Schistosoma mansoni* exprimă un epitop carbohidrat legat de antigenul grupei sanguine Lewis X, care promovează aderența ouălor helmintice de celulele endoteliale vasculare, în condiții inflamatoare.

Receptorii gazdă

Receptorii gazdă se găsesc atât pe celulele țintă (precum celulele epiteliale ce căptușesc suprafețele mucoaselor), cât și în stratul de mucus care acoperă aceste celule. Pentru a determina infecția, patogenii microbieni se leagă de o gamă largă de receptori gazdă (tabelul 2-1). Pierderea selectivă a receptorilor gazdă pentru un agent patogen poate conferi rezistență naturală unei populații de altfel susceptibile. De exemplu, 70% dintre persoanele din Africa de Vest prezintă antigene Fy și sunt rezistente la infecția cu *P. vivax*. *S. enterica*, serotipul typhi, agentul etiologic al febrei tifoide, produce o proteină pilus, care se leagă de CFTR, pentru a intra în submucoasa gastrointestinală, după ce a fost ingerată de enterocite. Deoarece mutațiile homozigote din CFTR sunt cauza fibrozei chistice, o afecțiune care reduce durata vieții, purtătorii heterozigoți (de exemplu, 4-5% dintre persoanele de origine europeană) ar putea avea un avantaj selectiv, datorită scăderii sensibilității la febra tifoidă. Polimorfismul genetic din CFTR, cu excepția celui care cauzează fibroza chistică, a fost asociat cu rezistența la febra tifoidă.

Au fost descrise numeroase interacțiuni între virus și celula-țintă și, în prezent, este clar faptul că diferite virusuri, pentru a pătrunde, pot folosi receptori celulari gazdă similari. Lista receptorilor gazdă siguri și a celor probabili pentru patogenii virali este lungă. Printre componentele membranare gazdă care pot servi ca receptori pentru virusuri sunt acidul sialic, gangliozidele, glicozaminoglicanii, integrinele și alți reprezentanți ai superfamiliei imunoglobulinelor, antigenele de histocompatibilitate și reglatoarele și receptorii pentru componentele complementului. Un exemplu notabil al efectului receptorilor gazdă asupra patogenezei infecției a reieșit din studiile care au comparat legarea subtipului H5N1 al virusului gripei aviare cu subtipurile tulpinilor gripale A care exprimă subtipul H1 de hemaglutinină. Subtipurile H1 tind să fie înalt patogene și transmisibile de la om la om și se leagă de un receptor compus din două molecule de zaharuri: acidul sialic linkat α-2-6 de galactoză. Acest receptor este puternic exprimat la nivelul epiteliului căilor respiratorii; atunci când virusul se desprinde de pe această suprafață, este facilitată transmiterea lui prin tuse și prin picăturile de aerosoli. În contrast, virusul gripei aviare H5N1 se leagă de acidul sialic linkat α-2-3 de galactoză și acest receptor este puternic exprimat la nivelul pneumocitelor alveolare. Infecția alveolară reprezintă cauza care se consideră că ar sta la baza ratei ridicate a mortalității asociate gripei aviare, dar, de asemenea, a transmisibilității interumane scăzute a acestei tulpini, care nu este ușor de transmis la nivelul căilor respiratorii, de unde să poată fi expulzată prin tuse.

ÎNMULȚIREA MICROBIANĂ DUPĂ INVAZIE

Odată stabiliți pe un teritoriu de la nivelul mucoasei sau al pielii, microbii patogeni, înainte de a provoca infecția deplină și boala, trebuie să se replice. În interiorul celulelor, particulele virale eliberează acizii lor nucleici, care pot fi transcriși direct în proteine virale (virusuri ARN cu catenă pozitivă), transcriși dintr-o catenă negativă a ARN-ului într-un ARNm complementar (virusuri ARN cu catenă negativă) sau transcriși într-o bandă complementară de ADN (retrovirusuri); pentru virusurile ADN, ARNm poate fi transcris direct din ADN-ul viral, fie în nucleul celulei, fie în citoplasmă. Pentru a se dezvolta, bacteriile trebuie să acumuleze substanțe nutritive specifice sau să le sintetizeze din precursori, în țesuturile gazdă. De obicei, multe procese infecțioase sunt limitate la anumite suprafețe epiteliale – de exemplu, subtipul H1 al gripei de la nivelul mucoasei respiratorii, gonoreea de la nivelul epiteliului urogenital, shigelloza de la nivelul epiteliului gastrointestinal. Deși există mai multe cauze ale acestei specificități, un aspect important este reprezentat de capacitatea acestor agenți patogeni de a obține, de la mediile specifice, substanțele nutritive necesare pentru creștere și supraviețuire.

De asemenea, restricțiile de temperatură joacă un rol în limitarea accesului anumitor agenți patogeni la țesuturi specifice. Rinovirusurile, o cauză comună de răceală, cresc cel mai bine la 33°C și se reproduc în țesuturile nazale reci, dar nu și în plămâni. Leziunile leproase, cauzate de *Mycobacterium leprae*, se găsesc și pe teritoriile relativ reci ale corpului. Agenții patogeni fungici care infestează pielea, foliculii piloși și unghiile (infecțiile dermatofite) sunt limitați la straturile mai reci, exterioare, keratinoase ale epiteliului.

Un subiect de interes major este abilitatea multor bacterii, fungi și specii de protozoare să se dezvolte în mase multicelulare, menționate ca biofilme. Aceste mase sunt destul de diferite biochimic și morfologic de celulele individuale, care trăiesc liber, menționate ca celule planctonice. Dezvoltarea în biofilme duce la alterarea metabolismului microbian, producerea de factori de virulență extracelulară și scăderea sensibilității la biocide, la agenți antimicrobieni și la moleculele de apărare ale gazdei, iar celulele de *P. aeruginosa*, care cresc pe mucoasa bronșică în timpul infecției cronice, stafilococii și alți agenți patogeni, care cresc pe dispozitivele medicale implantate, și agenții patogeni dentari, care cresc pe suprafața dinților pentru a forma plăci, reprezintă câteva exemple de creștere microbiană în cadrul biofilmelor, asociată afecțiunilor umane. Mulți alți agenți patogeni, în timpul creșterii *in vitro*, pot forma biofilme. Este tot mai acceptat faptul că acest mod de creștere contribuie la virulența microbiană și la inducerea bolilor și că formarea biofilmelor poate fi, de asemenea, un factor important în supraviețuirea microbiană în afara gazdei, promovând transmiterea către alți indivizi susceptibili.

EVITAREA APĂRĂRII ÎNNĂSCUTE A GAZDEI

Așa cum, probabil, microbii au interacționat cu suprafețele mucoase/epiteliale de la apariția unor organisme multicelulare, nu este surprinzător faptul că gazdele pluricelulare au o varietate de mecanisme de apărare înnăscute, care pot semnala prezența patogenilor pe suprafață și pot contribui la eliminarea acestora. Pielea este acidă și este scăldată cu acizi grași toxici pentru numeroși microbi. Agenții patogeni ai pielii, precum stafilococii, trebuie să admită aceste condiții nefavorabile. Suprafețele mucoase sunt acoperite de o barieră compusă dintr-un strat gros de mucus, care încapsulează microbii și facilitează transportul acestora în afara organismului, prin procese precum clearance-ul mucociliar, tusea și urinarea. Secrețiile mucoase, saliva și lacrimile conțin factori antibacterieni, cum ar fi lizozimul și peptidele antimicrobiene, precum și factori antivirali, cum ar fi interferonii (IFN). Aciditatea gastrică este nefavorabilă supraviețuirii multor agenți patogeni ingerați și cele mai multe suprafețe mucoase, în special cele situate la nivel nazofaringian, al

tractului vaginal și al tractului gastrointestinal, conțin o floră rezidentă de microbi comensali, care interferează cu capacitatea agenților patogeni de a coloniza și de a infecta o gazdă.

Patogenii care supraviețuiesc acestor factori trebuie să se confrunte în continuare cu răspunsurile endocitare, fagocitare și inflamatoare ale gazdei, precum și cu factorii genetici ai gazdei, care determină gradul în care un agent patogen poate supraviețui și se poate dezvolta. Lista genelor ale căror variante sunt, de obicei, ale unui singur polimorfism nucleotidic, putând afecta sensibilitatea și rezistența gazdei la infecții, se extinde rapid. Un exemplu clasic este deleția 32-pb din gena co-receptorului pentru HIV-1, cunoscut sub numele de receptor 5 pentru chemokine (CCR5 – *chemokine receptor* 5), care, atunci când este prezent în stare homozigotă, conferă rezistență înaltă față de infecția cu HIV-1. Dezvoltarea agenților patogeni virali care pătrund în celulele epiteliale ale pielii sau ale mucoasei poate fi limitată printr-o varietate de factori genetici gazdă, inclusiv prin producerea de IFN-uri, prin modularea receptorilor de pătrundere virală și prin factorii legați de vârstă și de susceptibilitatea hormonală, în funcție de statusul nutrițional, chiar și prin obiceiurile personale, precum fumatul și exercițiile fizice.

Conflictele cu celulele epiteliale

De-a lungul ultimului deceniu s-a dovedit faptul că mulți agenți patogeni pătrund în celulele epiteliale (**fig. 2-2**); bacteriile folosesc adesea structuri de suprafață specializate care se leagă de receptori, rezultând încorporarea lor. Totuși, rolul exact și importanța procesului menționat în dinamica infecției și a bolii nu sunt bine definite pentru majoritatea acestor agenți patogeni. Pătrunderea bacteriilor în celulele epiteliale gazdă este văzută ca un mijloc de diseminare în țesuturile adiacente sau mai profunde sau ca o cale de a se adăposti, pentru a evita ingestia și distrugerea de către fagocitele specializate. De exemplu, pătrunderea în celula epitelială pare să reprezinte un aspect critic al inducției dizenteriei de către *Shigella*.

În mod curios, tulpinile mai puțin virulente ale multor agenți patogeni manifestă o tendință mai puternică de a pătrunde în celulele epiteliale în comparație cu tulpinile mai virulente; exemplele includ agenții patogeni care nu au capsula polizaharidică de suprafață, necesară pentru a provoca boli grave. Astfel, pentru *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* (streptococi de grup B) și *Streptococcus pyogenes*, mutanții izogenici sau variantele fără capsule pătrund mai bine în celulele epiteliale ca tipul sălbatic, reprezentat de formele încapsulate, de origine, care cauzează boala diseminată. Aceste observații au condus la sugestia că penetrarea celulelor epiteliale poate fi în primul rând o manifestare de apărare a gazdei, determinând clearance-ul bacterian, atât prin îndepărtarea celulelor epiteliale care conțin bacterii internalizate, cât și prin inițierea unui răspuns inflamator protector și nepatogen. Cu toate acestea, o posibilă consecință a acestui proces ar putea fi deschiderea unei căi de comunicare la nivelul epiteliului, ce permite microorganismelor nedigerate să intre în submucoasă. Acest scenariu a fost documentat pe cazuri de tifos murin, de infecții cu serotipul murin al *S. enterica* și pe infecțiile experimentale ale vezicii urinare cu *E. coli* uropatogen . În cadrul acestui ultim sistem, atașarea bacteriană de uroplakine, mediată de pili, induce exfolierea celulelor care prezintă bacterii atașate. Ulterior, infecția este produsă de celulele bacteriene reziduale, care invadează epiteliul vezical superficial, unde acestea se pot dezvolta intracelular, în structuri asemănătoare biofilmului, distribuindu-se într-o matrice extracelulară bogată în polizaharide și înconjurată de uroplakine. Acest mod de creștere determină structuri care au fost menționate drept *capsule bacteriene*. Este posibil ca ingestia unei inoculări bacteriene scăzute de către celulele epiteliale și inflamația subclinică să reprezinte mijloace eficiente pentru a elimina agenții patogeni, în timp ce în cazul unei inoculări mai ridicate, o parte dintre celulele bacteriene supraviețuitoare vor intra în țesutul gazdă prin suprafața mucoasei deteriorate și se vor multiplica, producând boli. Alternativ, eșecul răspunsului adecvat al celulelor



A



B

FIGURA 2-2
Pătrunderea bacteriilor în celulele epiteliale. ***A.*** Internalizarea *P. aeruginosa* în cadrul culturilor de celule epiteliale ale căilor respiratorii care exprimă tipul sălbatic al reglatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice, receptorul celular pentru ingestie bacteriană. ***B.*** Pătrunderea *P. aeruginosa* în celulele epiteliale traheale murine, după infecția murină, pe cale nazală.

epiteliale față de un agent patogen poate permite microorganismului să supraviețuiască pe o suprafață mucoasă unde, în cazul în care se evită alte mijloace de apărare ale gazdei, poate crește și provoca o infecție locală. De-a lungul acestor trasee, așa cum s-a arătat mai sus, *P. aeruginosa* este inclusă în celulele epiteliale de către CFTR, o proteină absentă sau nefuncțională în cazurile cele mai severe de fibroză chistică. Consecința clinică majoră a acestei boli o reprezintă infecția cronică a suprafeței căilor respiratorii cu *P. aeruginosa*, la 80-90% dintre pacienți. Eșecul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii de a ingera și de a susține eliminarea *P. aeruginosa*, printr-un răspuns inflamator stabil corespunzător, a fost propus ca o componentă-cheie a hipersusceptibilității acestor pacienți la infecția cronică a căilor respiratorii cu acest microorganism.

Conflictul cu fagocitele

Fagocitoza și inflamația

Fagocitoza microbilor este o cale majoră de apărare înnăscută a gazdei, care limitează creșterea și răspândirea agenților patogeni. Fagocitele apar rapid în locurile de producere a infecției, având legătură cu inițierea inflamației. Ingestia microbilor, atât prin macrofagele tisulare fixe, cât și prin fagocitele care migrează, explică probabil capacitatea limitată a majorității agenților microbieni de a provoca boli. O familie de molecule înrudite, denumite *colectine*, *colagenul de apărare solubil* sau *moleculele de recunoaștere a modelului* se găsesc în sânge (lectine de legare a manozei), în plămâni (proteine surfactante A și D) și, cel mai probabil, în alte țesuturi unde se leagă de hidrații de carbon, pe suprafețele microbiene, pentru a promova clearance-ul fagocitelor. Agenții patogeni par a fi ingerați în principal de neutrofilele polimorfonucleare, în timp ce eozinofilele sunt frecvent întâlnite în locurile de infecție cu protozoare sau cu paraziți multicelulari. Agenții patogeni de succes, prin definiție, trebuie să evite să fie eliminați de fagocitele profesionale. Una dintre diferitele strategii antifagocitare utilizate de bacteriile și de fungii patogeni *Cryptococcus neoformans* este de a elabora antigene polizaharidice de suprafață, cu masă moleculară mare, adesea sub forma unei capsule care învelește suprafața celulei. Cele mai multe bacterii patogene produc astfel de capsule antifagocitare. Ocazional, proteine sau polipeptide formează învelișuri asemănătoare capsulelor, pentru organisme precum streptococii de grup A și *Bacillus anthracis*.

După cum activarea fagocitelor locale în țesuturi reprezintă un pas important în inițierea inflamației și a migrării fagocitelor suplimentare în siturile infectate, o mare atenție a fost acordată factorilor microbieni care inițiază inflamația. Aceștia sunt de obicei factori conservați, critici pentru supraviețuirea microbilor, și sunt denumiți *modele moleculare asociate agentului patogen* (PAMP – *pathogen-associated molecular patterns*). Răspunsurile celulare declanșate în urma conflictelor dintre microbi și fagocite sunt guvernate de structura PAMP microbiene, care provoacă inflamația, și cunoașterea detaliată a acestor structuri de agenți patogeni a contribuit în mare măsură la înțelegerea mecanismelor moleculare ale patogenezei microbiene mediate prin activarea moleculelor celulei gazdă, cum ar fi receptorii Toll-like (TLR; **fig. 2-3**). Unul dintre sistemele cel mai bine studiate implică interacțiunea LPS de pe bacteria Gram-negativă cu proteina membranară CD14 de ancorare GPI, prezentă pe suprafața fagocitelor profesionale, incluzând macrofagele migratoare și fixe ale țesuturilor și neutrofilele polimorfonucleare. O formă solubilă a CD14 este, de asemenea, întâlnită în plasmă și pe suprafețele mucoaselor. O proteină plasmatică, proteina de legare LPS, transferă LPS la CD14, legată de membrană, pe celulele mieloide, și promovează legarea LPS de CD14 solubilă. Complexul solubil CD14/LPS/proteina de legare LPS se fixează de mai multe tipuri de celule și poate fi internalizat, pentru a iniția răspunsuri celulare față de agenții patogeni microbieni. S-a demonstrat faptul că peptidoglicanul și acidul lipoteicoic din bacteriile Gram-pozitive și suprafețele celulare produse de micobacterii și spirochete pot interacționa cu CD14 (fig. 2-3). De asemenea, molecule suplimentare, precum MD-2, participă la recunoașterea activatorilor bacterieni ai inflamației.

Receptorii de ancorare GPI nu au domenii intracelulare de semnalizare; prin urmare, TLR sunt receptorii care transduc semnalele pentru activarea celulară, ca urmare a legării LPS. Legarea factorilor microbieni de receptorii TLR, pentru a activa transducția semnalului, are loc în fagozomii – și nu pe suprafața – celulelor dendritice care au internalizat microbii. Această legare se produce probabil ca urmare a eliberării factorului microbian de suprafață din celulă în mediul fagozomului, unde factorul eliberat se poate lega la TLR său înrudit. Receptorii TLR inițiază activarea celulară printr-o serie de molecule de transducție a semnalului (fig. 2-3), care determină translocarea nucleară a factorului de transcripție NF-kB, un comutator specializat pentru producerea citokinelor inflamatorii importante, cum ar fi factorul de necroză tumorală α (TNF-α) și interleukina (IL) 1.

Inițierea inflamației poate avea loc nu numai cu LPS și peptidoglicani, ci și cu particule virale și alte produse microbiene, cum ar fi polizaharidele, enzimele și toxinele. Flagelii bacterieni activează inflamația prin legarea de TLR5 a unei secvențe conservate. Unii agenți patogeni (cum ar fi *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* și *Bartonella bacilliformis*) produc flageli, întrucât le lipsește această secvență și nu se leagă de TLR5; astfel sunt prevenite răspunsurile eficiente ale gazdei la infecție. Bacteriile produc, de asemenea, o proporție mare de molecule de ADN cu reziduuri CpG nemetilate, care activează inflamația prin TLR9. TLR3 recunoaște ARN-ul dublu-catenar, o moleculă de recunoaștere a modelului produsă de numeroase virusuri în timpul ciclului lor replicativ. TLR1 și TLR6 se asociază cu TLR2 pentru a promova recunoașterea proteinelor microbiene acilate și a peptidelor.

Molecula factorului de diferențiere mieloidă 88 (MyD88) și domeniul Toll/IL-1R (TIR), care conțin proteina adaptor (TIRAP), leagă domeniile citoplasmatice ale TLR și receptorii care fac parte din familiile receptorilor IL-1. Numeroase studii au arătat că MyD88/TIRAP, care mediază transducția semnalelor de la TLR și alți receptori, este esențială pentru rezistența nespecifică la infecții, activând kinazele MAP și NF-kB, și, prin acest proces, conducând la producerea de citokine/chemokine. Șoarecii cu deficit de MyD88 sunt mai susceptibili la infecții decât șoarecii normali, având o gamă largă de agenți patogeni. Într-un studiu, nouă copii homozigoți pentru defecte ale genelor MyD88 au avut infecții recurente cu *S. pneumoniae*, *S. aureus* și *P. aeruginosa* – trei specii bacteriene care prezintă virulență crescută la șoarecii cu deficit de MyD88; cu toate acestea, spre deosebire de acești șoareci, copiii cu

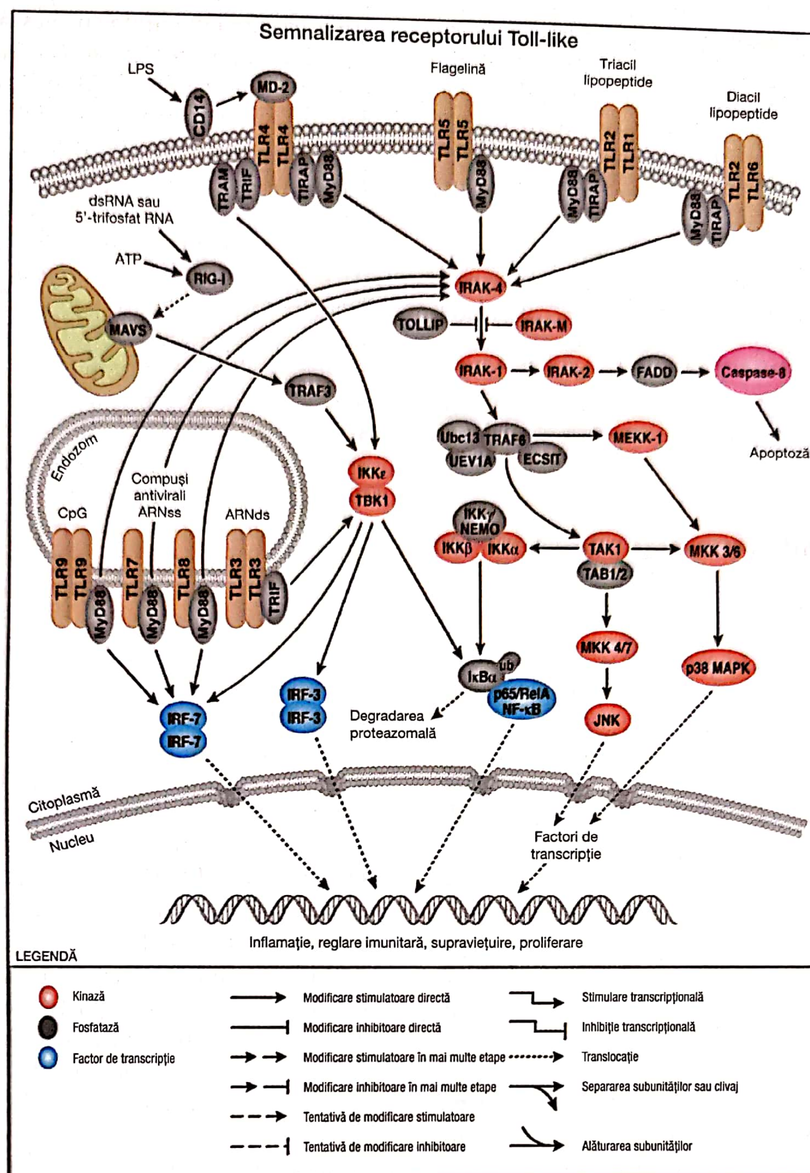


FIGURA 2-3

Căile de semnalizare celulară pentru producerea citokinelor inflamatoare, ca răspuns la factorii microbieni. Elementele constitutive de suprafaţă ale celulelor interacţionează cu receptorii Toll-like (TLR), în unele cazuri necesitând factori suplimentari, cum ar fi MD-2, care facilitează răspunsul la lipopolizaharide (LPS), prin TLR4. Cu toate că sunt descrise ca interacţionând cu TLR pe suprafaţa celulelor, TLR conţin domenii extracelulare bogate în leucină, care ajung să fie localizate în lumenul fagozomilor, după absorbţia celulelor bacteriene. Receptorii TLR internalizaţi se pot lega de elementele microbiene. TLR sunt oligomerizaţi, de obicei formează homodimeri, apoi se leagă de proteina de adaptare generală MyD88, prin intermediul domeniului citoplasmatic (C-terminal) – (Toll/IL-1 Receptor) (TIR), care se leagă, de asemenea, de TIRAP (domeniul TIR – care conţine proteina de adaptare), o moleculă care participă la transducţia semnalelor de la receptorii TLR 1, 2, 4 şi 6. Complexul MyD88/TIRAP activează moleculele de transducţie a semnalului, cum ar fi IRAK-4 (IL-1Rc kinază asociată 4), care, la rândul său, activează IRAK-1. Această activare poate fi blocată de IRAK-M şi TOLLIP. IRAK-1 activează TRAF (receptorul factorului de necroză tumorală – asociat factorului 6), TAK-1 (factorul de creştere transformator beta-kinaza de activare 1) şi TAB1/2 (TAK1 – proteina de legare 1/2). Acest complex de semnalizare se asociază cu enzima de conjugare a ubiquitinei Ubc13 şi cu proteina Ubc-like UEV1A, pentru a cataliza formarea unui lanţ de poliubiquitină pe TRAF6. Poliubiquitinarea TRAF6 activează TAK1 care, împreună cu TAB1/2 (o proteină care se leagă la reziduul de lizină 63 în lanţurile de poliubiquitină, printr-un domeniu zinc-finger conservat) fosforilează complexul de inductibilitate a kinazei: IKK-α, –β şi –γ. IKK-γ este denumit, de asemenea, NEMO [factorul nuclear kB (NF-kB), modulator esenţial]. Acest complex vast fosforilează componenta inhibitoare a NF-kB, IκBα, rezultând eliberarea IκBα de NF-kB. IkB fosforilată (PP) este apoi ubiquinată (ub) şi degradată şi cele două componente ale NF-kB, p50 sau Rel şi p65, sunt translocate în nucleu, unde se leagă de siturile de reglare a transcripţiei a genelor ţintă, multe dintre cele care codifică proteinele inflamatoare. Pe lângă inducerea translocării factorului nuclear NF-kB, complexul TAK1/TAB1/2 activează traductoarelor kinazei MAP, precum MKK 4/7 şi 3/6 MKK, fapt care poate duce la translocarea nucleară a factorilor de transcripţie, cum ar fi AP1. TLR4 poate activa, de asemenea, translocarea nucleară NF-kB, prin intermediul TRIF, independent de MyD88 (IFN-β care induce adaptarea conţinutului domeniului TIR), şi a cofactorilor TRAM (molecula de adaptor legată de TRIF). Receptorii intracelulari TLR 3, 7, 8 şi 9 folosesc, de asemenea, MyD88 şi TRIF pentru a activa răspunsul factorilor 3 şi 7 ai IFN (IRF-3 şi IRF-7) care, în mod asemănător, funcţionează ca factori de transcripţie în cadrul nucleului. (*Diagrama Pathway, reprodusă prin amabilitatea Cell Signaling Technology, Inc. www.cellsignal.com.*)

deficit de MyD88 păreau să nu aibă nicio altă sensibilitate crescută la alte bacterii, virusuri, fungi sau paraziți. O altă componentă a căii de semnalizare dependente de MyD88 este o moleculă cunoscută sub denumirea de receptor IL-1 asociat kinazei 4 (IRAK-4 – IL-1 *receptor-associated kinase* 4). Persoanele cu un deficit homozigot al genelor care codifică această proteină prezintă un risc crescut de infecții cu *S. pneumoniae* și *S. aureus* și, într-o oarecare măsură, de asemenea, pentru infecțiile cu *P. aeruginosa*.

Pe lângă rolul lor în semnalizarea mediată MyD88, unii receptori TLR (de exemplu, TLR3 și TLR4) pot activa transducția semnalului, printr-o cale independentă de MyD88, care implică conținutul domeniului TIR, inducerea adaptorului IFN-β (TRIF) și molecula de adaptor legată de TRIF (TRAM). Semnalizarea prin TRIF și TRAM activează producția atât a citokinelor dependente NF-kB/chemokine, cât și a IFN-urilor de tip 1. IFN-urile de tip 1 se leagă de receptorul IFN-α, compus din două lanțuri de proteine, IFNAR1 și IFNAR2. Oamenii sintetizează trei tipuri de IFN 1: IFN-α, IFN-β și IFN-γ. Aceste molecule activează o altă clasă de proteine, cunoscute ca și complexe traductor de semnal și activator al transcripției (STAT). Factorii STAT sunt importanți în reglarea genelor sistemului imunitar și astfel joacă un rol critic în a răspunde la infecțiile microbiene.

Un alt complex intracelular de proteine, dovedit a fi un factor major în răspunsul celulei gazdă la infecție, este inflamazomul (**fig. 2-4**), caz în care citokinele inflamatoare IL-1 și Il-18 sunt modificate din precursorul acestora în forme active, înainte de secreția cistein-proteazei caspaza-1. În cadrul inflamazomului există proteine suplimentare care sunt membre ale nucleotidelor de legare și ale domeniului de oligomerizare, precum familia receptorului NLR. Asemănător receptorilor TLR, proteinele NOD depistează prezența factorilor microbieni conservați, eliberați în interiorul unei celule. Recunoașterea acestor PAMP de către NLR conduce la activarea caspazei-1 și la secreția citokinelor active IL-1 și IL-18, printr-un mecanism necunoscut. Studiile efectuate pe șoareci indică faptul că se formează mai mult de patru inflamazomi cu diferite componente: inflamazomul IPAF, inflamazomul NALP1, inflamazomul NALP3/criopirin și un inflamazom declanșat de infecția cu *Francisella tularensis* (fig. 2-4). Componentele depind de tipul stimulilor care conduc la formarea și activarea inflamazomului.

Interacțiunile suplimentare ale agenților patogeni microbieni cu fagocitele

Alte moduri în care agenții patogeni microbieni evită distrugerea de către fagocite includ producerea de factori toxici pentru fagocite sau care interferează cu funcțiile chemotactice și de ingestie ale fagocitelor. Hemolizinele, leukocidinele și altele asemănătoare sunt proteine microbiene care pot ucide fagocitele care încearcă să ingereze organismele care elaborează aceste substanțe. De exemplu, hemolizinele stafilococice inhibă chemotaxia macrofagelor și ucid aceste fagocite. Streptolizina O, produsă de *S. pyogenes,* se leagă de colesterolul din membranele fagocitelor și inițiază un proces de degranulare internă, cu eliberarea componentelor toxice de sechestrare normală a granulelor în interiorul citoplasmei fagocitelor. *E. histolytica*, un protozoar intestinal care provoacă dizenteria amoebică, poate perturba membranele fagocitelor, după contactul direct, prin eliberarea de către protozoar a fosfolipazei A și a peptidelor formatoare de pori.

Supraviețuirea microbiană în interiorul fagocitelor

Mulți agenți patogeni microbieni importanți folosesc o varietate de strategii pentru a supraviețui după ingestie, în interiorul fagocitelor (în special al macrofagelor). Inhibarea fuziunii vacuolelor fagocitare (fagozomi), care conțin microbul ingerat, cu granulele lizozomale, care conțin substanțe antimicrobiene (lizozom), permite unor specii precum *Mycobacterium tuberculosis*, *S. enterica* serotipul typhi și *Toxoplasma gondii* supraviețuirea în interiorul macrofagelor. Unele organisme, cum ar fi *Listeria monocytogenes*, se salvează în citoplasma fagocitelor pentru a se dezvolta și pentru a se răspândi ulterior în alte celule. Rezistența față de distrugerea din interiorul macrofagelor și dezvoltarea ulterioară sunt esențiale pentru succesul infecției cu virusurile de tip herpes, virusul rujeolei, poxvirusuri, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* și *Rickettsia*. Speciile de *Salmonella* folosesc un sistem master de reglare – în care genele *PhoP/PhoQ* controlează alte gene – pentru a intra și a supraviețui în interiorul celulelor, cu supraviețuirea intracelulară care implică schimbări structurale în învelișul celulei LPS.

INVAZIA TISULARĂ ȘI TROPISMUL TISULAR

Invazia tisulară

Cei mai mulți agenți patogeni virali provoacă boli prin dezvoltarea pe piele sau la nivelul siturilor mucoase de intrare, dar unii patogeni se răspândesc de la locul inițial către țesuturile aflate în profunzime. Virusul se poate răspândi prin intermediul nervilor (virusul rabic), al plasmei (picornavirusurile) sau în interiorul celulelor sanguine migratoare (virusul polio, virusul Epstein-Barr și multe altele). Genele virale specifice determină locația și modul în care tulpinile virale individuale se pot răspândi.

Bacteriile pot invada straturile profunde ale țesuturilor mucoase prin absorbția intracelulară de către celulele epiteliale, prin străbaterea joncțiunilor celulelor epiteliale sau prin penetrarea prin suprafețele epiteliale denudate. În cazul tulpinilor virulente de *Shigella* și al celor invazive de *E. coli*, proteinele membranare externe sunt esențiale pentru invazia celulelor epiteliale și pentru multiplicarea bacteriilor. Înainte de diseminarea în fluxul sanguin, speciile de *Neisseria* și *Haemophilus* penetrează celulele mucoasei prin mecanisme puțin cunoscute. Stafilococii și streptococii produc o varietate de enzime extracelulare, cum ar fi hialuronidaza, lipazele, nucleazele și hemolizinele, care sunt cel mai probabil importante în descompunerea structurilor celulare și matriceale și care permit bacteriilor accesul în țesuturile mai profunde și în sânge. Adesea organismele care colonizează tractul gastrointestinal pot transloca prin mucoasă în sânge și, în condițiile în care măsurile de protecție ale gazdei sunt inadecvate, cauzează bacteriemie. *Y. enterocolitica* poate invada mucoasa prin activitatea unei proteine numite invazină. Unele bacterii (de exemplu, *Brucella*) pot fi transportate, dintr-un teritoriu mucos către un teritoriu situat la distanță, de celulele fagocitare (de exemplu, neutrofilele polimorfonucleare) care le ingerează, dar nu reușesc să le distrugă.

Patogenii fungici profită aproape întotdeauna de imunocompromiterea gazdei, pentru a răspândi hematogeni către țesuturile mai profunde. Epidemia de SIDA a ilustrat

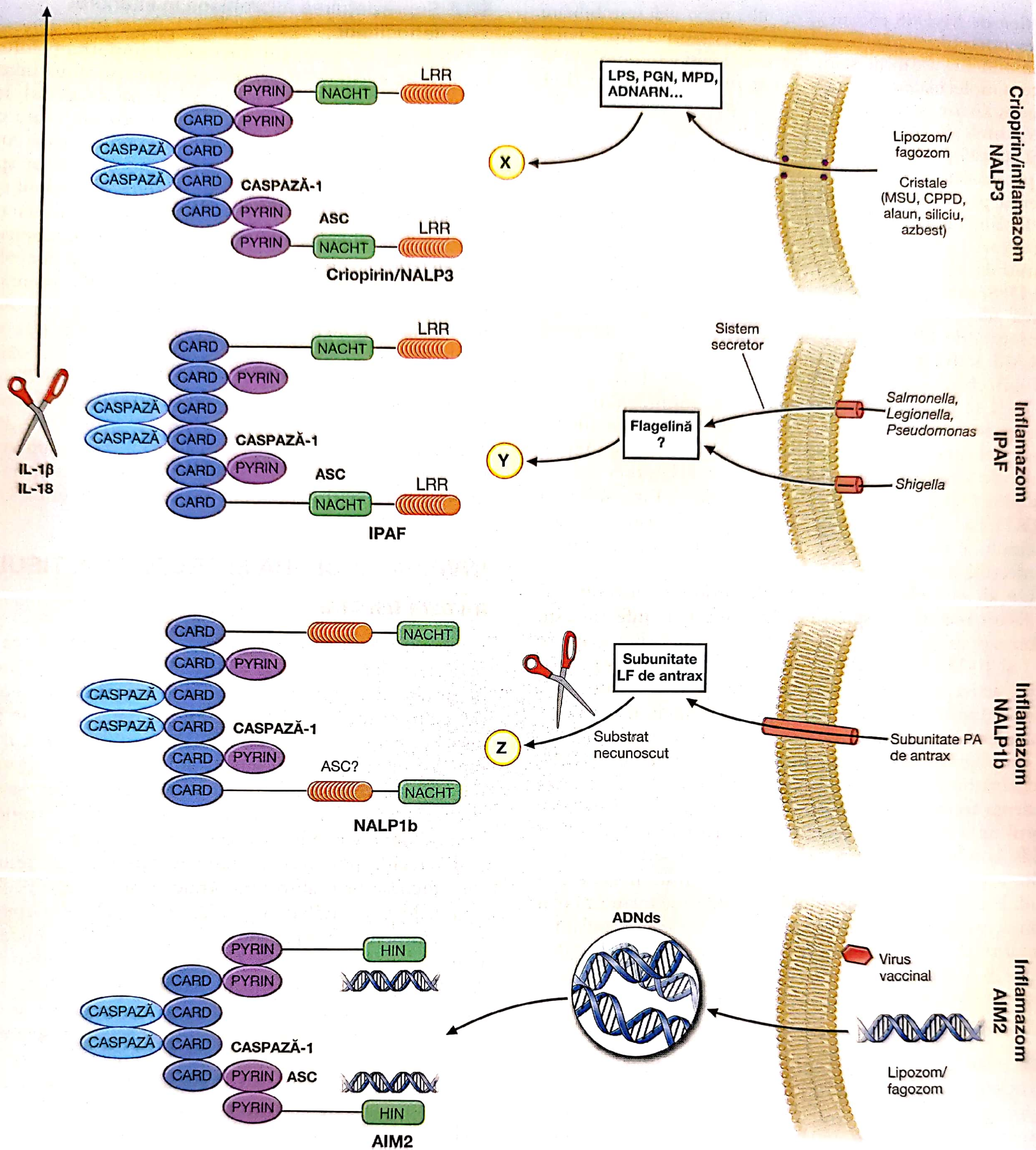


FIGURA 2-4

Proteinele receptor NALP1b NOD-like (NLR), criopirin/NALP3 și IPAF și proteina HIN-200 AIM2 asamblează un complex inflamazom de activare a caspazei-1, ca răspuns la factorii specifici microbieni sau bacterieni. Inflamazomul NALP1b murin recunoaște prezența citozolică a toxinei letale de antrax. Inflamazomul criopirin/NALP3 recunoaște mai multe modele moleculare de agenți patogeni asociați (PAMPs), în combinație cu ATP sau nigericin, precum și substanțe cristaline, incluzând MSU, siliciu și particule de azbest. Inflamazomul IPAF detectează *Salmonella* și *Legionella flagellin* și un compus *Shigella flexneri* încă neidentificat, toate acestea accesând citosolul, printr-un sistem secretor de tip III sau IV. PAMP-urile citoplasmatice pot declanșa asamblarea unui anumit complex de inflamazom prin provocarea de modificări în factorii gazdă necunoscuți (X, Y, Z), care sunt monitorizați de proteinele NLR specifice. În contrast, AIM2 leagă direct ADNds în citosol, pentru a induce activarea caspazei-1. Proteina ASC care conține adaptorul CARD/pyrin este esențială pentru toate aceste complexe de inflamazom, cu toate că rolul său legat de inflamazomul NALP1b rămâne să fie stabilit oficial. Odată activată, caspaza-1 procesează precursorii IL-1β și IL-18 în citokine mature, care sunt secretate printr-un mecanism necunoscut. [*Figura și legenda conform Lamkanfi M, Dixit VM (2009) The Inflammasomes. PLoS Pathog 5(12): e1000510. doi: 10.1371 / journal.ppat.1000510*].

în mod răsunător acest principiu: imunodeficiența multor pacienți infectați cu HIV permite dezvoltarea infestărilor fungice pulmonare, sanguine și cerebrale, care pun viața în pericol. Antigenele fungice specifice, altele decât capsula de *C. neoformans*, implicate în invazia țesuturilor nu sunt bine caracterizate. Atât agenții patogeni fungici, cât și cei ai protozoarelor (de exemplu, speciile de *Plasmodium* și *E. histolytica*), pentru a se răspândi într-o gazdă, sunt supuși unor modificări morfologice. Paraziții malariei se dezvoltă în celulele hepatice ca merozoiți și sunt eliberați în sânge pentru a invada eritrocitele și pentru a deveni trofozoiți. *E. histolytica* se găsește în lumenul intestinal, prin care acest agent patogen pătrunde în gazdă, atât sub formă de chist, cât și de trofozoit, dar numai forma trofozoită se poate răspândi sistemic, provocând abces hepatic amoebic. De asemenea, alți agenți patogeni ai protozoarelor, precum *T. gondii*, *Giardia lamblia* și *Cryptosporidium*, după infecția inițială, sunt supuși unor modificări morfologice majore, pentru a se răspândi în alte țesuturi.

Tropismul tisular

Predispoziția anumitor microbi de a provoca boli prin infectarea țesuturilor specifice a fost cunoscută încă din etapele de început ale bacteriologiei, dar baza moleculară a acestei predilecții este înțeleasă oarecum mai bine pentru agenții patogeni virali decât în cazul altor agenți ai bolilor infecțioase. Interacțiunile specifice receptor-ligand stau, în mod clar, la baza capacității anumitor virusuri de a intra în celulele tisulare și de a perturba funcționarea normală a țesutului, dar simpla prezență a unui receptor pentru un virus pe un țesut țintă nu este suficientă pentru tropismul față de țesut. Factorii prezenți în celulă, calea de intrare virală, capacitatea virală de a pătrunde în celule, elementele genetice virale ce reglează expresia genelor și căile de răspândire virală într-un țesut, toate afectează tropismul asupra țesuturilor. Unele gene virale sunt cel mai bine transcrise în celule țintă specifice, cum ar fi genele hepatitei B, în celulele hepatice și genele virusului Epstein-Barr, în limfocitele B. Calea de inoculare a virusului polio determină neurotropismul său, deși baza moleculară a acestei circumstanțe nu este înțeleasă.

Comparativ cu tropismul viral tisular, tropismul tisular al infecțiilor bacteriene și parazitare nu a fost la fel de clar elucidat, dar studiile asupra speciilor de *Neisseria* au oferit perspective. Atât *N. gonorrhoeae*, care colonizează și infectează tractul genital uman, cât și *N. meningitidis*, care în principal colonizează orofaringele uman, dar care se poate răspândi la nivelul creierului, produc pili de tip IV (Tfp), care mediază aderarea la țesuturile gazdei. În cazul *N. gonorrhoeae*, Tfp se leagă de glucozamin-galactoza care conține adezină, pe suprafața celulelor cervicale și uretrale; în cazul *N. meningitidis*, Tfp se leagă de celulele meningeale umane, cu scopul de a traversa bariera hemato-encefalică. *N. meningitidis* exprimă o polizaharidă capsulară, în timp ce *N. gonorrhoeae* nu; cu toate acestea, nu există niciun indiciu conform căruia această proprietate joacă un rol în tropismele tisulare, diferit prezentate de aceste două specii bacteriene. *N. gonorrhoeae* poate utiliza acidul citidin monofosfat N-acetil neuraminic din țesuturile gazdă pentru a adăuga acidul N-acetilneuraminic (acidul sialic) lanțului său lateral lipo-oligozaharidic O și această modificare pare a determina rezistența organismului la mecanismele de apărare ale gazdei. Lactatul, prezent la niveluri ridicate pe suprafețele mucoaselor genitale, stimulează sialilarea lipo-oligozaharidei gonococice. Bacteriile cu zaharurile acidului sialic în componența capsulei lor, cum ar fi *N. meningitidis*, *E. coli* K1 și streptococii grup B, au tendința de a provoca meningită, dar această generalizare prezintă multe excepții. De exemplu, toate serotipurile recunoscute de streptococi de grup B conțin acid sialic în capsulele lor, dar numai un singur serotip (III) este responsabil de cele mai multe cazuri de meningită streptococică de grup B. Mai mult decât atât, și *H. influenzae*, precum și *S. pneumoniae* pot provoca cu ușurință meningită, dar aceste organisme nu conțin acid sialic în capsulele lor.

AFECTAREA TISULARĂ ȘI BOALA

Boala este un fenomen complex, care rezultă din invazia și distrugerea tisulară, elaborarea de toxine și răspunsul gazdei. Virusurile provocă o mare parte a prejudiciului lor prin exercitarea unui efect citopatic asupra celulelor gazdă și prin inhibarea mecanismelor de apărare ale gazdei. Dezvoltarea bacteriilor, a fungilor și a paraziților protozoare în țesut, care poate fi însoțită sau nu de elaborarea de toxine, poate compromite funcția tisulară și conduce la apariția bolii. Pentru unele bacterii și, eventual, unii fungi patogeni, producerea de toxine este unul dintre mecanismele moleculare cel mai bine caracterizat al patogenezei, în timp ce factorii gazdă, cum ar fi IL-1, TNF-α, kininele, proteinele inflamatoare, produșii de activare a complementului și mediatorii derivați din metaboliții acidului arahidonic (leucotrienele) și degranularea celulară (histaminele) contribuie prompt la severitatea bolii.

Boala virală

Agenții patogeni virali sunt bine-cunoscuți pentru capacitatea de a inhiba răspunsurile imune ale gazdei printr-o varietate de mecanisme. Răspunsurile imune pot fi afectate prin scăderea producției celor mai multe molecule ale complexului major de histocompatibilitate (proteina E3 a adenovirusului), prin diminuarea recunoașterii celulelor T citotoxice ale celulelor infectate viral (antigenul EBNA1 al virusului Epstein-Barr și proteina IE a citomegalovirusului), prin producerea proteinelor receptor ale complementului codificat viral, care protejează celulele infectate de liza mediată de complement (virusul herpetic și virusul vaccinal), prin producerea de proteine care interferează cu acțiunea IFN (virusul gripal și poxvirusul), precum și prin elaborarea unor proteine superantigen-like (virusul tumorii mamare a șoarecelui și retrovirusurile înrudite, precum și nucleocapsida rabiei). Superantigenele activează un număr mare de celule T care exprimă subseturi specifice ale proteinei β a receptorului celulei T, determinând eliberarea masivă a citokinelor și reacțiile ulterioare ale gazdei. Un alt mecanism molecular al virulenței virale implică producerea de factori peptidici de creștere ai celulelor gazdă, care perturbă dezvoltarea normală celulară, proliferarea și diferențierea. În plus, factorii virali se pot lega de și pot interfera cu funcția receptorilor gazdă ai moleculelor de semnalizare. Modularea producției de citokine în timpul infecției virale poate stimula

dezvoltarea virală în interiorul celulelor cu receptori pentru citokine și omologii citokinelor codificați viral (de exemplu, proteina BCRF1 a virusului Epstein-Barr, care este puternic corespondentă moleculei IL-10 imunoinhibitoare) sunt potențial capabili de a preveni clearance-ul mediat imun al particulelor virale. Virusurile pot provoca boli ale celulelor neuronale prin interferarea cu nivelurile neurotransmițătorilor, fără a distruge neapărat celulele, sau pot induce fie moartea celulară programată (apoptoza), pentru distrugerea țesuturilor, fie inhibitori ai apoptozei, pentru a permite infecția virală prelungită a celulelor. Cu scopul ca infecția să se răspândească, majoritatea virusurilor trebuie să fie eliberate din celule. Într-o funcție recent identificată, proteina virală U (Vpu) din HIV facilitează eliberarea virusului, un proces care este specific anumitor celule. Celulele mamiferelor produc un factor restrictiv implicat în inhibarea eliberării virusului; pentru HIV, acest factor este desemnat de BST-2 (antigen 2 stromal din măduva osoasă)/HM1.24/CD317 sau teterină. Vpu din HIV interacționează cu teterina, promovând eliberarea virusului cu potențial infecțios. În general, perturbarea funcției normale celulare și tisulare, din cauza unei infecții virale, replicării și eliberării promovează boala clinică.

Toxinele bacteriene

Printre primele boli infecțioase care a trebuit să fie înțelese au fost cele cauzate de bacteriile care produc toxine. Toxinele difteriei, ale botulismului și ale tetanosului sunt responsabile pentru bolile asociate cu infecțiile locale cauzate de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium botulinum*, respectiv *Clostridium tetani*. Enterotoxinele produse de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus* și *V. cholerae* contribuie la producerea bolilor diareice cauzate de aceste organisme. Stafilococii, streptococii, *P. aeruginosa* și *Bordetella* elaborează diverse toxine care cauzează sau contribuie la instalarea bolilor, incluzând toxina 1 a sindromului de șoc toxic, toxina eritrogenică, exotoxinele A, S, T și U și toxina pertussis. Un număr dintre aceste toxine (de exemplu, toxina holerică, toxina difterică, toxina pertussis, toxina *E. coli* termolabilă și exotoxina *P. aeruginosa*) prezintă activitatea adenozin-difosfatului transferazei, adică toxinele catalizează enzimatic transferul fragmentului de adenozin-difosfat ribozil al nicotinamid-adenin nucleotid-difosfat către proteinele țintă și le inactivează. Enterotoxinele stafilococice, toxina 1 a sindromului de șoc toxic și exotoxinele streptococice piogene se comportă ca superantigene, stimulând anumite celule T, pentru a prolifera fără procesarea toxinelor proteice de către celulele care prezintă antigen. O parte a acestui proces implică stimularea celulelor de prezentare a antigenului, în vederea producerii de IL-1 și de TNF-α, care au fost implicate în determinarea a numeroase caracteristici clinice ale ale unor afecțiuni precum sindromul șocului toxic și scarlatina. Un număr de patogeni Gram-negativi (*Salmonella*, *Yersinia* și *P. aeruginosa*) pot injecta toxine direct în celulele gazdă țintă, prin intermediul unui set complex de proteine, menționate ca sistem secretor de tip III. În general, pierderea sau inactivarea acestui sistem virulent reduce foarte mult capacitatea unei bacterii patogene de a determina o afecțiune.

Endotoxina

Fragmentul lipidic A al LPS Gram-negativ prezintă acțiuni biologice puternice, care determină multe dintre manifestările clinice de sepsis ale bacteriilor Gram-negative, incluzând febra, proteoliza musculară, coagularea intravasculară necontrolată și șocul. Efectele fragmentului lipidic A par a fi mediate prin producerea de citokine potente, datorită legării LPS de CD14 și transducției semnalului prin TLR, în special prin intermediul TLR4. Citokinele prezintă activitate hipotermică puternică prin intervenție asupra hipotalamusului; de asemenea, ele cresc permeabilitatea vasculară, modifică activitatea celulelor endoteliale și induc activitatea procoagulantă a celulelor endoteliale. Sunt în curs de investigare numeroase strategii terapeutice care vizează neutralizarea efectelor endotoxinei, dar până în prezent rezultatele au fost dezamăgitoare. S-a constatat că un singur medicament, proteina C activată, este capabil de a reduce rata mortalității sepsisului sever cu aproximativ 20%, o afecțiune care poate fi indusă prin eliberarea în timpul sepsisului bacterian Gram-negativ a endotoxinelor.

Invazia

Multe boli sunt cauzate în principal de agenți patogeni ce se dezvoltă în mod normal în teritorii tisulare sterile. Pneumonia pneumococică este cauzată în principal de creșterea *S. pneumoniae* în plămâni și de răspunsul inflamator asociat al gazdei, deși factorii specifici care intensifică acest proces (de exemplu, pneumolizina) pot fi responsabili pentru o parte a potențialului patogen al pneumococului. Boala care urmează bacteriemiei și invadării meningelui de bacteriile cauzatoare de meningită, precum *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli* K1 și streptococii de grup B, pare a fi cauzată exclusiv de capacitatea acestor organisme de a avea acces la aceste țesuturi, de a se multiplica la nivelul lor și de a provoca producția de citokine, care determină inflamația în măsură să afecteze țesutul gazdei.

Mecanismele moleculare specifice care explică invazia tisulară de către fungii și protozoarele patogene sunt mai puțin bine descrise. Cu excepția unor studii care subliniază factori cum ar fi producția capsulei și a melaninei de *C. neoformans* și, eventual, nivelurile glucanilor din peretele celular al unor fungi patogeni, bazele moleculare ale invazivității fungice nu sunt bine definite. S-a demonstrat faptul că melanismul are capacitatea de a proteja celula fungică împotriva distrugerii cauzate de factorii fagocitari, precum oxidul nitric, superoxidul și hipocloritul. Variația morfogenică și producția de proteaze (de exemplu, proteinaza *Candida aspartyl*) au fost implicate în invazia fungică a țesuturilor gazdă.

În cazul în care agenții patogeni sunt capabili de a invada țesuturile gazdă (în special sângele), aceștia trebuie să evite căile majore de apărare ale gazdei, reprezentate de complement și de celulele fagocitare. Cel mai adesea bacteriile evită această apărare prin antigenele polizaharidice cu catenă laterală de suprafață – fie polizaharide capsulare, fie O lung – caracteristice LPS constante ale bacteriilor Gram-negative. Aceste molecule pot preveni activarea și/sau depunerea opsoninelor complementare sau pot limita accesul celulelor fagocitare cu receptori pentru opsoninele complementului la aceste molecule, atunci când sunt

depozitate pe suprafața bacteriilor, sub stratul capsular. Un alt potențial mecanism al virulenței microbiene este oferit de capacitatea unor organisme de a prezenta capsula ca un antigen aparent de sine stătător, ca urmare a mimetismului molecular. De exemplu, capsula de acid polisialic a *N. meningitidis* de grup B este identică chimic cu o oligozaharidă depistată pe celulele creierului uman.

Studiile imunochimice ale polizaharidelor capsulare au condus la o evaluare a extraordinarei diversități chimice care poate rezulta din cuplarea câtorva monozaharide. De exemplu, trei hexoze se pot conecta în mai mult de 300 de moduri diferite, căi potențial distincte serologic, în timp ce trei aminoacizi prezintă doar șase posibile combinații peptidice. Polizaharidelele capsulare au fost folosite ca vaccinuri eficiente împotriva meningitei meningococice, precum și împotriva infecțiilor pneumococice și a celor cu *H. influenzae*, și se pot dovedi a fi valoroase ca vaccinuri împotriva oricăror organisme care exprimă un polizaharid capsular imunogen non-toxic. În plus, majoritatea agenților patogeni încapsulați devin practic nevirulenți atunci când procesul de formare a capsulei este întrerupt prin manevre genetice; această observație subliniază importanța acestei structuri în patogeneză.

Răspunsul gazdei

Răspunsul inflamator al gazdei este esențial pentru întreruperea și rezoluția procesului infecțios, dar, de asemenea, adesea este responsabil pentru semnele și simptomele bolii. Infecția promovează o serie complexă de răspunsuri ale gazdei care implică căi ale complementului, ale kininei și ale coagulării. Producția de citokine, precum IL-1, IL-18, TNF-α, și alți factori reglați parțial de factorul de transcriere NF-kB determină febră, proteoliză musculară și alte efecte. De obicei, incapacitatea de a distruge sau de a reține microbii are ca rezultat deteriorarea suplimentară, din cauza progresiei inflamației și a infecției. De exemplu, în multe infecții cronice, degranularea celulelor inflamatoare gazdă poate conduce la eliberarea proteazelor gazdei, a elastazelor și histaminelor și a altor substanțe toxice care pot degrada țesuturile gazdă. Inflamația cronică a oricărui țesut poate duce la distrugerea acestuia și la boală clinică, asociată cu pierderea funcției organice, cum ar fi sterilitatea în cadrul bolii inflamatoare pelviene cauzată de infecția cronică cu *N. gonorrhoeae*.

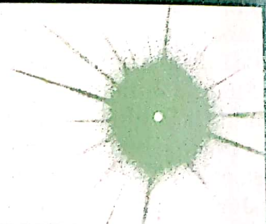
Adesea natura răspunsului gazdei provocat de agentul patogen determină patologia unei anumite infecții. Inflamația locală produce leziuni tisulare locale, în timp ce inflamația sistemică, cum ar fi cea observată în timpul sepsisului, poate conduce la instalarea semnelor și a simptomelor șocului septic. Severitatea șocului septic este asociată nivelului producției efectorilor gazdă. Boala determinată de parazitismul intracelular rezultă ca urmare a formării granuloamelor, formațiuni în care gazda încearcă să izoleze parazitul în interiorul unei leziuni fibrotice, înconjurate de celule epiteliale fuzionate, care formează așa-numitele celule gigantice multinucleate. Un număr de agenți patogeni, în special bacteriile anaerobe, stafilococii și streptococii, provocă formarea unui abces, probabil din cauza prezenței polizaharidelor amfoterice de suprafață, cum ar fi polizaharida capsulară de *Bacteroides fragilis*. Rezultatul unei infecții depinde de echilibrul dintre un răspuns eficient al gazdei, care elimină un agent patogen, și un răspuns inflamator excesiv, care este asociat cu incapacitatea de a elimina un agent patogen și cu leziuni tisulare rezultante, care determină instalarea afecțiunilor.

TRANSMITEREA CĂTRE NOI GAZDE

Ca parte a procesului patogen, cei mai mulți microbi sunt eliminați din gazdă, de multe ori într-o formă infecțioasă pentru persoanele sensibile. Cu toate acestea, rata transmisibilității poate să nu fie neapărat crescută, chiar și în cazul în care boala persoanei infectate este severă, deoarece aceste trăsături nu sunt legate între ele. Cele mai multe căi de eliminare a agenților patogeni urmează aceleași căi prin care au pătruns: patogenii respiratori, prin aerosolii produși prin strănut sau tuse sau prin răspândirea salivei, patogenii gastrointestinali, pe cale fecal-orală, bolile cu transmitere sexuală, prin răspândire venerică, și organismele vector, fie prin contact direct cu vectorul, în urma hrănirii cu sânge, fie prin contact indirect cu organismele depuse în surse din mediu, cum ar fi apa. Factorii microbieni care promovează în mod specific transmiterea nu sunt bine caracterizați. Răspândirea pe cale respiratorie este facilitată de supraproducția secrețiilor mucoase, fapt care va avea ca urmare intensificarea strănutului și a tusei. Toxinele bolilor diareice, cum ar fi toxina holerei, toxinele *E. coli* termolabile și toxinele de *Shigella*, probabil facilitează răspândirea fecal-orală a celulelor microbiene în volumele mari de lichid diareic produs în timpul infecției. Capacitatea de a produce variante fenotipice, care rezistă factorilor ostili de mediu (de exemplu, chisturile extrem de rezistente de *E. histolytica* revărsate în fecale), reprezintă un alt mecanism al patogenezei, relevant pentru transmisie. Paraziții sanguini, cum ar fi speciile de *Plasmodium*, după ingerarea de către un țânțar, își modifică fenotipul – o condiție prealabilă pentru transmiterea în continuare a acestui patogen. Agenții patogeni cu transmitere venerică pot suferi variații fenotipice datorită producerii unor factori specifici ce facilitează transmiterea, dar eliminarea acestor patogeni în mediul înconjurător nu conduce la apariția focarelor infecțioase.

Pe scurt, mecanismele moleculare utilizate de agenții patogeni pentru a coloniza, a invada, a infecta și a perturba gazda sunt numeroase și diverse. Fiecare etapă a procesului infecțios implică o varietate de factori microbieni și ai gazdei, care interacționează într-un mod care poate conduce la instalarea bolii. Recunoașterea reglării coordonate genetic a factorului de elaborare a virulenței, atunci când organismele se mută din mediul lor natural în interiorul mamiferului gazdă, subliniază natura complexă a interacțiunii gazdă-parazit. Din fericire, nevoia intervenției diferiților factori în instalarea cu succes a infecției și a bolii implică o varietate de strategii terapeutice care pot fi dezvoltate pentru a întrerupe acest proces și, prin urmare, pentru prevenirea și tratarea infecțiilor microbiene.

CAPITOLUL 3
MICROBIOMUL UMAN



Jeffrey I. Gordon ■ Rob Knight

Cuvintele *stare de bine* și *microbi* de obicei nu sunt enunțate în asociere. Microbii au o conotație puternic negativă în cadrul societății contemporane și sunt priviți într-un context de agresiune. Apariția bolii sau a microbilor patogeni este într-adevăr o amenințare gravă la adresa sănătății populației și în etapa de început a domeniului microbiologiei a beneficiat de o atenție justificată. Lista agenților patogeni cunoscuți și de notorietate este lungă. Cu toate acestea, cele mai multe asocieri dintre oameni și microbi nu sunt ostile, ci benigne sau chiar benefice. În prezent, progresele din domeniul secvențierii ADN-ului și al biologiei computaționale permit descrierea completă a compoziției și a rolurilor jucate de colectivitățile microbiene (microbiote) asociate corpului uman.

La fel ca toate animalele planetei, oamenii au trebuit să se adapteze biosferei dominate de microbi. Numărul microbilor de pe Pământ este uimitor. S-a estimat că în ocean, în ecosistemele terestre subterane și de suprafață, precum și în interiorul animalelor și al plantelor trăiesc aproximativ 10^{30} microbi. Microbii, care sunt definiți aici ca organismele vii, microscopice, care nu aparțin niciuneia dintre cele trei ramuri cunoscute ale vieții de pe Pământ (bacteriile, Archaea și eucariotele), sunt răspândiți pe suprafețele externe și interne expuse ale corpului uman (de exemplu, pielea, gura, căile respiratorii, tractul gastrointestinal și vaginul). Uterul, în mod tradițional, a fost considerat a fi lipsit de microbi, cu toate că noi dovezi pot impune o reevaluare a ideii conform căreia acest ecosistem este complet steril pe toată durata gestației. Colonizarea cu microbi începe cel mai târziu în timpul nașterii; în anii următori, microbii ajung să depășească de zece ori numărul estimat al celulelor umane din corp. Prin urmare, imaginea de ansamblu asupra oamenilor, ca formă de viață, presupune considerarea împreună a corpurilor microbiene și a celulelor *Homo sapiens*, ca o rețea conectată – o simbioză care a evoluat concomitent („trăind împreună") – în care diferitele habitate ale corpului servesc drept medii pentru colectivitățile microbiene. Aceste habitate adăpostesc microbiota compusă din membri care funcționează mutual (atât gazda, cât și microbii beneficiind unii de prezența celorlalți), comensual (beneficiile unui partener, fără afectarea aparentă a celuilalt) și potențial sau evident patogen (beneficiile unui partener, cu afectarea celuilalt).

PROIECTELE MICROBIOMULUI UMAN

Proiectele microbiomului uman (HMP) reflectă această perspectivă asupra corpului uman ca un amalgam de celule umane și microbiene, precum și de gene umane și microbiene. Aceste proiecte reprezintă o confluență a progreselor tehnice și computaționale în domeniul științelor genomului. Cea mai recentă generație de secvențiere masiv paralelă a ADN-ului poate fi folosită pentru a documenta – cu o viteză și o economie fără precedent – care dintre microbi compun o microbiotă și pentru a caracteriza conținutul genetic al acesteia (microbiomul său). Termenii-cheie relevanți pentru HMP sunt definiți în **tabelul 3-1**.

Puterea de calcul și instrumentele de software evoluează rapid pentru a extrage cantitatea imensă de date generate de aceste secvențiometre. Coevoluția dezvoltării software-ului și creșterea continuă a generării setului de date nu sunt surprinzătoare. În cazul sistemelor variind de la organismele artificiale la bacterii și la metazoare, coevoluția prădătorilor și a prăzii accelerează foarte mult rata evoluției. Dawkins și Krebs (1979) au introdus conceptul de „cursă de înarmare", în care răpitorul are un avantaj clar în dezvoltarea unor mijloace mai bune pentru a-și consuma pradă și prada are un avantaj clar în dezvoltarea unor mijloace mai bune pentru a evita să fie mâncată. Adaptarea unei populații de a se sustrage, care ea însăși este adaptată, obține beneficii într-un ritm mult mai rapid decât o face prin adaptarea la un mediu care se poate schimba, dar nu poate evolua într-un mod adaptativ. Aceeași dinamică este evidentă în dezvoltarea de software: „consumatorii" de software generează seturi de date din ce în ce mai ample, care afectează software-ul, în parte ca urmare a disponibilității acestor resurse, care solicită noi strategii de exploatare (de exemplu, proiectarea experimentelor care nu au putut a fi concepute fără disponibilitatea instrumentelor îmbunătățite). Această asociere strânsă dintre utilizatorii de instrumente și dezvoltatorii de instrumente este esențială pentru dezvoltarea rapidă a ceea ce software-ul poate realiza și a ceea ce experimentele pot concepe și finaliza legat de HMP. De asemenea, HMP reflectă un accent mai ecologic al microbiologiei asupra proprietăților și funcțiilor comunităților microbiene; aceste proiecte depășesc proprietățile și funcțiile pe care speciile componentelor individuale ale acestor comunități

le manifestă atunci când studiate în mod izolat – adică în afara mediului lor nativ.

Capacitatea de a caracteriza structurile și funcțiile întregii comunități microbiene, fără cultivarea membrilor săi componenți, a dat naștere unui nou domeniu al științei cunoscut sub numele de *metagenom* (tabelul 3-1). Metagenomul implică secvențierea ADN-ului, izolat direct dintr-o comunitate microbiană, care aparține unui anumit mediu; informațiile rezultate permit aplicarea altor tehnici la nivel sistemic, cum ar fi crearea profilurilor de ARNm și a produselor proteice exprimate de un microbiom și caracterizarea activităților metabolice ale unei comunități. În general, scopul metagenomului (aceste caracterizări ale întregului sistem aliat) și al HMP constă în înțelegerea principiilor ecologice și a diferiților factori care determină modul în care comunitățile microbiene sunt asamblate, sunt menținute și funcționează. Rezultatele se angajează să ofere o înțelegere mai profundă a modului în care habitatele și comunitățile microbiene coevoluează și, în cazul oamenilor, a modului în care aceste comunități variază în timp, atât din punct de vedere al compoziției, cât și funcțional, în diferite zone anatomice ale unei persoane și în cadrul diferitelor grupuri de

TABELUL 3-1

GLOSAR DE TERMENI UTILIZAȚI ÎN ANALIZA MICROBIOMULUI UMAN

TERMEN	DEFINIȚIE
Analiza independentă de culturi	Un tip de analiză care nu necesită culturi microbiene. Informațiile sunt obținute direct din probele ambientale.
Diversitatea	Distribuția diferitelor tipuri de organisme în habitatul sau în habitatele specifice. Diversitatea *alfa* este, în linii mari, numărul tipurilor de organisme depistate într-o singură probă; diversitatea *beta* menționează în ce mod tipurile de organisme sunt repartizate în cadrul probei.
Domenii de viață	Cele trei ramuri majore ale vieții de pe Pământ: eucariotele (incluzând oamenii), bacteriile și Archaea.
Gnotobioza	Creșterea animalelor în condiții sterile. Ulterior, în diverse etape ale ciclului de viață, exemplarele pot fi colonizate cu colecții definite de bacterii.
Microbiomul uman	În cadrul *ecologiei*, *biomul* se referă la un habitat și la organismele din cadrul acestuia. În acest sens, *microbiomul* uman este definit ca totalitatea tipurilor de microorganisme asociate corpului uman. Totuși, termenul de *microbiom* este utilizat, de asemenea, pentru a face referire la totalitatea colecțiilor genomice și a genelor prezente în cadrul membrilor unei microbiote particulare, iar *metagenomul* uman este constituit din suma genomului uman și a genelor microbiene (microbiom). Un microbiom uman de bază este definit ca totalitatea elementelor distribuite în toate segmentele unui habitat uman particular sau ca majoritatea vastă a microbioamelor umane. Microbiomul uman de bază poate include un set comun de genoame și de gene care codifică familii diferite de proteine și/sau capacități metabolice. Genele microbiene, care sunt reprezentate în mod variabil la oameni diferiți, pot contribui la instalarea unor fenotipuri fiziologice/metabolice caracteristice.
Metagenomul	Un domeniu în curs de dezvoltare care cuprinde studii pe culturi independente asupra structurilor și a funcțiilor comunităților microbiene, precum și analiza interacțiunilor cu habitatele pe care le ocupă. Metagenoamele includ (1) secvențierea țintă a ADN-ului microbian izolat direct dintr-un anumit mediu și (2) screeningul de mare tranziție al arhivei expresiilor alcătuite din ADN-ul comunității clonate, pentru a identifica funcții precum rezistența la antibiotice (metagenomul *funcțional*). Analiza la nivel de ADN asigură fundamentul pentru stabilirea profilului ARNm și a proteinelor realizate de un microbiom (*meta-transcriptomics* și *meta-proteomics*) și pentru identificarea rețelei metabolice a comunității (*meta-metabolomics*).
Microbiota	O comunitate microbiană, care include bacterii, Archaea, eucariote și virusuri, ce ocupă un habitat specific.
Pangenomul	Grupul genelor identificate în genom, care alcătuiesc un filotip microbian particular, incluzând *genele esențiale*, depistate în toate genoamele, și genele *neesențiale* (facultative) din subsetul genomic din cadrul filotipului.
Analiza filogenetică	Analiza relației evolutive dintre organism și producția sa de gene.
Arborele filogenetic	Un „arbore" în care organismele sunt reprezentate în funcție de relația lor cu originile comune ipotetice. În cazul în care sunt construite din secvențe moleculare, lungimea ramurilor este proporțională cu măsura schimbărilor evolutive, care separă fiecare pereche descendentă de origine.
Filotipul	Un grup filogenetic de microbi, definit în mod curent ca un prag al identității procentuale, distribuit între subunitățile de mici dimensiuni ale genelor ARNr-ului (de exemplu, ≥ 97% pentru filotipul unui nivel al speciilor).
Rarefracția	O procedură prin care subeșantioanele sunt utilizate pentru a evalua dacă toată diversitatea prezentă într-o probă specifică sau într-un set de probe a fost observată la o profunzime specifică pentru prelevarea de probe și pentru a extrapola cât de multe probe suplimentare ar fi necesar a fi prelevate pentru a respecta toată diversitatea.
Reziliența	Capacitatea unei comunități de a reveni la starea inițială după instalarea unei perturbări.

oameni care trăiesc în contexte culturale diferite, precum și modul în care aceste comunități contribuie la starea fiziologică umană, la schimbările fiziologice, la predispoziția față de boli și la patogeneza bolii.

Mai mult decât atât, HMP abordează una dintre cele mai importante probleme ale geneticii: Cum influențează mediul structura și funcția „genelor umane"? Pe parcursul vieții, fiecare om se confruntă cu un mediu unic. Parte a acestui mediu experimentat personal este încorporat în habitatul organismului – microbiota asociată. În acest sens, HMP va extinde conceptualizarea potențialului genetic „uman" dintr-o perspectivă deterministă, relativ fixă, în care indivizii sunt văzuți ca moștenind de la părinții lor doar un set definit de 20.000 de gene, la o viziune în care fiecare om dobândește un microbiom care conține un ansamblu variat de gene, de un ordin sporit de mărime, mai mare ca numărul genelor achiziționate de *H. sapiens* printr-un proces influențat de experiențele familiale și de stilul de viață, precum și de genele *H. sapiens*. Probabil HMP internaționale vor ajuta în a determina eventualitatea existenței unei dimensiuni a evoluției umane care are loc la nivelul microbiotei umane și al microbiomului și – în cazul acesta – dacă, cum și cât de repede această evoluție microbiană ar putea afecta biologia umană. În cele din urmă, aceste proiecte probabil vor ridica o serie de întrebări importante cu privire la identitatea personală, la modul de definire a originilor privind disparitățile stării de sănătate, precum și la aspectele legate de viața privată și de confidențialitate.

UN SET DE INSTRUMENTE PENTRU ANALIZA METAGENOMICĂ INDEPENDENTĂ DE CULTURI A COMUNITĂȚILOR MICROBIENE

Cei mai mulți constituenți ai comunităților microbiene complexe nu pot fi cultivați prin tehnici convenționale de laborator. Marea diversitate microbiană care există în interiorul și pe suprafața corpului uman, în mare parte, nu poate fi caracterizată prin abordări bazate pe culturi deoarece, în acest moment, mediul metabolic modelat de aceste comunități în habitatele lor native nu poate fi copiat *in vitro*. Prin urmare, pentru a identifica care organisme sunt prezente într-o microbiotă și în ce cantitate, cercetătorii au apelat la metode independente de culturi. Gena, utilizată pe scară largă pentru a identifica microorganismele și pentru a clasifica relațiile lor evolutive, codifică componenta ARN majoră a subunităților mici ale ribozomilor (SSU – *small subunit*). În toate formele de viață cunoscute de pe Pământ, gena SSU a ARNr se caracterizează printr-un nivel extrem de ridicat de conservare. Această nealterare permite genelor SSU ale ARNr din diferite organisme să fie aliniate cu precizie, astfel încât regiunile de variație a secvenței nucleotidice pot fi identificate cu ușurință. Comparațiile pereche ale secvențelor genei SSU a ARNr de la diferiți microbi permit alcătuirea unui arbore filogenetic care formează o hartă evolutivă; ulterior, organismelor anterior necunoscute li se poate atribui o locație (coordonată) pe această hartă. Această abordare, cunoscută sub numele de *filogeneză moleculară*, permite ca fiecare organism să fie caracterizat pe baza distanței evolutive față de alte organisme. Diferitele tipuri filogenetice (*filotipuri*) pot fi vizualizate ca ramuri ale unui arbore evolutiv.

Modul cel mai simplu de a defini care microbi sunt prezenți în cadrul comunităților microbiene asociate corpului uman este de a amplifica genele SSU ale ARNr, prin reacția în lanț a polimerazei (PCR), folosind primeri orientați spre regiunile cu secvențe nucleotidice, care sunt conservate în toate bacteriile (sau Archaea sau eucariote) și care susțin mai multe regiuni variabile. Aceste regiuni variabile pot fi folosite pentru a face diferența între tipuri distincte de organisme aparținând fiecăruia dintre cele trei domenii ale vieții. Pentru că bacteriile domină comunitățile microbiene umane, cele mai multe eforturi au fost dedicate definirii diversității bacteriene a microbiotei.

Coevoluția de înaltă tranziție a secvențierii următoarei generații de ADN, cu ajutorul noilor instrumente de software, a dus la un reviriment al SSU ARNr, care permite caracterizarea simultană a diversității prezente în sute de mii de comunități microbiene. Secvențierea unui fragment redus de 1.500 pb (perechi de baze) al genei bacteriene 16S ARNr s-a dovedit a fi suficientă pentru multe tipuri de analize. De exemplu, descifrarea a 250 de baze care cuprind o regiune variabilă a genei este adecvată pentru compararea transferurilor taxonomice și a comunității microbiene, cu condiția ca regiunea să fie aleasă cu atenție. Design-ul primerului pentru reacția în lanț a polimerazei genelor bacteriene 16S ARNr reprezintă un factor critic: alipirea diferențială cu diferite perechi de primeri, concepuți pentru a amplifica diferite regiuni variabile, poate duce la supra- sau subreprezentarea unor grupuri taxonomice specifice (*taxoni*) și diferite regiuni din cadrul genei pot avea modele oarecum diferite de evoluție. Prin urmare, este necesară prudență în compararea abundenței relative a taxonilor din probele caracterizate prin diferite studii și folosind diferite metode.

O inovație-cheie a fost aceea de secvențiere multiplex cu ajutorul unui dispozitiv de înaltă secvențiere paralelă a ADN-ului, care poate genera un număr mare de secvențe, cu identificarea unor lungimi ≥ 200 de nucleotide. Ampliconii generați din fiecare probă de ADN a comunității microbiene sunt etichetați prin încorporarea în primer a unui cod unic de bare de oligonucleotide. Ampliconii care poartă aceste coduri de bare specifice eșantioanelor pot fi puși împreună, astfel încât mai multe eșantioane, reprezentând mai multe comunități, pot fi ordonate simultan (**fig. 3-1**).

O alegere importantă în secvențierea multiplex a codului de bare implică un compromis între numărul probelor care pot fi prelucrate simultan și numărul de secvențe per probă care, la rândul său, depinde de mărimea așteptată a diferențelor dintre comunitățile microbiene. Diferențele în cadrul microbiotei dintre indivizii sau dintre comunitățile care ocupă diferite habitate ale corpului aceluiași individ sunt mari; prin urmare, pentru discriminarea între comunități, sunt necesare relativ puține SSU ARNr (< 1.000). Cu toate acestea, identificarea diferențelor sistematice în cadrul comunității ecologice, care se corelează cu starea fiziologică sau fiziopatologică, este complicată de această variație imensă interpersonală. De exemplu, în cazul a 1.000 de secvențe per probă, într-o cantitate satisfăcătoare de 1%, speciile prezente pot fi identificate cu certitudine rezonabilă, cu toate că acest nivel de acoperire nu va reuși să identifice multe dintre cele mai rare filotipuri, la nivel de specii, care pot asigura funcții critice privind utilizarea substanțelor nutritive specifice sau pentru declanșarea răspunsurilor imune care afectează semnificativ alte componente ale microbiotei.

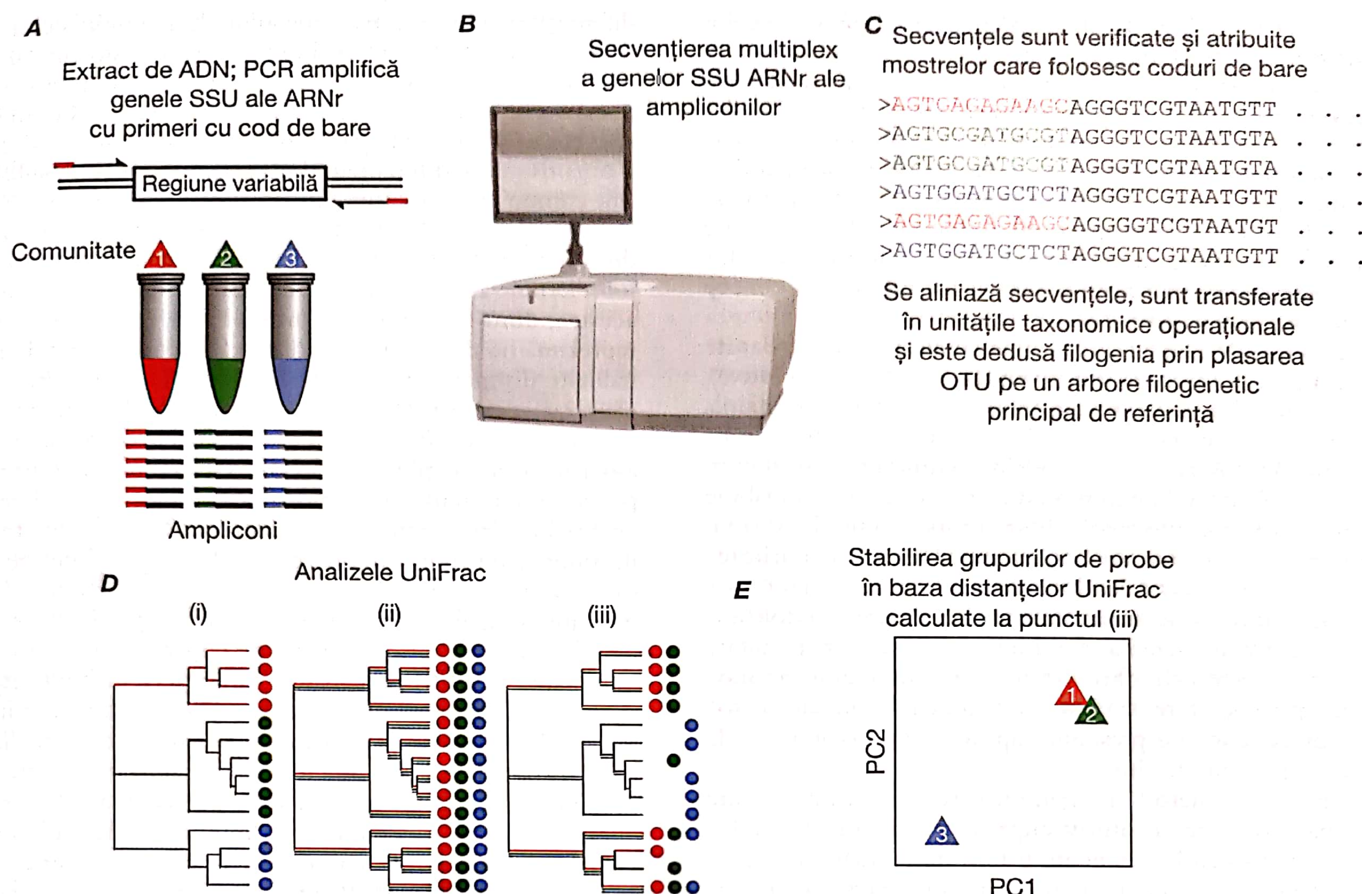


FIGURA 3-1

Cercetarea activă a culturilor independente ale unei microbiote. ***(A)*** ADN-ul este extras direct dintr-un eșantion al comunității microbiene asociate habitatului corpului uman. Sunt colectate informații privind amplasarea exactă a comunității și metadatele relevante ale pacientului. Pentru a amplifica porțiunile genei bacteriene 16S ARNr, care conțin una sau mai multe regiuni variabile, este utilizată reacția de polimerizare în lanț (PCR). Primerii cu coduri de bare de corectare a erorilor, specifice probelor, sunt destinați să recunoască regiunile cele mai conservate ale genei 16S ARNr, care flanchează regiunea-țintă variabilă. ***(B)*** Ampliconii cu coduri de bare din mai multe probe (comunitățile 1-3) sunt reuniți și ordonați în loturi de secvențiere masiv paralelă a următoarei generații de ADN. ***(C)*** Citirile rezultate sunt procesate. Codul de bare indică proba din care provine secvența. După ce secvențele codurilor de bare sunt eliminate *in silico*, citirile sunt aliniate și grupate în funcție de un anumit nivel de identitate comună; de exemplu, secvențele care au în comun ≥ 97% identitatea secvențelor nucleotidice sunt considerate ca reprezentând o specie. Odată ce citirile sunt grupate în acest mod, sunt plasate pe un arbore filogenetic al tuturor bacteriilor cunoscute, pentru a deduce filogenia lor. ***(D)*** Comunitățile pot fi comparate între ele fie prin metode bazate pe taxoni, în care nu se ține cont de filogenie și pur și simplu este estimat numărul taxonilor distribuiți, fie prin metode filogenetice, în care similaritatea comunității este luată în considerare în raport de relațiile evolutive ale membrilor comunității. De obicei, pentru comparațiile bazate pe filogenie este utilizată evaluarea UniFrac. În cele trei exemple schematizate aici sunt prezentate comunități cu diferite grade de similitudine. Fiecare cerc reprezintă o unitate taxonomică operațională (OTU), care este colorată în funcție de comunitatea de origine și plasată pe un arbore filogenetic de referință ce include toate filiațiile, ale tuturor comunităților. Ramurile (*liniile orizontale*) sunt colorate în raport cu fiecare comunitate care conține membri din această ramură. Exemplele (i), (ii) și (iii) variază prin lungimea ramurii distribuite între unitățile taxonomice operaționale din fiecare comunitate. În (i) nu este distribuită nicio lungime de ramură, iar cele trei comunități au un scor de similitudine 0. În (ii) comunitățile sunt identice și li se atribuie un scor de similaritate 1. În (iii) există un nivel intermediar de similitudine. Comunitățile reprezentate cu roșu și verde prezintă mai multe lungimi de ramură și, astfel, fiecare dintre ele are un scor mai mare de similaritate decât cele reprezentate cu albastru. Valoarea lungimii ramificației distribuite, stabilită prin compararea fiecărei comunități pereche, oferă matricea distanței. ***(E)*** Matricele distanței rezultate în funcție de taxoni sau de elementele filogenetice pot fi afișate prin analiza coordonatelor principale (PCoA – *principal coordinates analysis*), în care fiecare comunitate este reprezentată grafic spațial, astfel încât cea mai mare componentă a varianței este reprezentată pe axa *x* (PC1) și a doua cea mai mare componentă a variației este afișată pe axa *y* (PC2). În exemplul prezentat sunt comparate cele trei comunități din schema ***D*** (iii). Rețineți că, pentru secvențierea țintă a întregii comunități a ADN-ului (analiza microbiomului), citirile sunt comparate cu genele prezente în genomul culturilor microbiene secvențiate și/sau cu genele care au fost adnotate cu schemele de clasificare ierarhică din diferite baze de date, cum ar fi KEGG. Ulterior, în cadrul microbiomurilor lor, comunitățile pot fi comparate în funcție de distribuția grupărilor funcționale (într-un mod analog cu metodele taxonomice pentru comparațiile bazate pe 16S ARNr) și de rezultatele reprezentării grafice prin PCoA.

Capacitatea de a efectua secvențierea multiplex a genelor bacteriene 16S ARNr, prin secvențieri masive paralele, creează o problemă: instrumentele tradiționale pentru alinierea secvențelor și definirea grupurilor taxonomice, prin similaritatea secvenței lor [un proces cunoscut sub numele de *preluarea unităților taxonomice operaționale* (OTU)], și metodele tradiționale pentru analizele filogenetice nu pot prelucra seturile vaste de date implicate. Instrumentele emergente pentru efectuarea alinierilor pe scară largă, a analizelor extensive bazate pe taxoni și a celor de tip filogenetic încep să rezolve această problemă.

Pot fi utile atât metodele taxonomice (analize bazate doar pe OTU prezent, indiferent de relațiile lor evolutive), cât și metodele filogenetice (analize privind compoziția, analizată din perspectiva relațiilor evolutive ale membrilor comunității). Avantajele metodelor taxonomice constau în faptul că ele dezvăluie în mod direct care taxoni contribuie la asemănările și diferențele dintre probe (comunități) și nu se bazează pe reconstituirea, eventual inexactă, a arborelui. Avantajele metodelor filogenetice constau în faptul că, beneficiind de aceleași date inițiale (de intrare), ele folosesc o imagine mai exactă a evoluției, pentru a oferi rezultate mai clare decât cele obținute pe baza metodelor taxonomice. Spre deosebire de ultimele metode menționate, metodele filogenetice nu presupun faptul că toți taxonii sunt la fel de legați unii de alții.

UniFrac, o metodă filogenetică frecvent utilizată, care compară istoricul evolutiv cuprins în cadrul diferitelor comunități microbiene, poate fi folosită pentru a compara oricare două comunități, menționând măsura în care ocupă lungimea ramurii unui arbore de referință al vieții microbiene: cu cât comunitățile se aseamănă mai mult unele cu altele, cu atât vor împărtăși mai mult din lungimea ramurii (fig. 3-1). Pot fi generate măsurători matriceale ale distanțelor, bazate pe metoda UniFrac, dintre fiecare pereche a comunități, și rezultatele pot fi reprezentate grafic prin analiza coordonatelor principale (PCoA – *principal coordinates analysis*), prin scalarea multidimensională nonmetrică (NMDS – *nonmetric multidimensional scaling*) sau prin alte tehnici geometrice care proiectează un set de date de dimensiuni mari într-o serie mică de dimensiuni, ce pot fi vizualizate și analizate în mod convenabil. Dimensiunile rezultate arată, în ordine descrescătoare, contribuțiile ortogonale la variația setului complet de date (fig. 3-1).

Un alt nivel de analiză presupune estimarea abundenței sau a diversității unei comunități microbiene, prin reprezentarea grafică a numărului diferitelor tipuri de secvențe SSU ARNr, la un nivel filogenetic specific (de exemplu, specia, genul), care sunt identificate într-o probă, în funcție de numărul secvențelor colectate. De obicei, estimările diversității se bazează pe proceduri de rarefacție, care evaluează cât de multe specii (sau genuri etc.) ar putea fi observate într-o probă dată, dacă au fost colectate numai 100, 200, 300 sau mai multe secvențe.

ASAMBLAREA ATLASULUI BACTERIAN AL CORPULUI UMAN BAZAT PE 16S ARNr

La mai multe niveluri, oamenii sunt foarte asemănători: genomul *H. sapiens* este > 99% identic și prezintă colecții similare de celule umane. Cu toate acestea, comunitățile microbiene diferă în mod drastic, atât între oameni, cât și între habitatele unui singur corp uman. Cea mai mare diferență este între siturile corpului; de exemplu, diferența dintre comunitățile microbiene ce rezidă în gura unei persoane și cele care sunt identificate în intestinul acelei persoane este comparabilă cu diferența dintre comunitățile găsite în sol și în apa de mare. Chiar și într-o locație a organismului, diferențele dintre oameni nu sunt subtile: atât comunitățile intestinului, cât și ale mâinii pot diferi cu 80-90%, la nivel de specii bacteriene, deși gradul de variație din gură pare să fie ceva mai redus (vezi mai jos). Poetul John Donne a spus că „niciun om nu este o insulă"; cu toate acestea, dintr-o perspectivă microbiană, fiecare persoană reprezintă nu doar o insulă izolată, ci un întreg arhipelag de habitate distincte ce realizează schimburi de microbi între ele și cu „exteriorul", la un anumit nivel nedeterminat.

Ca și în cazul altor ecosisteme, habitatele corpului uman, asociate comunităților microbiene, variază în timp și percerea acestei oscilații este, probabil, esențială pentru înțelegerea funcțională a microbiotei umane. De exemplu, studiile asupra pădurilor s-au dovedit încâlcite fără o înțelegere a succesiunii evenimentelor pe parcursul cărora comunitățile de plante se schimbă sistematic, în timp ce speciile de buruieni colonizează întinderi mari de copaci maturi. O zonă interesantă, deschisă ca urmare a secvențierii înalt tranzitate, o reprezintă potențialul de urmărire în timp a mai multor locații ale corpului, la mai multe persoane, cu vizualizarea directă a fluxului de microbi între habitate distincte ale corpului și între persoane variate, în prezența sau în absența diferitelor perturbații, cum ar fi administrarea de antibiotice.

În decursul catalogării comunităților microbiene care populează oameni, HMP internaționale trebuie să abordeze o serie de probleme. Cât de mulți oameni trebuie să fie incluși în eșantion (amploarea) și cât de extensiv să fie studiul (adâncimea) pentru a obține o adevărată măsură a gradului de diversitate microbiană la om? Unde și cum pot proba cercetătorii, în mod constant, o regiune definită de habitat uman? În eșantionarea comunităților microbiene, relativ inaccesibile, situate adânc în interiorul corpului, cum poate fi redus la minimum riscul asupra donatorului? Definirea caracteristicilor spațiale ale structurii comunității microbiene din gură și de pe piele reprezintă o provocare deosebit de descurajatoare; de exemplu, există dovezi conform cărora fiecare dinte al unui individ prezintă o microbiotă distinctă și că periajul produce o reducere dramatică, imediată a diversității. Cât de des și care este intervalul în care ar trebui să fie inclusă în eșantion o ființă umană? Care sunt efectele determinate de genul persoanei? Care este impactul asupra relațiilor unei persoane cu membrii familiei cu care împarte sau nu spațiul de locuit? Ce factori demografici trebuie evaluați (de exemplu, mediul rural comparativ cu mediul urban)? Care este impactul nivelului de cultură, al stilului de viață, al stării de sănătate, al consumului de medicamente și al genotipului *H. sapiens*?

Ecologiștii, care studiază lumea macroscopică a plantelor și a animalelor, au arătat că structura unei comunități depinde de ordinea inițială de includere a speciilor componente. Probabil că același lucru este adevărat și în cazul lumii microbiene. Studiile efectuate de-a lungul timpului asupra diversității bacteriene din probele de fecale, obținute de la femele adulte tinere, de gemeni mono- și dizigoți, și de la mamele lor, au evidențiat că: (1) comunitățile cu cel mai mare grad de similitudine sunt cele derivate de la același individ, (2) analogia comunităților bacteriene din intestin

ale perechilor de gemeni monozigoți adulți nu este semnificativ diferită comparativ cu gradul de similitudine a perechilor de gemeni dizigoți și (3) comunitățile din fecale au un grad de analogie mai mare între membrii aceleiași familii decât între membrii familiilor diferite. Aceste rezultate subliniază faptul că expunerile timpurii la factorii de mediu sunt un factor esențial determinant al ecologiei microbiene a intestinului adulților. La om, expunerile inițiale depind de modul nașterii. Bebelușii incluși în eșantion, în termen de 20 de minute de la naștere, au comunități microbiene relativ nediferențiate în gură, pe piele și în intestin. În cazul copiilor născuți natural, transvaginal, aceste comunități se aseamănă cu comunitățile microbiene specifice întâlnite în vaginul mamei; pentru copiii născuți prin cezariană, comunitățile se aseamănă cu cele de pe pielea mamei. În primii trei ani de viață, modificările microbiotei intestinale a sugarilor se aseamănă cu comunitatea intestinală a adultului și pot continua pe tot parcursul vieții. Etapele în care comunitățile din alte habitate ale corpului ating formele adulte, extrem de diferențiate, nu au fost determinate.

O vizualizare inițială, integrată, a distribuției spațiale și temporale a bacteriilor din corpul uman a fost obținută printr-un studiu al comunităților microbiotei care ocupă 27 de situri, la un număr redus de bărbați și femei, fără probleme de sănătate și care nu se înrudesc. Habitatele corpului eșantionate (într-o anumită zi, două zile consecutive, în două rânduri separate, la interval de trei luni) au inclus intestinul (fecale), cavitatea bucală, canalele auditive externe, interiorul narinelor și 18 locații distincte ale pielii (fig. 3-2). În toate habitatele corpului au fost detectați membri a 22 de încrengături (*phylum*) bacteriene, dar majoritatea secvențelor au aparținut numai la patru încrengături bacteriene: *Actinobacteria* (37%), *Firmicutes* (34%), *Proteobacteria* (12%) și *Bacteroidetes* (10%). PCoA, bazată pe metoda UniFrac, a relevat gruparea primară puternică a habitatului organismului; compoziția comunității a variat semnificativ mai puțin decât între habitate. În cadrul habitatelor, gradul variației a fost semnificativ mai mic în cadrul indivizilor incluși în timp în eșantion decât între indivizii din eșantion incluși într-o anumită zi. În cele din urmă, după ce au fost luați în considerare habitatul și individul, gradul variației a fost semnificativ mai mic la o zi, decât peste 3 luni. Compoziția zilnică a comunităților „întregului corp" uman a evidențiat o grupare perfectă dintre gazdă și lună, subliniind în continuare faptul că semnătura microbiotei personale rămâne relativ stabilă în timp.

Mai multe studii au subliniat faptul că pielea adăpostește comunități cu caracteristici biogeografice predictibile, deși complexe (fig. 3-2). Pentru a determina dacă aceste diferențe reflectă diferențele dintre factorii locali de mediu, istoricul expunerii la un sit microbian specific sau ambele, s-a

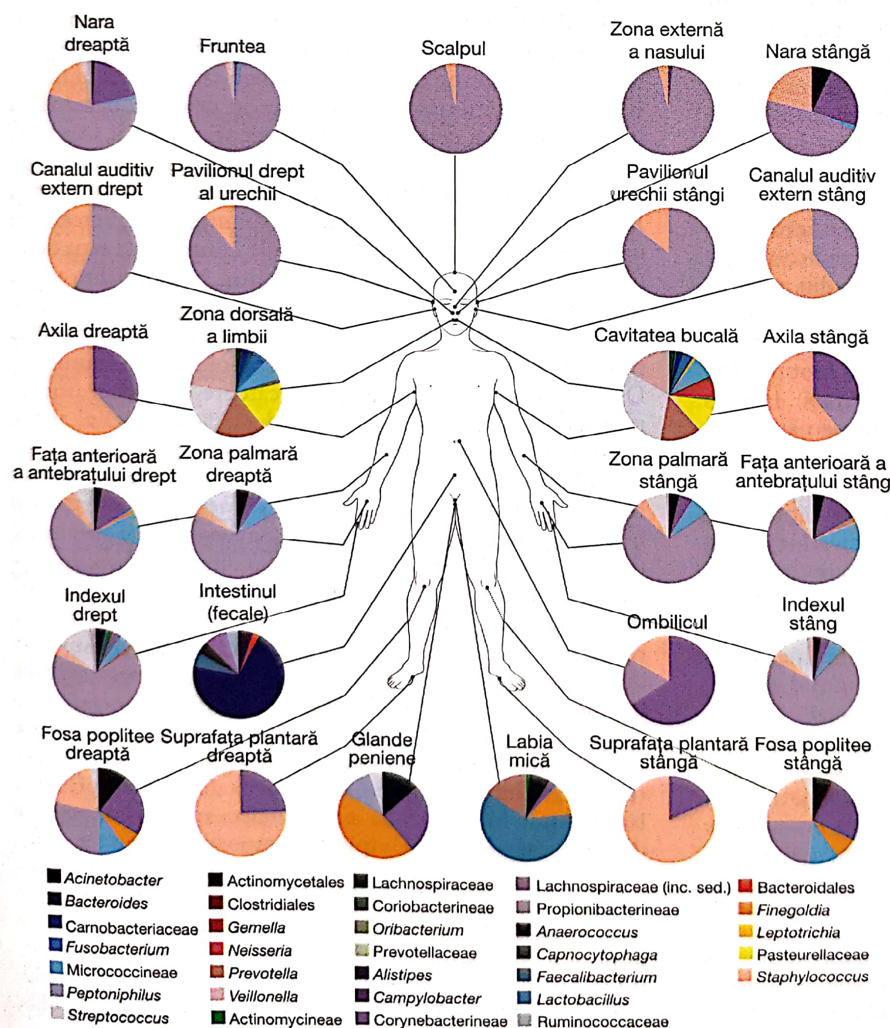


FIGURA 3-2
Rezultatele unui studiu bazat pe secvențele genei 16S ARNr a diversității bacteriene din 27 de habitate ale corpului, a nouă adulți sănătoși, care nu sunt înrudiți. Sunt afișate proporțiile relative ale grupurilor majore filogenetice prezente în diferitele comunități microbiene. De reținut faptul că acele comunități de pe piele care ocupă poziții comparabile pe părțile laterale (dreaptă și stângă) ale corpului sunt similare. *(Adaptat după EK Costello et al: Science 326: 1694, 2009.)*

realizat transplantul reciproc al microbiotei, în condițiile în care comunitățile microbiene dintr-o regiune a pielii sunt epuizate prin tratarea cu agenți germicizi și regiunea (aria) este inoculată cu o microbiotă „străină“, recoltată din diferite regiuni ale pielii sau din diferite habitate ale corpului, de la aceeași persoană sau de la o altă persoană. Ulterior, ansamblul de comunități de la locul de transplant este urmărit în timp. Remarcabil, ansamblul acționează în mod diferit în diferite situri: ariile antebrațului, inoculate cu microbiota limbii, și-au menținut comunitățile, din punct de vedere al compoziției și al diversității, mai apropiate de cele ale limbii decât de comunitățile native ale antebrațului. Cu toate acestea, bacteriile specifice limbii, inoculate pe ariile frunții, au evoluat, devenind mai asemănătoare comunităților native ale frunții. Astfel, se pare că factorii de mediu funcționează asupra ariilor frunții, în completare față de istoricul expunerii la bacteriile limbii, configurând ansamblul comunității.

Aceste rezultate subliniază necesitatea ca, în situația în care se realizează studii de supraveghere microbiene, concepute pentru a examina cursul organismelor normale și patogene, în cadrul sau în afara diferitelor zone ale corpului bolnavilor spitalizați și ale furnizorilor lor de sănătate, să fie specificat habitatul organismului. De asemenea, se întrepătrund mai multe teme ce reies, privitoare la studierea comunităților microbiene umane asociate. Remarcabil este faptul că există un nivel ridicat de variabilitate *inter*personală în cadrul fiecărui habitat al organismului studiat până în prezent. Variația *intra*personală din cadrul unui habitat specific al organismului este mai puțin pronunțată, iar realizarea studiilor longitudinale privind ecologia comunității microbiene a unei persoane, înainte, în timpul sau după instalarea unei perturbații (de exemplu, dietetică, farmacologică), este o opțiune atractivă de studiu.

Capacitatea de adaptare a comunităților microbiene asociate organismelor umane, după perturbarea acestora, a fost abordată în diferite alte contexte. Un studiu a arătat că spălarea mâinilor a dus la schimbări profunde în cadrul comunității microbiene, crescând foarte mult diversitatea (probabil din cauza îndepărtării preferențiale a filotipurilor dominante numeroase, cum ar fi *Propionibacterium*). În termen de 6 ore, microbiota a revenit la o formă asemănătoare cu a comunităților originale ale mânii. La adulți, studiile asupra câtorva persoane cărora li s-a administrat timp de 5 zile ciprofloxacină au arătat că restabilirea comunității fecale după administrarea de antibiotice a durat câteva luni. Atât natura, cât și evoluția în timp a restaurării (reconfigurării) au prezentat o variație individuală. Într-o primă etapă, s-a refăcut taxonomia existentă, deși în proporții diferite. Efectele antibioticelor administrate în cursul primului an de viață, pe ansamblul microbiotei, au caracter morbid. Aceste efecte sunt tranzitorii sau persistente? Este afectată diversitatea microbiotei adultului? În mod surprinzător, „ipoteza igienei“ asociază dezvoltarea sistemului imunitar uman cu expunerile microbiene timpurii din viață. Tot mai multe dovezi indică faptul că reducerea expunerilor și condiționarea scăzută sunt asociate cu un risc crescut de afecțiuni alergice, cum ar fi astmul și diferitele sensibilități alimentare.

Studiile asupra genei bacteriene 16S ARNr a microbiotei vaginale intermediare a femeilor asimptomatice, active sexual, în cadrul a patru grupuri etnice autoraportate (femei de origine caucaziană, afro-americană, hispanică și asiatică), au evidențiat diferențe semnificative ale procesului de configurare a comunității. Spre deosebire de majoritatea studiilor asupra celorlalte habitate ale corpului, acest ecosistem este dominat de un singur gen, *Lactobacillus*. Patru specii aparținând acestui gen alcătuiesc împreună mai mult de jumătate dintre bacteriile reprezentative ale acestei comunități. Au fost definite cinci grupuri comunitare, desemnate I-V. Patru grupuri sunt dominate de *L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* sau de *L. jensii*, în timp ce al cincilea grup include în mod proporțional mai puțini reprezentanți ai acestui gen și mai mulți anaerobi. Reprezentarea acestor categorii de comunități a fost foarte distinctivă în cadrul fiecărui dintre cele patru grupuri etnice și corelată cu pH-ul vaginal și cu scorurile Nugent (un biomarker utilizat pentru evaluarea vaginitei bacteriene). Identificarea factorilor care determină ansamblul acestor comunități distincte, în interiorul și între grupurile etnice, precum și rezistența la sau refacerea comunităților după diverse dereglări fiziologice sau patologice vor necesita studii longitudinale ample asupra fiecărei persoane, incluzând evaluarea impactului ciclului menstrual, al vârstei, al sarcinii, al infecțiilor vaginale și al utilizării de antibiotice.

CINE MAI ESTE ACOLO? ALTE RAMURI ALE ARBORELUI VIEȚII REPREZENTATE ÎN ORGANISMUL UMAN

Sondajele bazate pe secvențierea SSU ARNr s-au concentrat în mare măsură asupra bacteriilor, dar recensământul privitor la „cine este acolo“, în habitatul corpului uman și în comunitățile asociate, trebuie în cele din urmă să ia în considerare și celelalte două domenii ale vieții (Archaea și eucariote), precum și virusurile. Reprezentarea a patru mari încrengături Archaea (*Euryarchaeota*, *Crenarchaeota*, *Nanoarchaeota* și *Korarchaeota*) în comunitățile microbiene umane și contribuțiile lor la funcțiile comunității sunt definite în mare măsură necorespunzător, în parte din cauza dificultății de a optimiza proiectarea primerului direcționat de Archaea. Unele Archaea sunt cunoscute pentru rolul-cheie pe care îl joacă în metabolismul comunității. De exemplu, deși Archaea producătoare de metan (metanogenă) constituie nu mai puțin de 10% din totalul anaerobilor din fecalele unor oameni diversitatea Archaea în microbiota intestinală pare a fi scăzută, *Methanobrevibacter smithii* fiind specia dominantă. Metanogenele intestinale îmbunătățesc eficiența degradării și a fermentării alimentației polizaharidice prin prevenirea acumulării de hidrogen gazos, un produs final al fermentației. Nu este un job plin de satisfacții deosebite: rolul de cuplare a oxidării H_2 cu reducerea CO_2 pentru a produce metan (CH_4) este una dintre reacțiile în urma căreia rezultă cel mai scăzut nivel de energie cunoscut în biologie.

Studiile independente de culturi, privind diversitatea eucariotelor din microbiota comunităților asociate habitatului organismului, au fost foarte limitate până în prezent. Informațiile referitoare la reprezentarea membrilor acestui domeniu al vieții are implicații importante pentru definirea noțiunii de „normal“; de exemplu, paraziții eucariote sunt reprezentați în milioane de gazde care trăiesc în diferite părți ale lumii și pot fi considerați o componentă „normală“ în aceste regiuni. Analizele independente de culturi s-au bazat pe direcționarea genelor eucariotelor SSU ARNr care codifică ARNr 18S, precum și pe regiunile ITS



(*internal transcribed spacer*) ale genelor ARNr fungice. Studiile metagenomice ale microbiotei fecale a câtorva persoane adulte sănătoase indică faptul că gradul diversității eucariotelor este mai mic decât cel al diversității bacteriene, cu o reprezentare proeminentă a membrilor genului *Blastocystis* – obligă anaerobii cu gazde dintr-o gamă largă, al căror rol ca paraziți sau agenți patogeni în ecosistemul intestinal uman nu este clar. Microbiota fecală a acestor oameni sănătoși adăpostește, de asemenea, alte genuri fungice (*Galactomyces*, *Paecilomyces* și *Gloeotinia*). Ca și în cazul bacteriilor, studiile independente de culturi și studiile bazate pe culturi oferă imagini extrem de diferite ale compoziției comunității, în care speciile de *Candida* apar dominante în rândul eucariotelor cultivabile din fecale.

Virusurile sunt cei mai importanți prădători de pe această planetă dominată de microbi, determinând tulpinile microbiene care supraviețuiesc. Cea mai mare diversitate genetică de pe Pământ este cea de natură virală: virusurile transferă ADN-ul de la o gazdă microbiană la alta, adăpostind gene derivate de la gazdă, conform evoluției acestora. Imaginea actuală este dată de prezența a aproximativ 10 particule virus-like (VLP) per celulă microbiană, în aproape toate comunitățile microbiene. Secvențierea ADN-ului VLP din fecale purificate, aparținând unui grup de gemeni monozigoți și mamelor lor, a dezvăluit faptul că profagii și fagii constituie cea mai mare parte a viromului, în care majoritatea fagilor aparțin familiei *Podoviridae*. Un studiu a constatat că cea mai mare diversitate virală la nivelul intestinului distal a fost neobișnuită (< 20% dintre interpretările secvențierii VLP au prezentat omologie cu virusurile cunoscute) și că secvențele VLP au reprezentat < 5% din totalul secvențelor microbiomului fecal. Studiile efectuate de-a lungul timpului asupra viromului fecal au arătat că populațiile virale, similar celor bacteriene, sunt cele mai asemănătoare în cadrul unui individ, respectiv că variația interpersonală este mai mare decât cea intrapersonală. Spre deosebire de populațiile bacteriene, în care compoziția comunității este mai analogă între membrii familiei decât în rândul persoanelor care nu au legătură, variațiile interpersonale în rândul populațiilor virale, asociate VLP, nu sunt în mod semnificativ mai puțin pronunțate decât între familii.

MICROBIOMUL: FUNCȚIILE CONVERGENTE ALE COMPLEXELOR FORMATE DIN SPECII DIFERITE

Este importantă caracterizarea microbiomului prin secvențierea țintită, deoarece, spre deosebire de analiza SSU ARNr, această metodă oferă o citire directă a genelor care sunt disponibile pentru a îndeplini funcțiile particulare din cadrul unei anumite comunități. Problemele centrale sunt: (1) în ce măsură variația din cadrul ansamblurilor la nivel de specii, care ocupă anumite habitate ale corpului, se corelează cu variația conținutului de gene al comunității și (2) dacă grupurile de gene care sunt reprezentate într-o anumită comunitate asociată habitatului organismului sunt exprimate la cele mai multe sau la toate persoanele. Teoria neutralității ansamblului comunității, dezvoltată de macroecologiști, postulează principiul conform căruia majoritatea speciilor dintr-o comunitate vor avea aceeași nișă generală (profesie) sau vor adopta cea mai largă nișă posibilă, înzestrând comunitatea cu redundanță funcțională. În cazul în care este aplicabil lumii microbiene, ansamblul neutru al comunității ar putea prezice un nivel ridicat de variație a tipurilor de linii microbiene, care ocupă un habitat specific al organismului la diferite persoane (așa cum sunt definite de secvențierea SSU ARNr), cu toate că funcțiile generale codificate în microbiomurile acestei comunități ar putea fi destul de asemănătoare. În plus, lanțurile trofice chimice sunt generate atunci când produsul metabolic al unui singur tip de microbi devine substratul pentru alți microbi. Aceste legături pot fi incredibil de elaborate și se pot schimba, precum microbii își ajustează modelele de expresie a genelor și a metabolismului, ca răspuns la alterarea substanțelor nutritive. Astfel, suma tuturor activităților membrilor unei comunități microbiene poate fi privită mai degrabă ca un proces evolutiv, decât ca o proprietate fixă.

În cadrul procedeului, există mai multe provocări-cheie care se ocupă de datele obținute prin secvențierea-țintă a microbiomurilor. Prima provocare este de a obține o biomasă suficientă cantitativ pentru recuperarea ADN-ului. Cele mai multe caracterizări ale microbiomului uman au folosit probe din fecale, deoarece acestea pot fi obținute cu ușurință în cantități mari; 50% din biomasa excrementelor este de natură microbiană și fecalele sunt reprezentative pentru descrierea diferențelor interpersonale ale ecologiei microbiene intestinale. În prezent, analizele la nivel de microbiom se bazează de obicei pe luarea în calcul a citirilor atribuite taxonomiei sau funcțiilor specifice. Reconstituirea, în mod realist, a căilor metabolice, pentru predicția relațiilor simbiotice, sintrofice sau antagonice dintre organisme, reprezintă o provocare. Pentru analiza atribuțiilor funcționale este disponibil un număr de baze de date, care folosesc diferite scheme de clasificare ierarhică. Din păcate, majoritatea vastă a acestor sarcini funcționale se bazează pe un număr foarte limitat de organisme de cultură care au fost supuse analizelor experimentale directe.

Secvențierea-țintă a microbiomului fecal a scos la iveală faptul că diferite comunități microbiene (ansambluri de specii) converg către aceeași stare funcțională. Cu alte cuvinte, există un grup de gene microbiene reprezentate atât în intestinele persoanelor fără fără legătură, cât și în ale celor afiliate. Acest microbiom „de bază" este îmbogățit cu funcții legate de supraviețuirea microbiană în intestin (de exemplu, translația; metabolismul nucleotidic, al carbohidraților și al aminoacizilor), precum și cu funcții de care beneficiază gazda (distribuirea nutrimentelor și a energiei furnizate de dietă pentru microbi *și* gazdă). Genele microbiene, a căror reprezentare este proporțională în comunitățile intestinale, diferă între indivizi și realizează un microbiom „variabil". Comparațiile duble au arătat că membrii familiei au microbiomuri intestinale funcționale cu o similaritate mai mare decât între indivizii care nu au legătură. Astfel, transmisia intrafamilială a unui microbiom intestinal – care conține probabil > 100 de ori mai multe gene ca genomul uman – în cadrul unei anumite generații și de-a lungul mai multor generații ar putea modela caracteristicile biologice ale oamenilor care aparțin unei înrudiri. Această a doua dimensiune a transferului de gene umane (cealaltă apărând la nivelul genelor *H. sapiens*) ar putea modula/media riscurile unei varietăți de stări patogene.

Generalizarea observației că numărul mare al ansamblurilor formate din diferite specii converge către repertorii

funcționale similare ale genelor din habitatele asociate corpului uman va avea implicații profunde pentru o înțelegere a funcțiilor microbiene din aceste medii diferite și a modului în care aceste funcții formează fenotipuri fiziologice și metabolice „umane". Probleme cum ar fi nivelul variației intra- și interpersonală a conținutului genetic al microbiomului diferitelor habitate ale corpului, adâncimea de prelevare necesară pentru a caracteriza aceste diferențe și rolul genotipului *H. sapiens* în modelarea genotipului microbiomului, vor contribui în mod crucial la această înțelegere.

EXEMPLE INIȚIALE PRIVIND ASOCIERILE DINTRE MICROBIOTA UMANĂ ȘI STĂRILE DE BOALĂ

HPM vor extinde probabil punctul de vedere științific asupra a ceea ce constituie un microb patogen. În prezent, patogenii sunt priviți ca filotipuri discrete, care sunt capabile să provoace boli gazdelor sensibile; acest atribut este, în cele mai bune condiții, bazat pe corespondența postulatelor Koch. Un punct de vedere mai ecologic este faptul că agenții patogeni nu funcționează în mod izolat; mai degrabă, invazia și/sau emergența lor, precum și efectele acestora asupra gazdei reflectă interacțiunile cu alți membri ai unei microbiote. Un punct de vedere chiar mai extins este faptul că un număr de organisme, care apar simultan, pot „conspira" pentru a produce efecte patogene în anumite gazde și circumstanțe de mediu, formând o „comunitate patologică".

Relațiile dintre microbiota și compoziția microbiomului și funcția lor în producerea bolilor umane sunt investigate în multe HMP. Raționamentul pentru ipotezele care invocă boala – relația microbiotă/microbiom, în multe cazuri, își are originea în modelele gnotobiotice ale șoarecilor (de exemplu, șoareci crescuți în medii lipsite de germeni, fără expunere la microbi, și apoi colonizați, în stadii specifice ale vieții, în diferite comunități microbiene). Animalele lipsite de germeni sunt comparate cu animalele crescute în mod convențional, cu genotip similar, sau cu șoareci lipsiți de germeni, care au primit o microbiotă de la un șoarece crescut convențional, donator cu un fenotip definit. Aceste comparații au arătat că microbiota intestinală joacă un rol-cheie în maturizarea ereditară, precum și asupra componentelor adaptive ale sistemului imunitar, în care microbiota este un factor-cheie în dezvoltarea bolii inflamatoare intestinale (BII) la animale care se caracterizează prin mutații ale genelor asociate cu riscul bolilor umane, și aceste componente de suprafață ale anumitor membri ai microbiotei intestinale pot modifica în mod specific activitatea sistemului imunitar, pentru a atenua sau a preveni BII. Riscul dezvoltării diabetului de tip 1 la șoarecii susceptibili genetic este modificat de microbiota intestinală; acest fapt oferă dovezi suplimentare privind rolul acestei comunități microbiene în patogeneza anumitor tipuri de boli autoimune.

Șoarecii gnotobiotici asigură un sistem excelent pentru controlul genotipului gazdei, a compoziției comunității microbiene, a dietei și a condițiilor de adăpostire. Comunitățile microbiene, recoltate de la șoarecii donatori de genotipuri și fenotipuri fiziologice, pot fi utilizate pentru a determina impactul acestor comunități asupra beneficiarilor, anterior lipsiți de germeni, precum și efectul destinatarului asupra microbiotei transplantate și a microbiomului acestuia. În acest sens, șoarecii gnotobiotici oferă oportunitatea de a combina studiile metagenomice comparative ale comunităților donatoare cu testele funcționale privind proprietățile comunității. De asemenea, studiile asupra șoarecilor gnotobiotici au relevat faptul că microbiota intestinală joacă un rol în reglarea eficienței energetice și a extracției de nutrienți din alimentație; ea realizează acest lucru nu numai prin prelucrarea componentelor, altfel nedigerabile, ale dietei (de exemplu, polizaharidele), ci, de asemenea, și prin reglarea genelor gazdei, care afectează stocarea energiei în adipocite. Microbiota influențează rata turnover-ului epitelial din intestin (rata este mai lentă la animalele lipsite de germeni), modulează dezvoltarea elaborată a microvascularizației situate la baza epiteliului (densitatea rețelei capilare este semnificativ mai redusă la animalele adulte, fără germeni, dar poate fi restabilită la niveluri normale în decurs de două săptămâni după transferul de microbiotă intestinală), este un factor determinant în cazul instalării enteritei de iradiere, care se produce ca urmare a iradierii abdominale sau a întregului corp (șoarecii lipsiți de germeni sunt rezistenți) și influențează motilitatea intestinală. Impactul microbiotei intestinale se extinde dincolo de tractul gastrointestinal. Masa cardiacă, măsurată fie ecocardiografic, fie ca masă umedă și raportată la lungimea tibiei sau la greutatea corporală, este redusă în mod semnificativ la șoarecii lipsiți de germeni; această diferență este eliminată în decurs de două săptămâni după colonizarea cu microbiotă intestinală. Prezența sau absența unei microbiote intestinale influențează anumite aspecte comportamentale, incluzând activitatea locomotorie. Această observație ridică întrebarea dacă în această relație coevoluată s-au dezvoltat strategii pentru manipularea anumitor caracteristici ale comportamentului gazdei, care sunt reciproc avantajoase. De exemplu, este interesant faptul că nivelurile plasmatice ale serotoninei sunt de câteva ori mai mari la șoarecii crescuți convențional decât la șoarecii lipsiți de germeni.

Studiile metagenomice inițiale asupra unui număr relativ mic de oameni au oferit perspective asupra comunităților bacteriene asociate cu diferite boli, oferind, de exemplu, noi modalități de clasificare a vaginozei bacteriene, posibilitatea identificării modificărilor în cadrul comunităților bacteriene cutanate ale pacienților cu leziuni psoriazice, oferind argumente care să demonstreze modificări în reprezentarea diferiților taxoni bacterieni în cazul BII și diferențe revelatoare privind compoziția microbiotei și a microbiomului persoanelor obeze, comparativ cu a celor slabe, atât înainte, cât și după chirurgia bariatrică. Provocarea oferită de astfel de observații nu este doar pentru a extinde nivelul probelor la diferite populații de indivizi, ci, de asemenea, pentru a determina dacă aceste asocieri sunt de natură cauzală sau doar efecte secundare ale altor procese. Studiile în curs explorează impactul microbiotei asupra statutului nutrițional, dezvoltarea colitei cu *Clostridium difficile* și riscul recidivei, apariția enterocolitei necrozante la nou-născuții prematuri, patogeneza diabetului zaharat, precum și diverse alte fenotipuri metabolice (*metabotypes*). Aceste studii includ evaluarea impactului microbiotei asupra metabolismului medicamentelor. Comparațiile, prin spectrometrie de masă nedirecționată, privind metaboliții din sângele șoarecilor fără germeni și al celor crescuți în mod convențional au dezvăluit sute de compuși care sunt detectabili la o categorie de animale, dar nu și la cealaltă, și a căror concentrație este afectată, în mod semnificativ, de

microbiotă. Aceștia includ compuși care sunt conjugați cu sulfat, glicină, glucuronid sau alte grupări de încărcare, care modifică, de asemenea, xenobioza, eventual alterând capacitatea gazdei de a metaboliza aceste molecule străine. La om sunt observate evenimente similare. De exemplu, metabolizarea analgezicului acetaminofen, până la forme de tip sulfonat sau glucuronidat, este asociată cu nivelul preadministrat de *p*-crezol, un metabolit microbian al tirozinei, care concurează cu acetaminofenul pentru donorul său sulfonat și enzima sulfo-transferazei corespunzătoare. Nivelurile mai ridicate de *p*-crezol se corelează cu scăderea sulfonării și cu creșterea glucuronidării acetaminofenului.

O serie suplimentară de studii metagenomice o reprezintă cercetarea surselor de rezistență la antibiotice a comunităților microbiene umane. În acest scop, un studiu recent efectuat pe probe de fecale a utilizat clonarea expresiei: luând fragmente aleatorii de microbiom, plasându-le în vectorii de exprimare dintr-o gazdă bacteriană și evaluând fenotipurile de rezistență la antibiotice. Un studiu înrudit a demonstrat că bacteriile care subzistă pe antibiotice sunt larg distribuite în mediul înconjurător. Capabile să degradeze o varietate de antibiotice, aceste microorganisme care prezintă o largă rezistență la medicamente sunt diferite din punct de vedere filogenetic și, în multe cazuri, legate de agenții patogeni; de asemenea, ele includ mai multe gene de rezistență, identice cu cele din patogenii clinici.

Rolul microbilor în terapeutică se extinde în cadrul studiilor clinice referitoare la impactul probioticelor – cele mai multe recuperate din produsele alimentare fermentate – pe diverse forme de BII (diverticulita, care se instalează ca urmare a persistenței diverticulilor ileo-anali, în conținutul ileo-stomelor sau în colita recurentă cu *C. difficile*). O serie de întrebări adresate privind probioticele simbolizează problemele care sunt asociate studiilor referitoare la rolul microbiotei și a microbiomului în patogeneza și terapeutica bolilor. Există o configurație consecventă a microbiotei care poate fi definită în populația de studiu și care este asociată cu o anumită stare de boală? Răspunsul are implicații diagnostice și mecaniciste. Cum este afectată configurația de intervenție? Există o reconfigurare identificabilă? Dacă este așa, cum se procedează? Există mai multe căi? Acestea sunt legate de starea inițială de pretratament? Dacă are loc o reconfigurare, este susținută după încetarea tratamentului? Cum este legată biologia gazdei de procesul de configurare sau de reconfigurare? La fel ca în cazul tuturor studiilor care implică ecologia microbiană umană, problema a ceea ce constituie un control de referință adecvat este extrem de importantă: propria persoană? membrii familiei? indivizi de aceeași vârstă și sex, care trăiesc în același loc, cu tradiții culturale similare?

IMPACTUL HMP ASUPRA DETERMINISMULUI GENETIC, A IDENTITĂȚII PERSONALE, A TRADIȚIILOR CULTURALE ȘI A MEDICINEI PERSONALIZATE

Seturile de gemeni mono- și dizigoți și membrii familiilor lor vor reprezenta o resursă extrem de valoroasă, pentru a destrăma din start relațiile dintre expunerile la mediu, genotipul *H. sapiens* și ecologia microbiană umană. În mod similar, gemenii monozigoți, discordanți în anumite stări de boală, reprezintă o paradigmă puternică, care îmbunătățește posibilitatea de a determina dacă diferite boli (de exemplu, astmul, BII, tulburările metabolice) pot fi legate de microbiota și microbiomul unei persoane. Va fi important de explorat ecologia microbiană în cadrul grupurilor de indivizi care trăiesc în țările în curs de dezvoltare, care suferă transformări rapide ale stilului de viață și care se confruntă cu manifestarea unei varietăți de boli occidentale. Studiile asupra grupurilor de nou-născuți (incluzând studiile pe gemeni), care sunt inițiate în aceste țări la fiecare 10 ani, pot surprinde impactul generat de modificarea stilului de viață, inclusiv a dietei, asupra ecologiei microbiene umane.

Definirea metagenomului uman (genele încorporate în genomul *H. sapiens*, plus microbiomul) va oferi un nivel complet nou de rafinament în propria descriere umană, precum și o potențială moștenire microbiană, determinată de stilul personal de viață. Cu toate că aceste informații pot susține o evaluare privind originile unor diferențe legate de starea de sănătate, trebuie evitată stigmatizarea unor persoane sau grupuri de persoane care prezintă norme culturale diferite sau manifestă comportamente diferite. Metagenomul este un domeniu nou, prin intermediul căruia se pot vedea influențele tradițiilor culturale asupra stilului de viață și opțiunile care, la rândul lor, afectează ecologia microbiană umană. Antropologii culturali trebuie să examineze impactul acestui domeniu asupra modului în care voluntarii studiați, care trăiesc în diferite contexte culturale, percep lumea naturală care îi înconjoară și modul în care acest domeniu și tradițiile lor culturale interacționează pentru a le influența percepția asupra forțelor care le afectează viața sau conexiunile dintre ei, în contextual familiei sau al comunității. Uniunea metagenomului și a antropologiei culturale poate ajuta la dezvăluirea modului în care tradițiile culturale (de exemplu, modul în care copiii sunt tratați și îngrijiți în etapa timpurie a vieții) influențează fluxul microbian dintre generațiile de oameni, modelând astfel caracteristicile fiziologice și genetice ale unei înrudiri.

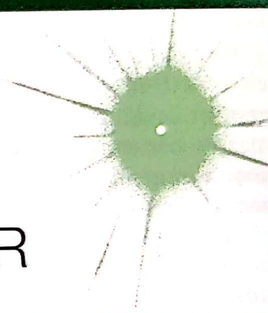
În cele din urmă, cu toate că diagnosticarea și terapeutica direcționate/asociate microbiomului ar reprezenta o nouă dimensiune diferită a medicinei personalizate, sensibilitatea impactului social al acestei activități este esențială. Acest domeniu modifică sentimentul uman al identității personale, relația cu societatea și determinismul genetic. Studiile microbiomurilor umane se angajează în a descoperi noi gene și familii de proteine și, probabil, vor dezvălui noi biotransformări ale comunităților microbiene, care ar putea avea implicații comerciale și terapeutice. Evaluarea capacității microbiomului de a metaboliza medicamentele administrate pe cale orală poate fi extrem de instructivă pentru industria farmaceutică, deoarece investighează modalități noi și mai precise de a prezice biodisponibilitatea și toxicitatea medicamentului. Entitățile chimice sintetizate de comunitățile microbiene umane pentru a sprijini relațiile reciproc avantajoase cu gazda pot deveni noi clase de medicamente; genele umane pe care aceste entități chimice le vizează (manipulează) pot reprezenta noi obiective în descoperirea de medicamente. Tulpinile microbiene, recoltate din microbiota persoanelor care trăiesc în diferite părți ale lumii, cu diete și stiluri de viață variate, ar putea extinde repertoriul tulpinilor probiotice, incluzând tulpinile care ar putea fi

adăugate produselor alimentare, pentru a le spori valoarea nutritivă. Microbii, genele microbiene si produsele microbiene pot servi ca biomarkeri noi și valoroși ai stării fiziologice și ai proprietăților biologice distincte. Astfel, o scanare a ecologiei microbiene poate deveni o componentă standard a examinărilor medicale obișnuite sau un instrument pentru specialiștii în medicină legală. Toate aceste speculații ridică întrebări cu privire la modul în care tulpinile microbiene și totalitatea comunităților microbiene obținute de la voluntari trebuie arhivate și distribuite, precum și la cei care dețin acești reactivi și descoperirile care rezultă în baza lor.

REZUMAT

HMP constituie o manifestare importantă a progresului din cadrul științelor genomului, un pas util în timp în încercarea de a realiza o mai bună înțelegere a locului oamenilor în lumea naturală și o reflectare a evoluției centrului de interes al medicinei secolului XX și unul privitor la prevenirea bolilor, la noile definiții ale stării de sănătate, la noile modalități de a determina originea diferențelor biologice individuale, precum și la noile abordări menite a elucida modul în care schimbările stilului de viață și ale biosferei afectează biologia umană.

CAPITOLUL 4
PRINCIPIILE IMUNIZĂRII ȘI UTILIZAREA VACCINURILOR



Anne Schuchat ■ Lisa A. Jackson

Doar câteva intervenții medicale ale secolului trecut pot rivaliza cu efectul pe care imunizarea l-a avut asupra longevității, a protecției economice și a calității vieții. La momentul actual, 17 boli sunt prevenite prin administrarea de rutină de vaccinuri la copiii și adulții din Statele Unite (**tabelul 4-1**) și cele mai multe boli ale copilăriei care pot fi prevenite prin vaccinare sunt la niveluri istorice scăzute (**tabelul 4-2**). În Statele Unite, în cursul furnizării de servicii de sănătate de rutină, furnizorii de servicii medicale oferă majoritatea vaccinurilor și, prin urmare, joacă un rol esențial în sistemul național de sănătate publică.

IMPACTUL VACCINĂRII

Efectele directe și indirecte

Imunizările împotriva bolilor infecțioase specifice protejează oamenii împotriva infecției și, prin urmare, previn instalarea bolilor simptomatice. Vaccinurile specifice pot reduce severitatea bolii clinice (de exemplu, vaccinurile rotavirus și gastroenterita severă) sau reduc complicațiile (precum, vaccinurile zoster și nevralgia post-herpetică). De asemenea, unele imunizări reduc transmiterea bolii infecțioase prin intermediul agenților, de la oamenii imunizați la alții, reducând astfel impactul răspândirii infecției. Acest impact indirect este cunoscut sub numele de *imunitate de turmă* (de grup). Nivelul necesar de imunizare a unei populații, pentru a realiza o protecție indirectă a persoanelor neimunizate, variază în funcție de vaccinul specific.

Din moment ce vaccinurile adresate perioadei copilăriei au devenit disponibile pe scară largă în Statele Unite, scăderea accentuată a ratei bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare, atât în rândul copiilor, cât și al adulților, a devenit evidentă (tabelul 4-2). De exemplu, vaccinarea copiilor < 5 ani împotriva a șapte tipuri de *Streptococcus pneumoniae* a dus la o reducere totală de > 90% a bolilor invazive cauzate de aceste tipuri. O serie de vaccinuri care vizează 10 boli ale copilăriei, prevenite prin vaccinarea nou-născuților într-un singur grup, duce la prevenirea a 33.000 de decese premature și a 14 milioane de cazuri de boală și economisește 42 de miliarde $ (SUA): 9 miliarde $ prin economii medicale directe și 33 de miliarde $ prin economii sociale indirecte.

Controlul, eliminarea și eradicarea bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare

Programele de imunizare sunt asociate cu obiective care vizează controlul, eliminarea sau eradicarea unei boli. Controlul unei boli care poate fi prevenită prin vaccinare reduce efectele bolii și, de multe ori, limitează efectele perturbatoare, asociate cu focarele de boală din cadrul comunităților, al școlilor și al instituțiilor. De asemenea, programele

TABELUL 4-1

BOLI CARE ÎN PREZENT POT FI PREVENITE PRIN VACCINURI, ADMINISTRATE ÎN MOD OBIȘNUIT ÎN STATELE UNITE, PENTRU COPII ȘI/SAU ADULȚI

AFECȚIUNE	POPULAȚIA ȚINTĂ PENTRU UTILIZAREA CURENTĂ
Tusea convulsivă (pertussis)	Copii, adolescenți, adulți
Difteria	Copii, adolescenți, adulți
Tetanosul	Copii, adolescenți, adulți
Poliomielita	Copii
Rujeola (pojarul)	Copii
Parotidita epidemică (oreion)	Copii
Rubeola, sindromul rubeolic congenital	Copii
Hepatita B	Copii
Infecția cu *Haemophilus influenzae* tip b	Copii
Hepatita A	Copii
Gripa	Copii, adolescenți, adulți
Varicela	Copii
Boala pneumococică invazivă	Copii, adulți în vârstă
Boala meningococică	Copii, adolescenți
Infecția cu rotavirus	Sugari
Infecția cu virusul uman papiloma, cancerul cervical	Adolescente și femei
Zona zoster	Adulți în vârstă

TABELUL 4-2

DECLINUL BOLILOR DIN STATELE UNITE CARE POT FI PREVENITE PRIN VACCINARE, ÎN URMA IMPLEMENTĂRII GENERALIZATE A RECOMANDĂRILOR NAȚIONALE DE VACCINARE

AFECȚIUNE	NUMĂRUL ANUAL AL CAZURILOR ÎNAINTE DE APARIȚIA VACCINURILOR (MEDIE)	NUMĂRUL CAZURILOR RAPORTATE ÎN ANUL 2010[a]	REDUCEREA CAZURILOR DUPĂ GENERALIZAREA VACCINĂRII (%)
Variola	29.005	0	100
Difteria	21.053	0	100
Rujeola	530.217	61	≥ 99
Parotidita epidemică	162.344	2.528	98
Tusea convulsivă (pertussis)	200.752	21.291	89
Poliomelita (paralizantă)	16.316	0	100
Rubeola	47.745	6	> 99
Sindromul rubeolic congenital	152	0	100
Tetanosul	580	8	99
Infecția cu *Haemophilus influenzae* tip b	20.000	270[b]	99
Hepatita A	117.333	11.049	91
Hepatita B (acută)	66.232	11.269	83
Infecția pneumococică invazivă: toate vârstele	63.067	44.000[c]	30
Infecția pneumococică invazivă: vârstă < 5 ani	16.069	4.167[c]	74
Varicela	4.085.120	449.363	89

[a] Cu excepția cazurilor de hepatită A, hepatită B și a infecțiilor pneumococice, pentru care sunt afișate cifrele pentru anul 2008.
[b] Sunt incluse 16 infecții tip b și 254 infecții de cauză necunoscută (vârstă <5 ani).
[c] Datele sunt preluate din CDC's Active Bacterial Core Surveillance Report; www.cdc.gov/abcs/survreports/spneu08.pdf
Sursă: Adaptat după S.W. Roush *et al.*: JAMA 298:2155, 2007, cu permisiune.

de control pot reduce absențele de la locul de muncă ale persoanelor bolnave și ale părinților care îngrijesc copiii bolnavi, scad numărul absențelor de la școală și limitează utilizarea serviciilor de îngrijire a sănătății, asociate cu vizitele de tratament.

Eliminarea unei boli este un obiectiv mai ambițios decât controlul acesteia, necesitând de obicei reducerea la zero a cazurilor dintr-o zonă geografică definită, dar uneori formulat ca reducere a transmiterii indigene susținute a unei infecții dintr-o anumită zonă geografică. Din anul 2010 Statele Unite au eliminat transmiterea indigenă a rujeolei, a rubeolei, a poliomielitei și a difteriei. Importarea agenților patogeni din alte părți ale lumii continuă să fie importantă, iar eforturile de sănătate publică sunt menite să reacționeze prompt la astfel de cazuri și să limiteze răspândirea pe mai departe a agentului infecțios.

Eradicarea unei boli este obținută atunci când eliminarea ei poate fi susținută fără intervenții continue. Singura boală care poate fi prevenită prin vaccin și care a fost eradicată până în prezent, la nivel global, este variola. Cu toate că vaccinul variolei nu mai este administrat în mod obișnuit, boala nu a mai reapărut în mod natural, deoarece toate lanțurile de transmitere de la om au fost întrerupte prin eforturile anterioare de vaccinare, iar oamenii constituiau singura sursă naturală a virusului rezervor natural al virusului. În prezent, o inițiativă majoră de sănătate vizează eradicarea globală a poliomielitei. Transmiterea susținută a poliomielitei a fost eliminată de majoritatea țărilor, dar nu a fost niciodată întreruptă în patru țări: Afganistan, India, Nigeria și Pakistan. Detectarea unui caz de boală care a fost vizat pentru eradicare sau eliminare este considerată un eveniment santinelă, care ar putea permite agentului infecțios să se restabilească în comunitate sau în regiune. Prin urmare, astfel de episoade trebuie să fie raportate prompt autorităților de sănătate publică.

Detectarea și controlul unui început de epidemie

Grupurile cazurilor de boli care pot fi prevenite prin vaccinare, detectate într-o instituție, un cabinet medical sau într-o comunitate, pot semnala modificări importante ale agentului patogen, ale vaccinului sau ale mediului. Mai mulți factori pot determina creșteri ale bolii prevenite prin vaccinare, printre care: (1) ratele reduse de imunizare, care au ca rezultat o acumulare de persoane susceptibile (de exemplu, reapariția rujeolei în rândul populației care a refuzat vaccinarea); (2) modificările caracteristicilor agentului infecțios, care îi permit să evite protecția indusă de vaccin (de exemplu, tipul pneumococic non-vaccinal); (3) descreșterea imunității induse de vaccin (de exemplu, tusea convulsivă la adolescenții și adulții vaccinați în copilărie) și (4) prezentarea unei surse punctuale de largă inoculare (de exemplu, expunerea alimentară la virusul hepatitei A). Raportarea către autoritățile de sănătate publică a episoadelor de boală care sunt predispuse a constitui un focar poate facilita recunoașterea grupurilor care necesită în continuare intervenții.

Raportarea către serviciile de sănătate publică

Recunoașterea cazurilor suspecte de boli specifice, în vederea eliminării sau a eradicării, împreună cu alte boli care necesită intervenții urgente ale serviciilor de sănătate publică, cum ar fi urmărirea contacților, administrarea de chimio- sau imunoprofilaxie sau demararea investigațiilor epidemiologice privind expunerea la sursa comună – este de obicei asociată cu necesități speciale de raportare. Multe boli împotriva cărora vaccinurile sunt utilizate în mod curent, inclusiv rujeola, tusea convulsivă, afecțiunile invazive cu *Haemophilus influenzae* și varicela, sunt cu declarare obligatorie la nivel național. Clinicienii și personalul de laborator au responsabilitatea de a raporta către autoritățile de sănătate publică locale sau de stat, în funcție de criteriile specifice de definire a cazului, orice apariție de boală care poate fi prevenită prin vaccinare. Toți furnizorii trebuie să cunoască cerințele de raportare a bolii ale statului sau ale orașului și cele mai bune modalități de a contacta autoritățile de sănătate publică. Un răspuns prompt asupra focarelor de boli care pot fi prevenite prin vaccinare poate spori considerabil eficiența măsurilor de control.

Considerente generale

Mai multe inițiative internaționale de sănătate se concentrează în prezent pe reducerea bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare, în regiuni din întreaga lume. Aceste eforturi includ îmbunătățirea accesului la vaccinuri noi și insuficient utilizate, cum ar fi vaccinurile pneumococic conjugat, rotavirus, papilomavirus uman (HPV) și meningococ A conjugat. Crucea Roșie Americană (American Red Cross), Organizația Mondială a Sănătății (WHO – World Health Organization), Fundația Națiunilor Unite (United Nations Foundation), Fondul Internațional pentru Urgențe ale Copiilor al Națiunilor Unite (UNICEF – United Nations Children's Fund), precum și Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) sunt parteneri în Inițiativa Rujeola, care a vizat reducerea la nivel mondial a deceselor cauzate de rujeolă cu 90%, în intervalul 2000-2010. În perioada 2000-2008, rata de mortalitate a rujeolei la nivel mondial a scăzut cu 78%, respectiv de la o valoare estimată de 733.000 de decese în anul 2000 la 164.000 de decese în 2008. Rotary International, UNICEF, CDC și OMS sunt parteneri importanți în eradicarea globală a poliomielitei, un efort care a redus numărul anual al cazurilor de poliomielită paralitică de la 350.000 de cazuri în anul 1988 la mai puțin de 2.000 în anul 2009. Alianța GAVI și Bill and Melinda Gates Foundation au generat un impuls substanțial pentru eforturile globale de reducere a bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare, pentru extinderea eforturilor depuse deja de OMS, UNICEF și guvernele din țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.

Intensificarea imunizării la adulți

Cu toate că imunizarea a devenit un element central al vizitelor medicale pediatrice de rutină, aceasta nu a fost la fel de bine integrată în vizitele medicale de rutină destinate adulților. Acest capitol se axează pe principiile de imunizare și de utilizare a vaccinului la adulți. Dovezile acumulate sugerează că acoperirea prin imunizare poate fi crescută prin eforturi îndreptate către factorii de la nivelul consumatorului, al furnizorului, al instituției și al sistemului. Literatura de specialitate sugerează că aplicarea mai multor strategii este mai eficientă în creșterea ratelor de acoperire decât utilizarea unei singure strategii.

Recomandări privind imunizarea adulților

Comitetul Consultativ privind Practicile de Imunizare (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) al CDC reprezintă principala sursă a recomandărilor privind utilizarea vaccinurilor autorizate de Administrația americană



pentru Alimente și Medicamente (FDA – US Food and Drug Administration) pentru copiii și adulții din cadrul populației civile a Statelor Unite. ACIP este un comitet consultativ federal, format din 15 membri cu drept de vot (experți în domenii asociate imunizării), numiți de secretarul Departamentului de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 8 membri din oficiu, ce reprezintă agențiile federale; și 26 de reprezentanți ai diferitelor organizații de legătură, incluzând societăți medicale majore și organizații de management al serviciilor de îngrijire, fără drept de vot. Recomandările ACIP sunt disponibile pe site-ul www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm. Aceste recomandări sunt în acord, cât de mult posibil, cu recomandările de vaccinare făcute de alte organizații, printre care Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (American College of Obstetricians and Gynecologists), Academia Americană a Medicilor de Familie (American Academy of Family Physicians) și Colegiul American al Medicilor (American College of Physicians).

Schemele de imunizare pentru adulți

Schemele de imunizare pentru adulții din Statele Unite sunt actualizate anual și pot fi accesate online (www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm). În luna ianuarie schemele sunt publicate în *American Family Physician*, *Analele de Medicină Internă* (*Annals of Internal Medicine*) și *Morbidity and Mortality Weekly Report* (www.cdc.gov/mmwr). Schemele de imunizare pentru adulți, la nivelul anului 2011, sunt redate în **fig. 4-1**. Informațiile și specificațiile suplimentare sunt cuprinse în notele de subsol ale acestor planuri. În intervalul de timp dintre publicațiile anuale, adăugirile și modificările aduse listelor sunt publicate ca informări adresate cititorilor *Morbidity and Mortality Weekly Report*.

STANDARDELE PRACTICII DE IMUNIZARE

Administrarea imunizării adulților implică o serie de proceedee, cum ar fi decizia privind persoanele care urmează a fi vaccinate, evaluarea contraindicațiilor vaccinale și măsurile de precauție, furnizarea declarațiilor de informare privind vaccinarea (VIS – *vaccine information statements*), asigurarea depozitării și a manipulării corespunzătoare a vaccinurilor, administrarea vaccinurilor și păstrarea unui registru de vaccinare. În plus, raportarea de către furnizor a evenimentelor adverse care urmează vaccinării este o componentă esențială a sistemului de monitorizare a siguranței vaccinului.

Decizia privind persoanele care urmează a fi vaccinate

Ar trebui depuse toate eforturile pentru a exista garanția că adulții primesc toate vaccinurile indicate, cât mai repede posibil. În momentul în care adulții se prezintă pentru îngrijiri medicale, istoricul imunizărilor trebuie să fie evaluat și înregistrat, iar aceste informații ar trebui să fie folosite pentru identificarea vaccinurilor necesare, în conformitate cu cea mai recentă versiune a programului de imunizare pentru adulți. Instrumentele de decizie cu rol de sprijin, încorporate în fișele medicale electronice, pot asigura solicitări pentru vaccinurile necesare. Regulamentele, care sunt folosite frecvent pentru vaccinurile indicate în mod curent (de exemplu, vaccinurile gripale și pneumococice), permit unei asistente medicale sau sau altui profesionist cu licență de practică să administreze vaccinuri fără decizia unui anumit medic, reducând astfel barierele în imunizarea adulților.

Evaluarea contraindicațiilor și a măsurilor de precauție

Înainte de vaccinare, toți pacienții trebuie testați în vederea stabilirii contraindicațiilor și a măsurilor de precauție. O *contraindicație* este o condiție considerată în măsură să crească în mod substanțial riscul instalării unei reacții adverse grave în urma vaccinării. Când o contraindicație este susținută de dovezi, vaccinul nu trebuie administrat. De exemplu, un istoric care face referire la o reacție anafilactică la o doză vaccinală sau la o componentă a vaccinului constituie o contraindicație pentru dozele ulterioare. O *măsură de precauție* este o condiție care poate crește riscul unui eveniment advers sau care ar putea compromite capacitatea vaccinului de a stimula imunitatea (de exemplu, administrarea de vaccin rujeolic unei persoane care a primit recent o transfuzie de sânge și, prin urmare, ar putea avea imunitate pasivă tranzitorie față de pojar). În mod normal, un vaccin nu este administrat atunci când este semnalat un factor de precauție. Cu toate acestea, pot apărea situații în care beneficiile vaccinării depășesc riscul estimat al unui eveniment advers, iar furnizorul poate decide ca pacientul să fie vaccinat, în pofida precauției.

În unele cazuri, contraindicațiile și precauțiile sunt temporare și pot determina o simplă amânare a vaccinării, până la o dată ulterioară. De exemplu, bolile febrile moderate sau severe determină măsuri de precauție temporare în privința vaccinării și au ca rezultat amânarea administrării vaccinului până la depășirea fazei acute; se evită ca efectele adverse ale vaccinării să se suprapună manifestărilor bolii de bază și să se atribuie greșit vaccinului o manifestare a bolii de bază. Contraindicațiile și precauțiile vaccinurilor autorizate în Statele Unite pentru a fi administrate adulților civili sunt prezentate pe scurt în **tabelul 4-3**. Este important să fie recunoscute bolile care nu constituie contraindicații, cu scopul de a nu rata oportunitatea vaccinării. De exemplu, în cele mai multe cazuri, boala acută ușoară (cu sau fără febră redusă), un istoric care include o reacție locală la o doză anterioară de vaccin, de intensitate scăzută până la moderată, și alăptarea nu sunt contraindicații pentru vaccinare.

Antecedente de hipersensibilitate imediată la o componenta a vaccinului

O reacție alergică severă (de exemplu, anafilaxia) la o doză anterioară de vaccin sau față de una dintre componentele sale reprezintă o contraindicație de vaccinare. În timp ce majoritatea vaccinurilor au mai multe componente, printre substanțele cu cel mai ridicat potențial de a cauza reacții alergice severe sunt proteinele din ou, gelatina și drojdia. În plus, deși cauciucul natural (latexul) nu este o componentă a vaccinului, unele produse sunt furnizate în flacoane sau seringi care conțin cauciuc natural. Aceste vaccinuri pot fi identificate prin prospectul produsului și nu trebuie administrate persoanelor care au raportat o alergie severă (reacție anafilactică) la latex. Mult mai frecventa stare de hipersensibilitate locală sau de contact la latex *nu* reprezintă o contraindicație pentru administrarea unui vaccin furnizat

Schema de imunizare recomandată adulților

STATELE UNITE ALE AMERICII · 2011

Notă: Aceste recomandări *trebuie* citite împreună cu notele de subsol, care conțin numărul dozelor, intervalele de administrare dintre doze și alte informații importante

Schema de imunizare recomandată adulților, pe tipuri de vaccinuri și pe grupe de vârstă

VACCIN ▼ / GRUPA DE VÂRSTĂ ▶	19-26 de ani	27-49 de ani	50-59 de ani	60-64 de ani	≥ 65 de ani
Gripă[1,*]	o doză anual				
Tetanos, difterie, pertussis (Td/Tdap)[2,*]	În caz de rapel cu Td, se substituie 1 doză de Tdap; apoi, rapel cu Td la fiecare 10 ani				Rapel cu Td la fiecare 10 ani
Varicelă[3,*]	2 doze				
Papilomavirus uman (HPV)[4,*]	3 doze (femei)				
Zoster[5]				1 doză	
Rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă (MMR)[6,*]	1 sau 2 doze		1 doză		
Pneumococic (polizaharidic)[7,8]	1 sau 2 doze				1 doză
Meningococic[9,*]	1 sau mai multe doze				
Hepatita A[10,*]	2 doze				
Hepatita B[11,*]	3 doze				

*Acoperit de programul de compensare a prejudiciilor vaccinale.

Pentru toate persoanele din această categorie care îndeplinesc cerințele de vârstă și care nu dispun de dovezi privind imunitatea (de exemplu, lipsește documentația privind vaccinările sau nu au nicio dovadă privind infecția anterioară)

Recomandat în cazul în care este prezent un alt factor de risc (de exemplu, pe considerente medicale, legat de locul de muncă, stil de viață sau alte indicații)

Fără recomandări

Toate reacțiile postvaccinale semnificative clinic se raportează la Sistemul de Raportare a Evenimentelor Vaccinale Adverse (VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting Sistem). Formele de raportare și instrucțiunile de depunere a unui raport VAERS sunt disponibile pe http://www.vaers.hhs.gov sau prin telefon 800-822-7967.
Informațiile cu privire la modul de depunere a unei cereri adresate Programului de Compensare a Prejudiciilor Vaccinale sunt disponibile la http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation sau prin telefon 800-388-2382.
Informațiile cu privire la depunerea unei cereri pentru un prejudiciu vaccinal sunt disponibile prin intermediul U.S. Court of Federal Claims, 717 Madison Place, N.W., Washington, D.C. 20005; telefon 202-357-6400.
Informațiile suplimentare privind vaccinurile incluse în acest program, amploarea datelor disponibile și contraindicațiile pentru vaccinare sunt disponibile, de asemenea, pe http://www.cdc.gov/vaccines sau la CDC-INFO Contact Center, la 800-CDC-INFO (800-232-4636) în limba engleză și spaniolă, 24 de ore pe zi, 7 zile pe săptămână.

Vaccinurile care ar putea fi indicate adulților pe baza recomandărilor medicale sau a altor indicații

VACCIN ▼ / INDICAȚIE ▶	Sarcină	Status imunocompromis (cu excluderea virusului imunodeficienței umane [HIV])[3,5,6,13]	Infecție HIV[3,6,12,13] CD4+ numărarea limfocitelor T <200 celule/μL	Infecție HIV[3,6,12,13] CD4+ numărarea limfocitelor T ≥200 celule/μL	Diabet, boli cardiace, boli pulmonare cronice, alcoolism cronic	Asplenie[12] (incluzând splenectomia electivă) și deficit persistent al componentei complementului	Boală hepatică cronică	Insuficiență renală, boală renală terminală, beneficiar de hemodializă	Personal medical
Gripă[1,*]	1 doză TIV anual								1 doză TIV sau LAIV anual
Tetanos, difterie, pertussis (Td/Tdap)[2,*]	Td	În caz de rapel cu Td, se substituie 1 doză de Tdap; apoi rapel cu Td la fiecare 10 ani							
Varicelă[3,*]	Contraindicat			2 doze					
Papilomavirus uman (HPV)[4,*]		2 doze până la vârsta de 26 de ani							
Zoster[5]	Contraindicat				1 doză				
Rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă (MMR)[6,*]	Contraindicat			1 sau 2 doze					
Pneumococic (polizaharidic)[7,8]		1 sau 2 doze							
Meningococic[9,*]	1 sau mai multe doze								
Hepatita A[10,*]	2 doze								
Hepatita B[11,*]					3 doze				

*Acoperit de programul de compensare a prejudiciilor vaccinale.

Pentru toate persoanele din această categorie care îndeplinesc cerințele de vârstă și care nu dispun de dovezi privind imunitatea (de exemplu, lipsește documentația privind vaccinările sau nu au nicio dovadă privind infecția anterioară)

Recomandat în cazul în care este prezent un alt factor de risc (de exemplu, pe considerente medicale, legat de locul de muncă, stil de viață sau alte indicații)

Fără recomandări

Tabelele indică grupele de vârstă recomandate și indicațiile medicale pentru care, în prezent, administrarea de vaccinuri aprobate este indicată pentru adulții de 19 ani și peste, începând cu 4 februarie 2011. Pentru toate vaccinurile ce sunt recomandate în programul de imunizare pentru adulți, o serie de vaccinuri nu trebuie să fie reluate, indiferent de timpul scurs între dozele vaccinale. Pot fi utilizate combinații de vaccinuri autorizate atunci când orice componentă a combinației este indicată și atunci când alte componente ale vaccinului nu sunt contraindicate. Pentru recomandări detaliate cu privire la toate vaccinurile, inclusiv la cele utilizate în special pentru călători sau care sunt emise în cursul anului, consultați pachetul de prospecte ale producătorilor și declarațiile complete ale Comitetului Consultativ privind Practicile de Imunizare (http:// www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm).

Recomandările formulate în acest tabel au fost aprobate de Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), de Comitetul Consultativ privind Practicile de Imunizare (ACIP), de Academia Americană a Medicilor (AAFP), de Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) și de Colegiul American al Medicilor (ACP).



DEPARTAMENTUL DE SĂNĂTATE ȘI CENTRELE SERVICIILOR UMANE DE CONTROL ȘI PREVENIRE A BOLILOR ALE STATELOR UNITE ALE AMERICII



FIGURA 4-1

Schemele de imunizare recomandate pentru adulți, Statele Unite, 2011. Pentru raportul complet al Comitetului Consultativ privind Practicile de Imunizare (ACIP), accesați www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm.

1. Vaccinarea antigripală Vaccinarea anuală împotriva gripei este recomandată pentru toate persoanele cu vârsta mai mare de 6 luni/de 6 luni și peste, incluzând toți adulții. Adulții sănătoși și femeile neînsărcinate cu vârsta mai mică de 50 de ani, fără afecțiuni medicale cu risc ridicat, pot primi administrare intranazală cu virus gripal viu atenuat, vaccin gripal atenuat (FluMist) sau vaccin inactivat. Celelalte persoane ar trebui să primească vaccinul inactivat. Adulții cu vârsta de 65 de ani și peste pot primi vaccinul gripal standard sau vaccinul gripal în doză mare (Fluzone). Informații suplimentare despre vaccinarea antigripală sunt disponibile pe http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/flu/default.htm.

2. Vaccinarea împotriva tetanosului, a difteriei și a pertussis acelular (Td/Tdap) Se administrează o doză unică de Tdap în cazul adulților cu vârsta mai mică de 65 de ani care nu au primit anterior Tdap (DTPa) sau al căror status vaccinal este necunoscut, pentru a înlocui un rapel de 10 ani de Td și, cât mai curând posibil, pentru toate situațiile următoare: 1) femeile post-partum, 2) în cazul contactelor apropiate cu copii mai mici de 12 luni (de exemplu, bunici și personal de îngrijire a copilului) și 3) personalul medical aflat în contact direct cu pacientul. Adulții cu vârsta de 65 de ani și peste, care nu au primit anterior Tdap și care au un contact apropiat cu un copil cu vârsta mai mică de 12 luni, ar trebui, de asemenea, să fie vaccinați. Ceilalți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste pot primi Tdap. Tdap poate fi administrat indiferent de intervalul față de cel mai recent vaccin antitetanos sau antidifteric.

Adulții cu antecedente incerte sau cu un istoric incomplet privind efectuarea unei serii complete a 3 doze de vaccinare primară cu vaccinuri care conțin Td ar trebui să inițieze sau să completeze o serie de vaccinare primară. În situația adulților nevaccinați, se administrează primele 2 doze la cel puțin 4 săptămâni interval și a treia doză la 6-12 luni după a doua administrare. Dacă sunt vaccinați incomplet (respectiv, mai puțin de 3 doze), se administrează dozele rămase. Se substituie o doză unică de Tdap pentru una dintre dozele de Td, fie în seria primară, fie în cazul unui rapel de rutină, indiferent care dintre aceste situații survine mai întâi.

În cazul în care o femeie este însărcinată și a primit cea mai recentă vaccinare Td cu 10 sau mai mulți ani în urmă, se administrează Td în al doilea sau în al treilea trimestru de sarcină. În cazul în care femeia a primit cea mai recentă vaccinare Td la un interval mai mic de 10 ani, se administrează Tdap în intervalul imediat post-partum. La latitudinea clinicianului, Td poate fi amânat în timpul sarcinii și Tdap poate substitui vaccinarea în perioada imediat post-partum sau unei femei gravide Tdap îi poate fi administrat în loc de Td, după informarea acesteia.

Declarația ACIP privind recomandările pentru administrarea Td cu rol profilactic în managementul plăgilor este disponibilă pe http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm.

3. Vaccinul antivaricelă Toți adulții fără dovezi de imunizare la varicelă ar trebui să primească 2 doze de vaccin antivaricelă cu un singur antigen, în cazul în care nu sunt vaccinați anterior, sau o a doua doză, în cazul în care au primit doar o doză, cu excepția situației în care au o contraindicație medicală. O atenție specială trebuie acordată celor care 1) au contact apropiat cu persoane cu risc crescut de boli grave (de exemplu, personalul sanitar și în cazul contactelor familiale cu persoane cu stare de imunodeficiență) sau 2) prezintă un risc ridicat de expunere sau transmitere (de exemplu, profesorii; personalul cu atribuții de îngrijire a copiilor; rezidenții și membrii personalului centrelor instituționale, incluzând instituțiile corecționale; studenții, militarii; adolescenții și adulții care trăiesc în gospodării cu copii; femeile neînsărcinate aflate la vârstă fertilă; și persoanele care călătoresc internațional).

Dovada imunizării față de varicelă la adulți include oricare dintre următoarele: 1) dovada administrării a 2 doze vaccinale antivaricelă, la cel puțin 4 săptămâni interval; 2) cetățenii Statelor Unite născuți înainte de anul 1980 (deși în cazul personalului medical și al femeilor gravide nașterea înainte de anul 1980 nu ar trebui să fie considerată o dovadă a imunizării); 3) antecedentele de varicelă, pe baza diagnosticului sau prin verificarea bolii de către un membru al personalului de asistență medicală (pentru pacientul care raportează un istoric sau în situația unui caz atipic, a unei forme atenuate sau a ambelor, personalul medical ar trebui să identifice o legătură epidemiologică cu un caz tipic de varicelă sau care a fost confirmat prin probe de laborator sau, în cazul în care au fost efectuate investigații la momentul bolii acute, dovada confirmării laboratorului); 4) antecedente de herpes zoster, bazat pe diagnostic sau prin verificarea afecțiunii de herpes zoster de către personalul medical; sau 5) obținerea probelor de laborator privind imunizarea sau confirmarea bolii din partea laboratorului.

Femeile însărcinate ar trebui să fie evaluate pentru confirmarea imunizării față de varicelă. Femeile care nu au astfel de dovezi ar trebui să primească prima doză de vaccin antivaricelă la finalul perioadei de sarcină sau la întreruperea ei, respectiv înainte de externarea din unitatea de asistență medicală. A doua doză trebuie administrată la un interval de 4-8 săptămâni după prima doză.

4. Vaccinarea împotriva papilomavirusului uman (HPV) Vaccinarea anti-HPV cu varianta tetravalentă (HPV4) a vaccinului sau cu varianta bivalentă (HPV2) este recomandată persoanelor de sex feminin la, la vârsta de 11 sau 12 de ani, iar vaccinarea tardivă, tuturor persoanelor de sex feminin între 13 și 26 de ani.

În mod ideal, vaccinul trebuie administrat înainte de expunerea potențială la HPV prin activitatea sexuală; cu toate acestea, femeile care sunt active sexual ar trebui sa fie vaccinate în concordanță cu recomandările stabilite în funcție de vârstă. Femeile active sexual care nu au fost infectate cu niciunul dintre cele patru tipuri vaccinale de HPV (tipurile 6, 11, 16 și 18, toate prevenite prin vaccinul HPV4) sau cu niciunul dintre cele două tipuri vaccinale de HPV (tipurile 16 și 18, ambele prevenite prin vaccinul HPV2) au parte de beneficiul deplin al vaccinării. Vaccinarea este mai puțin benefică în cazul femeilor care au fost deja infectate cu unul sau mai multe tipuri vaccinale HPV. Persoanelor cu antecedente de veruci genitale, cu test Papanicolaou anormal sau cu test HPV ADN pozitiv li se poate administra HPV4 sau HPV2, deoarece aceste condiții nu reprezintă dovezi ale infecției anterioare cu toate tipurile de vaccin HPV.

HPV4 poate fi administrat bărbaților cu vârste cuprinse între 9 și 26 de ani pentru a reduce probabilitatea formării verucilor genitale. Cel mai eficient ar fi ca HPV4 să fie administrat înainte de expunerea la HPV prin contact sexual.

O serie completă de HPV4 sau HPV2 este alcătuită din 3 doze. A doua doză trebuie administrată la 1-2 luni după prima doză; a treia doză trebuie administrată la 6 luni după prima doză.

Deși vaccinul HPV nu este recomandat în mod special persoanelor cu indicațiile medicale descrise în listă („Vaccinurile care ar putea fi indicate adulților, pe baza recomandărilor medicale sau a altor indicații"), poate fi administrat acestor persoane, deoarece vaccinul HPV nu este un vaccin cu virus viu. Cu toate acestea, răspunsul imun și eficacitatea vaccinului ar putea fi mai reduse în cazul persoanelor cu indicațiile medicale descrise în listă decât în cazul persoanelor care nu au indicațiile medicale descrise sau care sunt imunocompetente.

5. Vaccinul împotriva herpes zoster Pentru adulții cu vârsta de 60 de ani și mai în vârstă este recomandată o singură doză de

(continuare)

FIGURA 4-1 *(Continuare)*

vaccin zoster, indiferent dacă aceştia raportează un episod anterior de herpes zoster. Persoanele cu afecţiuni medicale cronice pot fi vaccinate, cu excepţia cazului în care starea lor constituie o contraindicaţie.

6. Vaccinarea împotriva rujeolei, a parotiditei epidemice (oreionului), a rubeolei (MMR/ROR) În general, adulţii născuţi înainte de 1957 sunt consideraţi imuni faţă de rujeolă şi oreion. Toţi adulţii născuţi în 1957 sau mai târziu ar trebui să aibă dovada administrării uneia sau a mai multor doze vaccinale de MMR, în afară de cazul în care prezintă contraindicaţii medicale la vaccin, există probe de laborator privind imunitatea faţă de fiecare dintre cele trei boli sau prezintă dovada diagnosticării medicale cu rujeolă sau oreion. În cazul rubeolei, dovada diagnosticării bolii eliberată de furnizorul de servicii medicale nu este considerată probă acceptabilă privind imunizarea.

Componenta rujeolică: o a doua doză de vaccin MMR, administrată la un interval minim de 28 de zile după administrarea primei doze, este recomandată adulţilor care 1) au fost expuşi recent la rujeolă sau sunt într-un focar, 2) sunt studenţi în instituţiile de învăţământ superior, 3) lucrează într-o unitate de asistenţă medicală sau 4) intenţionează să călătorească internaţional. Persoanele care, în intervalul 1963-1967, au primit vaccinul antirujeolic inactivat (omorât) sau vaccin rujeolic de tip necunoscut trebuie revaccinate cu 2 doze de vaccin MMR.

Componenta urliană: o a doua doză de vaccin MMR, administrată la un interval minim de 28 de zile după administrarea primei doze, este recomandată adulţilor care 1) trăiesc într-o comunitate şi se confruntă cu un focar de parotidită epidemică şi sunt într-o grupă de vârstă afectată, 2) sunt studenţi în instituţiile de învăţământ universitar, 3) lucrează într-o unitate de asistenţă medicală sau 4) intenţionează să călătorească internaţional. Persoanele vaccinate înainte de anul 1979 cu vaccin urlian omorât sau cu vaccin urlian de tip necunoscut, care prezintă un risc crescut de infecţie urliană (de exemplu, persoanele care lucrează într-o unitate de asistenţă medicală) trebuie revaccinate cu 2 doze de vaccin MMR.

Componenta rubeolică: în cazul femeilor de vârstă fertilă, indiferent de anul naşterii, ar trebui determinată imunitatea faţă de rubeolă. În cazul în care nu există nicio dovadă de imunizare, femeile care nu sunt gravide ar trebui sa fie vaccinate. Femeile gravide care nu au dovezi de imunizare ar trebui să primească vaccinul MMR după naştere sau la întreruperea sarcinii, înainte de externarea din unitatea de asistenţă medicală.

Personalul medical născut înainte de 1957: în cazul personalului medical nevaccinat, născut înainte de 1957, care nu dispune de dovezi de laborator privind imunizarea faţă de rujeolă, oreion şi/sau rubeolă sau nu prezintă o confirmare de laborator a bolii, ar trebui: 1) să se ia în considerare vaccinarea de rutină a personalului cu 2 doze de vaccin MMR, la un interval corespunzător (pentru rujeolă şi parotidită epidemică) şi cu o doză de vaccin MMR (pentru rubeolă) şi 2) să fie recomandate 2 doze de vaccin MMR, la un interval adecvat, în timpul unei epidemii de rujeolă sau de oreion, şi o doză în cazul unui focar de rubeolă. Informaţiile complete privind evidenţa imunizării sunt disponibile pe http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm.

7. Vaccinul antipneumococic polizaharidic (PPSV) Se vaccinează toate persoanele cu următoarele indicaţii:

Medicale: bolile pulmonare cronice (inclusiv astmul), bolile cardiovasculare cronice, diabetul zaharat; bolile hepatice cronice; ciroza, alcoolismul cronic, asplenia funcţională sau anatomică [de exemplu, boala/anemia cu celule în seceră sau splenectomia (în cazul în care este planificată splenectomia electivă, vaccinarea se va face cu cel puţin 2 săptămâni înainte de operaţie)], condiţiile de imunodeficienţă (inclusiv insuficienţa renală cronică sau sindromul nefrotic) şi implanturile cohleare şi scurgerile de lichid cefalorahidian. Vaccinarea se efectuează cât mai aproape posibil de momentul diagnosticării cu HIV.

Altele: persoanele instituţionalizate din centrele de îngrijire medicală sau de îngrijire pe termen lung şi persoanele fumătoare (utilizatoare de ţigarete). Utilizarea de rutină a PPSV nu este recomandată indienilor americani (amerindieni)/nativilor din Alaska sau persoanelor cu vârsta mai mică de 65 de ani, cu excepţia cazului în care au afecţiuni medicale de bază care constituie recomandări de vaccinare cu PPSV. Cu toate acestea, autorităţile din domeniul sănătăţii publice pot lua în considerare recomandarea PPSV pentru amerindieni/nativii din Alaska şi pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 şi 64 de ani care trăiesc în zone în care riscul bolii pneumococice invazive este crescut.

8. Revaccinarea cu PPSV Pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 19 şi 64 de ani, cu insuficienţă renală cronică sau sindrom nefrotic; asplenie funcţională sau anatomică (de exemplu, boala cu celule în seceră sau splenectomie); şi pentru persoanele cu condiţii de imunodeficienţă este recomandată revaccinarea după 5 ani, o singură dată. Pentru persoanele cu vârsta de 65 de ani şi peste se recomandă o singură dată revaccinarea dacă au fost vaccinate cu 5 sau mai mulţi ani înainte şi dacă în momentul vaccinării primare au avut vârsta mai mică de 65 de ani.

9. Vaccinarea meningococică Vaccinul meningococic trebuie administrat persoanelor cu următoarele indicaţii:

Medicale: se recomandă o serie de 2 doze de vaccin meningococic conjugat pentru adulţii cu asplenie anatomică sau funcţională sau cu deficienţe ale unor componente ale complementului. Adulţi infectaţi cu HIV care sunt vaccinaţi trebuie să primească, de asemenea, o serie de 2 doze de rutină. Cele 2 doze trebuie administrate la 0 şi la 2 luni.

Altele: este recomandată o singură doză de vaccin meningococic studenţilor nevaccinaţi din primul an care locuiesc în cămine, microbiologilor expuşi în mod curent la tulpini izolate de *Neisseria meningitidis*, recruţilor militari şi persoanelor care călătoresc sau locuiesc în ţările în care boala meningococică este hiperendemică sau epidemică [de exemplu, „centura de meningită" din Africa sub-sahariană, din timpul sezonului uscat (din decembrie până în iunie)], în special în cazul în care contactul lor cu populaţiile locale va fi prelungit. Vaccinarea este impusă de guvernul Arabiei Saudite pentru toţi cei care călătoresc la Mecca în timpul pelerinajului anual (Hajj).

Vaccinul meningococic conjugat tetravalent (MCV4) este preferat în cazul adulţilor cu oricare dintre indicaţiile precedente, a căror vârstă este de 55 de ani şi mai mică; vaccinul meningococic polizaharidic (MPSV4) este preferat spre administrare adulţilor cu vârsta de 56 de ani şi peste. Revaccinarea cu MCV4 la fiecare 5 ani este recomandată adulţilor vaccinaţi anterior cu MCV4 sau MPSV4 care rămân cu risc crescut de infectare (de exemplu, adulţii cu asplenie anatomică sau funcţională ori cu deficienţa persistentă a unei componente a complementului).

10. Vaccinarea împotriva hepatitei A Se vaccinează persoanele cu una dintre următoarele indicaţii menţionate şi orice persoană care solicită protecţie împotriva infecţiei cu virusul hepatitei A (HAV):

Comportamentale: bărbaţii homosexuali şi persoanele care îşi administrează droguri injectabile.

Profesionale: persoanele care lucrează cu primate infectate cu HAV sau cu HAV, în cadrul cercetărilor de laborator.

Medicale: persoanele cu boli hepatice cronice şi cele care primesc concentrate de factori de coagulare.

Altele: persoanele care călătoresc sau lucrează în ţările care au endemicitate ridicată sau intermediară de hepatită A (o listă a

(continuare)

FIGURA 4-1 ***(Continuare)***

țărilor este disponibilă pe http://wwwn.cdc.gov/travel/contentdiseases.aspx).

Persoanele nevaccinate care anticipează un contact personal apropiat (de exemplu, expunerea regulată ca menajeră sau ca îngrijitor de copii) cu un copil adoptat internațional, în timpul primelor 60 de zile de la sosirea în Statele Unite dintr-o țară cu endemicitate ridicată sau intermediară, trebuie să fie vaccinate. Prima doză din seria de 2 doze ale vaccinului împotriva hepatitei A trebuie administrată cât mai curând posibil, odată ce adopția este planificată, în mod ideal cu 2 sau mai multe săptămâni înainte de sosirea copilului adoptat.

Formele de vaccin cu un singur antigen trebuie administrate într-un program de 2 doze, la 0 și 6-12 luni (Havrix) sau la 0 și 6-18 luni (Vaqta). Dacă se utilizează vaccinul combinat împotriva hepatitei A și a hepatitei B (Twinrix), se administrează 3 doze, la 0, 1 și 6 luni; în mod alternativ, poate fi utilizată o schemă cu 4 doze, administrate în zilele 0, 7 și 21-30, urmate de o doză de rapel, la 12 luni.

11. Vaccinarea împotrivei hepatitei B. Se vaccinează persoanele cu oricare din următoarele indicații, precum și persoanele care caută protecție împotriva infectării cu virusul hepatitic B:

Comportamentale: persoanele active sexual ce nu se află într-o relație pe termen lung, monogamă de ambele părți (persoane cu mai mult de un partener sexual în timpul ultimelor 6 luni); persoane ce urmăresc evaluarea sau tratamentul unei boli cu transmitere sexuală (BTS); consumatorii activi de droguri injectabile sau în perioada recentă și bărbații homosexuali.

Profesionale: personalul medical și cei ce lucrează în domeniul asigurării siguranței publicului, care sunt expuși la sânge sau la alte fluide umane cu potențial de infectare.

Medicale: persoane cu boli renale în stadii terminale, inclusiv pacienții ce sunt tratați prin hemodializă; persoane infectate cu HIV și persoane cu boli cronice hepatice.

Altele: contacții din aceeași locuință și partenerii sexuali ai persoanelor cu hepatită B cronică, clienții și membrii personalului instituțiilor pentru persoane cu dizabilități de dezvoltare și călătorii internaționali în țări cu prevalență crescută sau intermediară a infecției cronice cu virus hepatitic B (o listă a țărilor este disponibilă pe site-ul: *http://wwwn.cdc.gov/travel/contestdiseases.aspx*).

Vaccinarea împotrivei hepatitei B este recomandată pentru toți pentru toți adulții din: centre pentru tratamentul bolilor cu transmitere sexuală, centre pentru testarea și tratamentul infecției cu HIV, centre pentru tratamente împotriva abuzului de droguri și servicii de prevenire a acestuia, centre medicale ce oferă servicii consumatorilor de droguri injectabile și homosexualilor, penitenciare, programe pentru bolile renale în stadii terminale și centre pentru pacienții hemodializați cronic, instituții și centre non-rezidențiale cu tratament de zi pentru persoanele cu dizabilități de dezvoltare.

Se administrează dozele lipsă, pentru a se completa o serie de câte 3 doze de vaccin antihepatitic B, acelor persoane nevaccinate sau incomplet vaccinate. A doua doză ar trebui administrată la o lună după prima doză; a treia doză ar trebui primită la minim 2 luni după cea de-a doua doză (și la cel puțin 4 luni după prima doză). Dacă vaccinul combinat pentru hepatita A și B (Twinrix) este administrat, se folosesc 3 doze la 0, 1 și 6 luni; alternativ, se pregătesc 4 doze de Twinrix, administrate în zilele 0, 7 și 21-30, urmate de o nouă doză de rapel în luna 12.

Pacienții adulți tratați prin hemodializă sau cu alte condiții de imunodeficiență trebuie să primească o doză de 40 μg/mL (Recombivax HB), administrată conform schemei cu 3 doze, sau 2 doze de 20 μg/mL (Engerix-B) administrate simultan, conform schemei cu 4 doze, la 0, 1, 2 și 6 luni.

12. Afecțiunile selecționate în care poate fi utilizat vaccinul anti-Haemophilus influenzae tip b (Hib) Persoanele care au siclemie, leucemie sau infecție cu HIV sau cărora li s-a efectuat splenectomie trebuie luate în calcul pentru administrarea unei doze de vaccin anti-Hib, dacă nu l-au primit anterior.

13. Afecțiunile imunodeficitare În general, vaccinurile inactivate sunt forme acceptabile [precum vaccinul antipneumococ, antimeningococ, antigripal (vaccinul gripal inactivat)], pe când vaccinurile vii sunt evitate în cazul persoanelor cu deficiențe imunitare sau cu condiții de imunodeficiență. Informații privind condițiile specifice sunt disponibile pe site-ul: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm.

într-un flacon sau într-o seringă care conține latex. Vaccinurile care, începând cu luna aprilie a anului 2009, au fost livrate uneori într-un flacon sau într-o seringă care conține cauciuc natural au inclus vaccinul hepatitic A Havrix (seringă), vaccinul hepatitic A Vaqta (flacon și seringă), vaccinul hepatitic B Engerix-B (seringă), vaccin hepatitic B Recombivax HB (flacon), vaccinul Boostrix dap (seringă) și vaccinul meningococic polizaharidic Menomune (flacon).

Sarcina

Vaccinurile cu virus viu sunt contraindicate în timpul sarcinii, din cauza posibilității ca, în urma replicării virusului din vaccin, să provoace o infecție congenitală sau să aibă alte efecte adverse asupra fătului. Cele mai multe vaccinuri cu virus viu, inclusiv vaccinul antivaricelă, nu sunt secretate în laptele matern; de aceea, în cazul administrării vaccinurilor cu virus viu sau de alt tip, alăptarea nu reprezintă o contraindicație. Sarcina nu constituie o contraindicație pentru administrarea vaccinurilor inactivate, dar cele mai multe sunt evitate în timpul sarcinii, deoarece datele relevante de siguranță sunt limitate. Singurul vaccin recomandat de rutină pentru femeile din Statele Unite care sunt sau vor fi gravide în timpul sezonului de gripă este vaccinul antigripal trivalent inactivat. Alte vaccinuri, precum vaccinul antitetanos și anatoxina difterică (Td) și vaccinul combinat diftero-tetano-pertussis acelular (Tdap/DTPa), pot fi administrate femeilor gravide, în anumite circumstanțe. Reapariția tusei convulsive în unele zone a determinat o mai mare utilizare a Tdap în timpul sarcinii.

Imunosupresia

Vaccinurile cu virus viu declanșează un răspuns imun parte a sistemului imunitar a destinatarului, datorită replicării atenuate (slăbite) a virusului inclus în vaccin. La persoanele cu funcții imune compromise este posibilă replicarea intensificată a virusurilor vaccinale și ar putea determina infecții diseminate cu virusul inclus în vaccin. Din acest motiv, vaccinurile cu virus viu sunt contraindicate persoanelor cu imunosupresie severă, definită în funcție de vaccinul specific, pe baza – cel puțin parțial – diferențelor în prevalența afecțiunilor care provoacă imunosupresie, la momentul emiterii recomandării de vaccinare. Imunosupresia severă poate fi cauzată de mai multe stări patologice, incluzând infecția cu HIV și afecțiunea malignă hematologică sau generalizată. În unele dintre aceste afecțiuni, toate persoanele afectate sunt sever imunocompromise. În altele

TABELUL 4-3

CONTRAINDICAȚIILE ȘI PRECAUȚIILE LA ADMINISTRAREA CELOR MAI DES FOLOSITE VACCINURI ÎN CAZUL ADULȚILOR

FORMULA VACCINULUI	CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII
Toate vaccinurile	**Contraindicații** Reacțiile alergice severe (precum anafilaxia) după administrarea anterioară a unei doze vaccinale sau la o componentă vaccinală **Precauții** Afecțiunile acute moderate sau severe, cu sau fără febră; vaccinarea va fi amânată până la remisiunea afecțiunii
Td	**Precauții** GBS, nu mai târziu de 6 săptămâni după o doză anterioară de vaccin care conține TT Antecedentele de reacții de hipersensibilitate tip Arthus (tardivă), după o doză anterioară de vaccin care conține TT; vaccinarea se amână până trec cel puțin 10 ani de la ultima doză
Tdap	**Contraindicații** Antecedentele de encefalopatie (de exemplu, comă sau convulsii prelungite), neatribuite altei cauze identificabile, nu mai târziu de 7 zile de la administrarea unui vaccin care include componenta pertussis, precum DtaP sau Tdap **Precauții** GBS, nu mai târziu de 6 săptămâni după o doză anterioară de vaccin care conține TT Statusul neurologic instabil (precum evenimentele cerebro-vasculare și afecțiunile encefalopatice) Antecedentele de reacții de hipersensibilitate tip Arthus, după o doză anterioară de vaccin care conține TT; vaccinarea se amână până trec cel puțin 10 ani de la ultima doză Sarcina
HPV	**Contraindicații** Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată (pentru Gardasil) **Precauții** Sarcină. Dacă o femeie este depistată ca fiind însărcinată după inițierea seriei de vaccinuri, restul dozelor incluse în seria de 3 administrări vor fi amânate până după naștere. Dacă în timpul sarcinii a fost administrată o doză vaccinală, nu este necesară nicio intervenție. Pentru Gardasil a fost instituit un registru de vaccinări în timpul sarcinii; pacienții și furnizorii de servicii medicale vor raporta orice expunere pe timpul sarcinii la vaccinul HPV tetravalent (telefon 800-986-8999)
MMR	**Contraindicații** Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la gelatină[a] sau neomicină Sarcina Imunodeficiența severă cunoscută (de exemplu, tumorile hematologice și solide, chimioterapia, imunodeficiența congenitală, terapia imunosupresivă pe termen îndelungat, imunodeficiența severă ca urmare a infecției cu HIV) **Precauții** Administrarea recentă (nu mai târziu de 11 luni) a unui produs din sânge care conține anticorpi
Varicelă	**Contraindicații** Sarcina Imunodeficiența severă cunoscută Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la gelatină[a] sau neomicină **Precauții** Administrarea recentă (nu mai târziu de 11 luni) a unui produs din sânge care conține anticorpi
Gripal, injectabil, trivalent	**Contraindicații** Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la ouă[b] **Precauții** Antecedentele de GBS, până în 6 săptămâni după o doză vaccinală antigripală anterioară Sarcina *nu* reprezintă o contraindicație sau o precauție. Acest vaccin este recomandat femeilor care vor fi însărcinate în perioada sezonului de gripă.
Gripal, viu atenuat	**Contraindicații** Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la ouă[b] Vârsta ≥ 50 ani Sarcina Imunosupresia, incluzând formele cauzate de medicamente sau de infecția cu HIV; imunodeficiența severă cunoscută (de exemplu, tumorile hematologice și solide; chimioterapia; imunodeficiența congenitală; terapia imunosupresivă pe termen îndelungat; imunodeficiența severă ca urmare a infecției HIV)

(continuare)

TABELUL 4-3

CONTRAINDICAȚIILE ȘI PRECAUȚIILE LA ADMINISTRAREA CELOR MAI DES FOLOSITE VACCINURI ÎN CAZUL ADULȚILOR (*CONTINUARE*)

FORMULA VACCINULUI	CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII
	Anumite afecțiuni medicale cronice, precum diabetul zaharat; afecțiunile pulmonare cronice (incluzând astmul); afecțiunile cardiovasculare cronice (cu excepția hipertensiunii arteriale); afecțiunile renale, hepatice, neurologice/neuromusculare, hematologice sau metabolice Contactul apropiat cu persoane cu imunosupresie severă, care reclamă un mediu de protecție, cum ar fi izolarea într-o unitate de transplant de măduvă osoasă Contactul apropiat cu persoane cu un grad mai scăzut de imunosupresie (de exemplu, persoanele care beneficiază de tratament chimioterapic sau de radioterapie, care nu necesită îngrijiri într-un mediu protejat; persoanele cu infecție cu HIV) nu reprezintă o contraindicație sau o precauție. **Precauții** Antecedentele de GBS, în interval de 6 săptămâni de la o doză vaccinală antigripală anterioară
Pneumococic polizaharidic	Fără
Hepatită A	**Precauții** Sarcina
Hepatită B	**Contraindicații** Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la drojdie
Meningococic conjugat	**Contraindicații** Vârsta peste 55 de ani (autorizat pentru utilizare numai în cazul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 și 55 de ani) Antecedentele de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex) sau la vaccinurile care conțin DT **Precauții** Antecedentele de GBS
Meningococic polizaharidic	**Contraindicații** Antecedentele de reacție alergică severă la cauciuc natural uscat (latex)
Zoster	**Contraindicații** Vârsta sub 60 de ani Sarcina Imunodeficiența severă cunoscută Antecedentele de reacții de hipersensibilitate imediată la gelatină[a] sau neomicină

[a] În cazul persoanelor cu istoric privind o reacție anafilactică la gelatină sau la produse care conțin gelatină, trebuie exercitată precauție extremă la administrarea vaccinurilor MMR, antivaricelos sau împotriva zosterului. Înainte de administrare, poate fi luată în considerare testarea cutanată a sensibilității la gelatină. În orice caz, nu a fost publicat un protocol specific în acest scop.

[b] Protocoalele au fost publicate pentru administrarea în siguranță a vaccinului antigripal persoanelor cu alergie la ou. Vezi referințe 222-224 în A.E. Fiore *et al.*: MMWR 57:1, 2008.

Abrevieri: DT, anatoxina difterică; GBS, sindromul Guillain-Barré; HPV, papilomavirusul uman; MMR, rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă; Td, tetanos și anatoxina difterică; Tdap, tetanos, anatoxina difterică și pertussis acelular; TT, anatoxina tetanică.

(de exemplu, infecția cu HIV), gradul în care este compromis sistemul imunitar depinde de severitatea afecțiunii care, la rândul ei, depinde de stadiul bolii sau al tratamentului. Imunosupresia severă poate fi, de asemenea, cauzată de tratamentul cu agenți imunosupresori, incluzând glucocorticoizii în doze mari. În această situație, doza, durata și calea de administrare pot influența gradul imunosupresiei.

Definiția imunosupresiei severe, care constituie o contraindicație pentru administrarea vaccinului împotriva herpesului zoster – vaccinul cu virus viu cel mai recent autorizat pentru adulți –, poate fi utilizată, de asemenea, ca un reper pentru afecțiunile care sunt contraindicații pentru alte vaccinuri cu virus viu. Recomandările precizează că vaccinul împotriva zosterului nu trebuie administrat persoanelor cu imunodeficiență primară sau dobândită, inclusiv următoarele:

1. Persoanele cu leucemie, limfoame sau alte neoplasme maligne care afectează măduva osoasă sau sistemul limfatic. Cu toate acestea, pacienții a căror leucemie este în remisie și care nu au primit chimioterapie (de exemplu, medicamente de alchilare sau antimetaboliți) sau radioterapie de cel puțin trei luni pot primi vaccinul împotriva herpesului zoster.
2. Persoanele cu SIDA sau cu alte manifestări clinice ale infecției cu HIV, inclusiv cele cu număr de limfocite CD4+ T $\leq 200/\mu L$ sau $\leq 15\%$ din totalul limfocitelor.
3. Persoanele care primesc terapie imunosupresoare, inclusiv glucocorticoizi în doze mari (≥ 20 mg de prednison pe zi sau echivalent) timp de ≥ 2 săptămâni. Vaccinarea antizosteriană ar trebui amânată pentru cel puțin o lună după întreruperea acestei terapii. Terapia pe termen scurt cu glucocorticoizi (< 14 zile); dozajul scăzut până la moderat de glucocorticoizi (< 20 mg de prednison pe zi sau echivalent); glucocorticoizii aplicați local (de exemplu, cei care se aplică direct în nas sau pe piele ori sunt inhalați); injecțiile intraarticulare cu glucocorticoizi, în bursa sinovială sau în tendon; și tratamentul în zile alternative, pe termen lung, cu doze scăzute până la moderate de glucocorticoizi sistemici, cu durată scurtă

de acțiune, nu sunt considerate condiții suficient de imunosupresoare pentru a determina motive de îngrijorare cu privire la siguranța vaccinului și nu ar trebui să împiedice administrarea vaccinului antiherpes zoster. De asemenea, dozele mici de metotrexat (≤ 0,4 mg/kg/săptămână), azatioprină (≤ 3,0 mg/kg/zi) sau 6-mercaptopurină (≤ 1,5 mg/kg/zi), pentru tratamentul artritei reumatoide, al psoriazisului, al polimiozitei, al sarcoidozei, al bolii inflamatoare intestinale, precum și al altor afecțiuni nu constituie contraindicații.

4. Persoanele care prezintă semne clinice sau de laborator ale altor stări de imunodeficiență celulară nespecificate. Cu toate acestea, persoanele cu imunitate umorală alterată (de exemplu, hipogamaglobulinemia sau disgamaglobulinemia) pot primi vaccinul împotriva zosterului.
5. Persoanele care au suferit transplant de celule stem hematopoietice. Experiența acestor pacienți cu vaccinurile care conțin virusul varicelo-zosterian (de exemplu, vaccinul antizosterian) este limitată. Medicii trebuie să evalueze starea sistemului imunitar al beneficiarului, de la caz la caz, pentru a determina riscurile relevante. În cazul în care se decide administrarea vaccinului antizosterian, vaccinarea trebuie să aibă loc nu mai devreme de 24 de luni după transplant.
6. Persoanele care primesc mediatori imunitari umani recombinați și modulatori ai imunității, în special agenții antitumorali ai factorului de necroză adalimumab, infliximab și etanercept. Siguranța și eficiența vaccinului antizosterian administrat concomitent cu aceste medicamente nu sunt cunoscute. În cazul în care vaccinul nu poate fi administrat pacienților înainte de inițierea tratamentului, medicii trebuie să evalueze statusul imun, de la caz la caz, pentru a determina riscurile și beneficiile relevante. În caz contrar, vaccinarea trebuie amânată pentru cel puțin o lună după întreruperea acestei terapii.

DECLARAȚIA INFORMATIVĂ PRIVIND VACCINUL (VIS - *VACCINE INFORMATION STATEMENT*)

VIS reprezintă o filă (două pagini) cu informațiile prezentate de CDC, care înștiințează beneficiarii (sau părinții ori reprezentanții legali ai acestora) cu privire la beneficiile și riscurile asociate unui vaccin. VIS, care sunt împuternicite de National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA) din anul 1986 – chiar dacă beneficiarul vaccinului este un copil sau un adult –, trebuie să fie asigurate pentru orice vaccin acoperit prin Programul de compensare a prejudiciilor vaccinale. Începând din iunie 2009, vaccinurile care sunt acoperite de NCVIA și care sunt autorizate în vederea utilizării la adulți includ Td, Tdap/DTPa, hepatita A, hepatita B, HPV, gripal inactivat, gripal intranazal viu, rujeolă/oreion/rubeolă (MMR/ROR), meningococic, polio și varicelă. Atunci când sunt administrate vaccinuri combinate pentru care nu există VIS separate (de exemplu, vaccinul combinat pentru hepatita A și B), ar trebui să fie furnizate toate VIS relevante. De asemenea, VIS există pentru unele vaccinuri care nu sunt acoperite de NCVIA, cum ar fi vaccinurile pneumococic polizaharidic, împotriva encefalitei japoneze, a rabiei, a herpesului zoster, a febrei tifoide și a febrei galbene. Utilizarea acestor VIS este încurajată, dar nu este obligatorie.

Toate VIS actuale sunt disponibile pe internet pe două site-uri: site-ul CDC privind vaccinurile și imunizările (CDC's Vaccines & Immunizations – www.cdc.gov/vaccines) și site-ul Immunization Action Coalition (www.immunize.org/vis/). (Acest ultim site include, de asemenea, traduceri ale VIS). VIS de pe aceste site-uri pot fi descărcate și printate.

DEPOZITAREA ȘI MANEVRAREA

Vaccinurile injectabile sunt ambalate în flacoane multidoză, flacoane cu doză unică sau seringi umplute de producător cu doză unică. Vaccinul antigripal viu atenuat sub formă de spray nazal este ambalat în pulverizatoare cu doză unică. Vaccinul antitifoidic oral este ambalat în capsule. Unele vaccinuri, precum MMR, antivaricelă, antizoster și vaccinurile meningococice polizaharidice, ajung sub formă de pulberi liofilizate (uscate prin înghețare) care trebuie să fie reconstituite (adică amestecate cu un diluant lichid) înainte de utilizare. Pulberea liofilizată și diluantul sunt livrate în flacoane separate. Diluanții nu sunt interschimbabili, ci mai degrabă sunt emiși în mod distinct pentru fiecare tip de vaccin; trebuie utilizat numai diluantul specific furnizat de fabricant pentru fiecare tip de vaccin. Odată ce vaccinurile liofilizate au fost reconstituite, termenul lor de conservare este limitat și acestea trebuie să fie depozitate în condiții corespunzătoare de temperatură și lumină. De exemplu, vaccinurile antivaricelă și antizoster trebuie să fie protejate de lumină și administrate în decurs de 30 de minute de la reconstituire; de asemenea, vaccinul MMR trebuie să fie protejat de lumină, dar poate fi utilizat în interval de opt ore de la reconstituire. Fiolele cu doză unică de vaccin meningococic polizaharidic trebuie utilizate în decurs de 30 de minute de la reconstituire, în timp ce flacoanele multidoză trebuie utilizate în termen de 35 de zile.

Vaccinurile sunt depozitate fie la temperatura din frigider (2-8°C), fie la temperatura de congelare (-15°C sau mai scăzută). În general, vaccinurile inactivate (de exemplu, gripal inactivat, polizaharidic pneumococic și vaccinurile conjugate meningococice) sunt depozitate la temperatura frigiderului, în timp ce flacoanele cu pulbere liofilizată cu vaccinuri cu virusuri vii (de exemplu, vaccinurile împotriva varicelei, a zosterului și MMR) sunt depozitate la temperatura congelatorului. Diluanții pentru vaccinurile liofilizate pot fi păstrați la frigider sau la temperatura camerei. Vaccinul antigripal viu atenuat – o formă de prezentare lichidă a virusului viu administrat prin spray nazal – este depozitat la temperatura frigiderului.

Pentru a evita fluctuațiile de temperatură, vaccinurile trebuie să fie plasate în corpul frigiderului și nu pe ușă, în cutiile destinate legumelor, la nivelul planului inferior, lângă perete sau lângă congelator, locații în care temperatura poate varia în mod semnificativ. Deschiderea frecventă a unei uși a frigiderului pentru a prelua produse alimentare poate afecta negativ temperatura internă din spațiul de refrigerare și poate afecta vaccinurile; din acest motiv, produsele alimentare și băuturile nu ar trebui să fie depozitate în același frigider cu vaccinurile. Vaccinurile congelate trebuie să fie stocate în interiorul (nu pe ușa) unui congelator care are propria ușă exterioară, separată de cea a frigiderului. Ele nu ar trebui să fie depozitate în frigidere (de tip) minibar. Temperatura din frigiderele și congelatoarele utilizate pentru depozitarea vaccinurilor trebuie să fie monitorizată și înregistrată cel puțin de două ori pe zi. Ideală ar fi utilizarea termometrelor cu funcționare continuă, care măsoară și înregistrează continuu temperatura (pe durata zilei și a nopții).

ADMINISTRAREA VACCINURILOR

Vaccinurile parenterale recomandate pentru administrarea de rutină pentru adulții din Statele Unite sunt injectate IM sau pe cale SC. Cele mai multe vaccinuri parenterale pentru adulți sunt administrate pe cale IM. Printre vaccinurile injectate pe cale SC se numără vaccinurile cu virusuri vii, cum ar fi cele antivaricelă, antizoster și MMR, precum și vaccinul polizaharidic meningococic inactivat. Vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent poate fi administrat prin oricare dintre aceste căi, dar este preferată administrarea IM, deoarece este asociată cu un risc mai mic de reacții la locul de injectare.

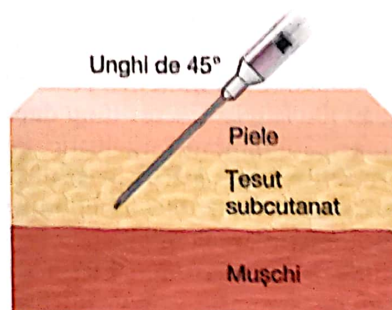
Vaccinurile injectate adulților pe cale SC sunt administrate cu un ac de 1,5 cm în zona supero-externă a tricepsului (fig. 4-2). Vaccinurile administrate adulților pe cale IM sunt injectate în mușchiul deltoid (fig. 4-2), cu un ac a cărui lungime ar trebui să fie selectată în funcție de sexul și greutatea destinatarului, pentru a se asigura penetrarea adecvată în mușchi. Orientările actuale indică faptul că, pentru bărbații și femeile cu greutate < 60 kg este suficient un ac de 1,5 cm; pentru femeile cu greutate de 60-90 kg și pentru bărbații cu greutate de 60-118 kg este nevoie de un ac de 2,5-3,8 cm, iar pentru femeile cu o greutatea > 90 kg și la bărbații cu greutatea > 118 kg este necesar un ac de 3,8 cm.

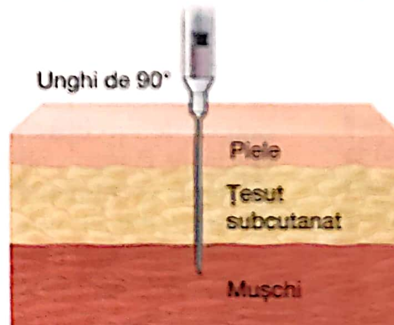
Aspirația este procedeul de a retrage pistonul seringii după penetrarea pielii, dar înainte de injectare, pentru a te asigura că nu injectezi conținutul seringii într-un vas de sânge. Cu toate că această practică este susținută de unii experți, aspirația nu este necesară din cauza lipsei vaselor sanguine mari la locurile recomandate de injectare a vaccinului.

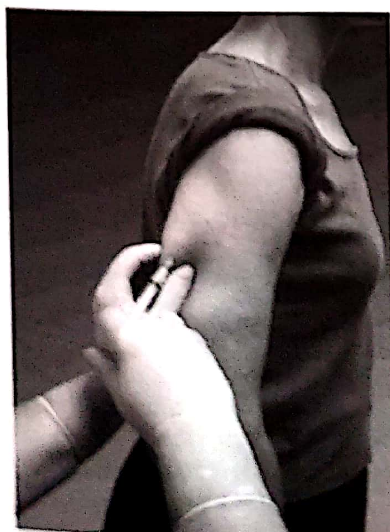
Vaccinurile multiple pot fi administrate în cadrul aceleiași vizite; într-adevăr, este încurajată administrarea tuturor vaccinurilor necesare la o vizită. Studiile au arătat că atunci când sunt administrate simultan, vaccinurile sunt la fel de eficiente ca atunci când sunt furnizate în mod individual și că administrarea simultană a mai multor vaccinuri nu este asociată cu un risc crescut de efecte adverse. Dacă trebuie administrat mai mult de un vaccin în același membru, locurile de injectare trebuie să fie distanțate la 2,5-5 cm, astfel încât orice reacție locală să poată fi diferențiată. În cazul în care sunt administrate simultan un vaccin și un preparat pe bază de imunoglobulină (de exemplu, vaccinul Td și imunoglobulina tetanică), pentru fiecare injectare trebuie utilizată o localizare anatomică separată.

În cazul anumitor vaccinuri (de exemplu, vaccinul HPV și vaccinul hepatitic B), pentru un răspuns adecvat și persistent al anticorpilor sunt necesare doze multiple. Schema de vaccinare recomandată specifică intervalul dintre doze. Mulți adulți care primesc prima doză într-o serie de vaccinare cu doze multiple nu completează seria sau nu primesc dozele ulterioare în intervalul recomandat; în aceste condiții, eficacitatea vaccinului și/sau durata protecției poate fi compromisă. Furnizorii ar trebui să pună în aplicare sisteme de rechemare, cu ajutorul cărora vor solicita pacienților să revină pentru dozele ulterioare dintr-o serie de vaccinare, la intervalele corespunzătoare. Cu excepția vaccinării orale împotriva febrei tifoide, întreruperea schemei nu necesită reluarea întregii serii sau adăugarea unor doze suplimentare.

În urma vaccinării se poate instala sincopa, în special în cazul adolescenților și al adulților tineri. S-au produs leziuni






Administrare subcutanată


Administrare intramusculară

FIGURA 4-2
Tehnici pentru administrarea SC și IM a vaccinurilor pentru adulți. *(Adaptat după materialele furnizate de Immunization Action Coalition; www.immunize.org)*

grave, inclusiv traumatisme craniene și accidente rutiere. Ar trebui să fie utilizate procedurile de administrare a vaccinului care minimizează impactul sincopei postvaccinale. Pentru a evita traumatismele din timpul producerii sincopei, în timpul vaccinării pacienții trebuie să fie așezați. ACIP recomandă ca furnizorii de vaccinare să aibă în vedere cu fermitate observarea pacienților timp de 15 minute după ce aceștia sunt vaccinați. În cazul în care se instalează sincopa, pacienții trebuie monitorizați până când dispar simptomele.

Anafilaxia este o complicație rară a vaccinării. Toate instituțiile care asigură imunizări ar trebui să aibă un kit de urgență care să conțină soluție apoasă injectabilă de epinefrină (adrenalină), pentru administrarea în cazul unei reacții anafilactice sistemice.

MONITORIZAREA SIGURANȚEI VACCINĂRII ȘI RAPORTAREA EVENIMENTELOR ADVERSE

Evaluările efectuate înainte de autorizare privind siguranța vaccinului

Înainte ca vaccinurile să fie autorizate de FDA, acestea sunt evaluate în studii clinice efectuate pe voluntari. Aceste studii sunt derulate în trei faze progresive. Faza 1 a studiilor este restrânsă și de obicei implică mai puțin de 100 de voluntari. Scopurile ei sunt de a oferi o bază de evaluare a siguranței și de a identifica evenimentele adverse comune. Faza a 2-a a studiilor clinice, care este mai extinsă și poate implica mai multe sute de participanți, colectează informații suplimentare cu privire la siguranță și este de obicei concepută pentru a evalua, de asemenea, imunogenitatea. Datele obținute din această fază a studiilor clinice pot fi utilizate pentru a determina compoziția vaccinului, numărul de doze necesare și un profil al evenimentelor adverse comune. Vaccinurile care par promițătoare sunt evaluate în faza a 3-a a studiilor clinice, care în mod obișnuit implică sute până la câteva mii de voluntari și este în general concepută pentru a demonstra eficacitatea vaccinului și pentru a furniza informații suplimentare cu privire la siguranța vaccinului.

Monitorizarea ulterioară acreditării privind siguranța vaccinului

După acreditare, siguranța unui vaccin este evaluată prin mai multe mecanisme. Din anul 1986, NCVIA impune furnizorilor de servicii medicale raportarea anumitor evenimente adverse produse în urma vaccinării copiilor. Ca mecanism de raportare, Sistemul de Raportare a Evenimentelor Adverse Vaccinale (VAERS – Vaccine Adverse Event Reporting System) a fost înființat în anul 1990 și este gestionat în comun de CDC și FDA. Acest sistem de supraveghere a securității colectează rapoarte privind evenimentele adverse asociate vaccinurilor acreditate în prezent în Statele Unite ale Americii. Evenimentele adverse sunt definite ca efecte asupra sănătății care apar după imunizare și care pot să fie sau nu legate de vaccin. Atâta timp cât VAERS a fost fondat ca o replică la NCVIA, orice eveniment advers produs în urma vaccinării – în cazul unui copil sau al unui adult și indiferent dacă se consideră sau nu că a fost cauzat de vaccinare – poate fi raportat prin VAERS. În 2008, VAERS a primit peste 25.000 de rapoarte privind evenimente adverse produse după vaccinare. Dintre acestea, 9,5% au reprezentat raportări ale unor efecte grave – boli care provoacă invaliditate, reclamă spitalizare, amenință viața sau cauzează decesul .

Oricine poate depune un raport VAERS, inclusiv furnizorii de servicii medicale, producătorii și beneficiarii vaccinului sau părinții, respectiv tutorii lor. Rapoartele VAERS pot fi depuse on-line (http://vaers.hhs.gov/esub/index), prin completarea unui formular fizic solicitat on-line, prin telefon (800- 22-7967) sau prin fax (877-721-0366). Formularul VAERS solicită următoarele informații: tipul vaccinului primit, calendarul de vaccinare, momentul apariției evenimentului advers și bolile sau medicația actuală a destinatarului, istoricul evenimentelor adverse după vaccinare și caracteristicile demografice (de exemplu, vârsta și sexul). Aceste informații sunt introduse într-o bază de date. Ulterior, persoana care a raportat evenimentul advers primește o scrisoare de confirmare prin poștă, cu un număr de identificare VAERS, care poate fi utilizat în cazul în care, mai târziu, se dorește depunerea unor informații suplimentare. În cazurile selectate de reacții adverse grave, evoluția recuperării pacientului poate fi urmărită la 60 de zile și la un an de la vaccinare. FDA și CDC au acces la datele VAERS și utilizează aceste informații pentru a monitoriza siguranța vaccinului și pentru realizarea unor studii de cercetare. De asemenea, date VAERS (mai puțin informațiile cu caracter personal) sunt disponibile publicului.

În timp ce VAERS oferă informații utile cu privire la siguranța vaccinurilor, acest sistem pasiv de raportare are limitări importante. Una dintre ele constă în faptul că sistemul doar colectează informațiile referitoare la evenimentele postvaccinale; nu evaluează dacă, după vaccinare, un anumit tip de eveniment are o incidență mai mare decât este prognozată. O a doua limitare este reprezentată de faptul că raportarea evenimentelor este incompletă și este influențată de evenimentele care sunt considerate a fi mult mai probabil cauzate de vaccinare și care au loc la relativ scurt timp după vaccinare. Pentru a obține informații mult mai sistematice cu privire la evenimentele adverse care apar atât la persoanele vaccinate, cât și la cele nevaccinate, în anul 1991 a fost inițiat proiectul privind baza de date referitoare la siguranța vaccinării – Vaccine Safety Datalink. Manageriat de CDC, acest proiect include opt organizații de asigurări medicale din Statele Unite; bazele de date ale membrilor includ informații privind imunizările, afecțiunile medicale, datele demografice, rezultatele de laborator, precum și prescripțiile medicale. Departamentul Apărării supraveghează un sistem similar de monitorizare a siguranței imunizării în rândul personalului militar activ. În plus, evaluările ulterioare acreditării referitoare la siguranța vaccinului pot fi efectuate de producător. De fapt, aceste evaluări sunt adesea solicitate de FDA, ca o condiție a acreditării vaccinului.

Menținerea arhivei privind vaccinările

Toate vaccinurile administrate trebuie să fie amplu menționate în fișa medicală permanentă a pacientului. Specificațiile ar trebui să includă data administrării, numele sau abrevierea comună a vaccinului, numărul de lot și producătorul vaccinului, locul de administrare, ediția prospectului (VIS), data la care VIS a fost aprobat, precum și numele persoanei care a administrat vaccinul.



ACCESUL CONSUMATORILOR ȘI CERERILE PRIVIND IMUNIZAREA

Prin înlăturarea barierelor din calea consumatorului sau a pacientului, furnizorii și instituțiile de îngrijire a sănătății pot îmbunătăți utilizarea vaccinului. Barierele financiare au fost, în mod tradițional, constrângeri importante, în special în rândul adulților neasigurați. Chiar și pentru cei asigurați, costurile personale asociate vaccinurilor noi, mai scumpe, adresate adulților (de exemplu, vaccinul herpes zoster) sunt un obstacol care trebuie depășit. După ce, în anul 1993, vaccinul gripal a fost inclus de Medicare pentru toți beneficiarii, gradul de acoperire în rândul persoanelor cu vârsta ≥ 65 de ani s-a dublat (de la circa 30% în 1989 până la > 60% în 1997; **fig. 4-3**). Alte strategii care îmbunătățesc accesul pacienților la vaccinare includ prelungirea programului de lucru (de exemplu, seara și în weekend) și planificarea unor astfel de acțiuni numai în clinicile specializate pentru vaccinare, caz în care este redus timpul prelungit de așteptare. Furnizarea de vaccinuri în afara centrelor de sănătate – „medical home" (de exemplu, prin clinici de medicină a muncii, universități și puncte de vânzare cu amănuntul) poate extinde accesul adulților care nu fac vizite medicale în mod frecvent. O proporție în creștere a adulților tineri sunt vaccinați în astfel de locuri.

Eforturile de promovare a sănătății care vizează creșterea cererii de imunizare sunt comune. În cazul unor vaccinuri mai noi pentru adolescenți și adulți companiile farmaceutice au folosit publicitatea adresată direct consumatorilor. Eforturile pentru creșterea cererii consumatorilor pentru vaccinuri nu au crescut ratele de imunizare, cu excepția implementării în combinație cu alte strategii, care vizează consolidarea practicilor furnizorului sau reducerea barierelor de consum. Atitudinile și convingerile privind vaccinarea pot limita considerabil cererea consumatorilor. Numeroși adulți privesc vaccinarea ca fiind importantă pentru copii, dar sunt mai puțin familiarizați cu vaccinările care vizează prevenirea bolilor la adulți. Mai multe tipuri de vaccinuri sunt recomandate adulților cu anumiți factori de risc medicali, dar autoidentificarea drept o persoană cu risc ridicat este relativ rară. Cercetarea comunicării sugerează că mulți adulți cu boli cronice pot

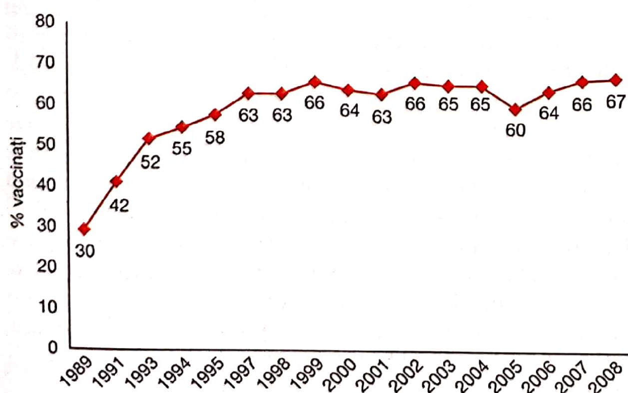


FIGURA 4-3
Gradul de acoperire a vaccinării împotriva gripei în rândul adulților ≥ 65 de ani, Statele Unite, 1989-2008. *(Conform http://www.cdc.gov/FLU/PROFESSIONALS/VACCINATION/pdf/NHIS89_08fluvaxtrendtab.pdf.)*

fi mai motivați să primească un vaccin mai degrabă din dorința de a-și proteja membrii familiei, decât de a reduce propriul risc. Ca urmare a riscului relativ scăzut de complicații grave, unele vaccinuri sunt recomandate în mod explicit, cu scopul de a reduce pericolul transmiterii către persoanele cu care vin în contact, care prezintă risc mai mare. De exemplu, în cazul părinților și a celor care îngrijesc nou-nou-născuți se recomandă vaccinarea împotriva gripei și a tusei convulsive.

STRATEGIILE PENTRU FURNIZORII DE SERVICII ȘI UNITĂȚLE MEDICALE

Recomandarea furnizorului

Furnizorii de servicii medicale pot avea o mare influență asupra pacienților cu privire la imunizare. O recomandare care provine de la un medic sau de la o asistentă medicală are mai multă greutate decât recomandările venite din partea societăților profesionale sau a celebrităților. Furnizorii ar trebui să fie bine informați cu privire la riscurile și beneficiile vaccinării, astfel încât aceștia să poată răspunde îngrijorărilor comune ale pacienților. CDC, Colegiul American al Medicilor și Academia Americană a Medicilor de Familie revizuiesc și actualizează anual calendarul de imunizare a adulților și, de asemenea, au elaborat materiale educaționale pentru a facilita discuțiile dintre furnizor și pacient referitoare la vaccinare (www.cdc.gov/vaccines).

Asistența tehnică a sistemului

Cabinetele medicale pot încorpora o varietate de metode pentru a se asigura că furnizorii oferă în mod constant imunizări specifice pacienților cu indicații pentru vaccinări distincte. Instrumentele pentru suportul decizional au fost încorporate în unele înregistrări medicale electronice, pentru a alerta furnizorului atunci când sunt indicate vaccinuri specifice. S-a discutat despre mementouri manuale sau automate, cât și privitor la ordinele de plată (a se vedea „Decizia privind persoanele care trebuie vaccinate", menționată mai devreme) și, în mod constant, s-a îmbunătățit gradul de acoperire a vaccinării atât în cabinete, cât și în unitățile spitalicești. Cele mai multe estimări ale clinicienilor privind performanțele proprii se abat de la evaluările obiective ale pacienților referitoare la gradul de acoperire prin imunizare; în practica pediatrică, evaluarea cantitativă și feedbackul au arătat o creștere semnificativă a performanței imunizării. Unele planuri de sănătate au instituit stimulente pentru furnizorii de servicii cu rate ridicate de acoperire a imunizării. Furnizorii de specialitate, incluzând medicii obstetricieni-ginecologi, ar putea fi singurii furnizori care deservesc pacienții cu risc ridicat, cu indicații pentru vaccinuri selectate (de exemplu, vaccinurile anti-HPV, antigripal sau pneumococic polizaharidic).

Cerințe privind imunizarea

Vaccinarea împotriva bolilor transmisibile selectate este necesară pentru frecventarea multor universități și colegii, precum și pentru serviciul în cadrul armatei Statelor Unite sau în anumite medii profesionale (de exemplu, de îngrijire

a copilului, de laborator, veterinar și de îngrijire a sănătății). Imunizările sunt recomandate și uneori sunt necesare pentru a călători în anumite țări (vezi Cap. 5).

Vaccinarea personalului de îngrijire a sănătății

O anumită arie de focalizare din cadrul serviciilor medicale o reprezintă vaccinarea personalului de îngrijire a sănătății, inclusiv a celor cu sau fără responsabilități directe în îngrijirea pacienților. Comisia mixtă (care acreditează organizațiile de sănătate), Comitetul Consultativ al CDC privind Practicile Medicale de Control al Infecțiilor (CDC's Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee) și ACIP recomandă vaccinarea împotriva gripei a tuturor membrilor personalului de îngrijire a sănătății; recomandările noi se concentrează pe documentația necesară privind refuzul furnizorilor care nu acceptă vaccinarea anuală antigripală. Anumite instituții și jurisdicții au adăugat dispoziții privind vaccinarea antigripală a personalului de îngrijire a sănătății și au extins cerințele anterioare legate de vaccinarea sau prezentarea unei dovezi a imunizării pentru hepatita B, rujeolă, parotidită epidemică, rubeolă și varicelă.

VACCINAREA ÎN UNITĂȚILE NONMEDICAL

Ratele de vaccinare din cabinetele medicale sunt cele mai ridicate în rândul copiilor mici și al adulților cu vârsta ≥ 65 ani. Persoanele din aceste grupe de vârstă fac mai multe vizite la cabinet și reprezintă categoria care, cel mai probabil, primește constant îngrijiri într-un centru de sănătate, comparativ cu copiii mai mari, adolescenții și adulții tineri. Vaccinarea în afara centrelor de sănătate poate extinde accesul celor ale căror vizite pentru servicii de sănătate sunt limitate și poate ușura povara unităților medicale aglomerate. În unele locuri, constrângerile financiare legate de cerințele de inventar și de depozitare au determinat furnizorii a stoca puține vaccinuri sau chiar deloc. În afara cabinetelor private și a spitalelor, vaccinarea poate avea loc, de asemenea, la sediile departamentul de sănătate, la locurile de muncă, în cadrul spațiilor de vânzare cu amănuntul (inclusiv farmacii și supermarketuri) și în școli sau colegii.

Atunci când vaccinurile sunt administrate în unități nonmedicale, rămâne important să fie urmate standardele practicii de imunizare. Consumatorilor ar trebui să li se furnizeze informații cu privire la modul de raportare a evenimentelor adverse (de exemplu, prin asigurarea unui VIS) și procedurile ar trebui să asigure ca documentația privind administrarea vaccinului să fie transmisă furnizorului de servicii medicale primare și registrului orășenesc sau statal de sănătate publică de imunizări. Documentația detaliată poate fi necesară în vederea angajării, a frecventării școlii și pentru a călători. Arhivele de sănătate personalizate pot ajuta consumatorii să-și țină evidența vaccinărilor și unele clinici de medicina muncii au integrat rapoarte automate referitoare la imunizare care ajută angajații să fie la zi cu vaccinurile recomandate.

MONITORIZAREA PERFORMANȚEI

Urmărirea nivelului de acoperire a imunizării la nivel național, statal, de instituție și de cabinet poate genera feedback pentru practicieni și pentru proiecte, facilitând îmbunătățirea calității. Setul de Informații și Date privind Eficacitatea Medicală (HEDIS – Healthcare Effectiveness Data and Information Set) legate de imunizarea adulților facilitează compararea planurilor de sănătate. Studiul CDC privind imunizarea națională (National Immunization Survey) și studiul consultativ național de sănătate (National Health Interview Survey) furnizează informații selectate cu privire la acoperirea imunizării în rândul adulților și urmăresc progresul în vederea îndeplinirii obiectivelor „Healthy People 2020" pentru acoperirea persoanelor cu vârsta ≥ 65 ani, precum și a adulților tineri cu afecțiuni care cresc riscul. Ratele de acoperire cu vaccin antigripal și pneumococic au fost mai mari în rândul persoanelor cu vârsta ≥ 65 ani (60-70%) decât în rândul celor cu risc înalt de 18 până la 64 de ani. Cifrele referitoare la acoperirea imunizării, specifică fiecărui stat, cu vaccinuri pneumococic polizaharidic și gripal (așa cum este stabilită prin intermediul Sistemului de Supraveghere a Factorilor de Risc Comportamentali al CDC – Behavioral Risk Factor Surveillance System) dezvăluie o variație geografică substanțială. Există discrepanțe persistente între ratele de acoperire a imunizării la adulții albi și la cei aparținând minorităților rasiale și etnice. În contrast, diferențele rasiale și economice privind imunizarea copiilor mici s-au redus substanțial în ultimul deceniu. O mare parte din acest progres este atribuită Programului de vaccinare pentru copii, care, din anul 1994, a permis copiilor neasigurați să primească vaccinuri gratuite. Aproximativ 70% dintre copiii afro-americani și hispanici sunt eligibili pentru acest program.

TENDINȚE VIITOARE

Cu toate că cele mai multe vaccinuri s-au dezvoltat în secolul XX, vizând bolile infecțioase acute comune ale copilăriei, vaccinurile mai recent dezvoltate previn stările cronice prevalente în rândul adulților. Vaccinul împotriva hepatitei B previne această afecțiune asociată cirozei și carcinomului hepatocelular, vaccinul antizosterian previne zona zoster și nevralgia postherpetică și vaccinul HPV previne anumite tipuri de cancer de col uterin, precum și verucile genitale și cancerele ano-genitale. Noi obiective ale dezvoltării vaccinurilor și ale cercetării ar putea extinde în continuare definiția bolii prevenite prin vaccinare. Există cercetări în derulare privind vaccinurile pentru prevenirea diabetului insulino-dependent, a dependenței de nicotină și a bolii Alzheimer. Strategiile de extindere pentru dezvoltarea vaccinurilor încorporează abordări moleculare, precum ADN-ul, vectorul și vaccinurile peptidice. Noile tehnologii, cum ar fi utilizarea administrării transdermice și pe alte căi ce exclud injectarea, sunt aplicate în vaccinare.

CAPITOLUL 5

RECOMANDĂRI MEDICALE PENTRU CĂLĂTORIILE INTERNAȚIONALE

Jay S. Keystone ■ **Phyllis E. Kozarsky**

Conform Organizației Mondiale a Turismului, sosirile internaționale în scop turistic au crescut exponențial, de la 25 de milioane de persoane, în anul 1950, la peste 900 de milioane, în anul 2008. Nu doar că sunt mai mulți oameni care călătoresc; turiștii caută destinații mai exotice și îndepărtate. Călătoriile din regiunile industrializate către cele în curs de dezvoltare au crescut, cu destinații emergente către Asia și Pacific, Africa și Orientul Mijlociu. **Figura 5-1** rezumă incidența lunară a problemelor de sănătate din timpul călătoriilor în țările în curs de dezvoltare. Studiile arată că 50-75% dintre cei care călătoresc pe termen scurt în zonele tropicale sau subtropicale raportează unele tulburări

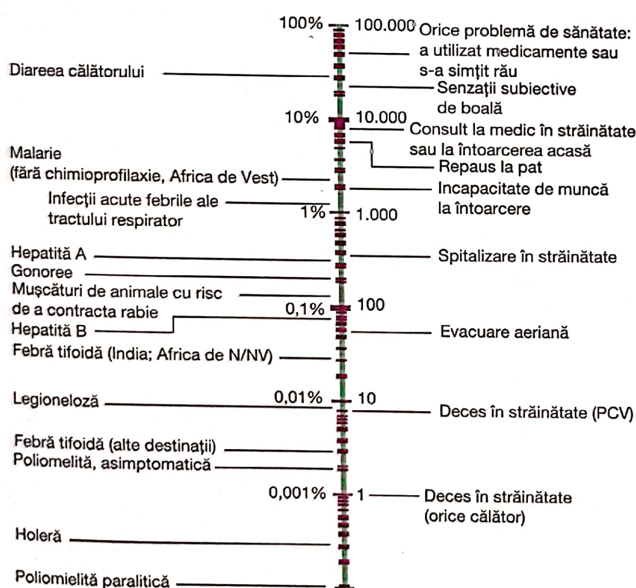


FIGURA 5-1
Rata incidenței lunare a problemelor de sănătate pe timpul șederii în țările în curs de dezvoltare. PCV, Voluntar Peace Corps. *(Conform R Steffen, HO Lobel: Epidemiologic basis for the practice of travel medicine – Bazele epidemiologiei în practica medicinei călătoriilor – J Wilderness Med 05:56, 1994. Retipărit cu permisiunea Chapman și Hall, New York.)*

de sănătate. Cele mai multe dintre aceste probleme medicale sunt minore: doar 5% necesită îngrijire medicală și <1% necesită spitalizare. Cu toate că agenții infecțioși contribuie în mod substanțial la morbiditatea în rândul călătorilor, acești patogeni reprezintă doar aproximativ 1% din cauza deceselor populației menționate. Bolile cardiovasculare și leziunile sunt cele mai frecvente cauze de deces în rândul călătorilor din Statele Unite, reprezentând 49%, respectiv 22% dintre decese. Ratele de deces specifice vârstei din cauza bolilor cardiovasculare sunt similare printre turiști și cei care nu călătoresc. În schimb, ratele decesului ca urmare a leziunilor (cauzațe de accidente rutiere și aviatice sau prin înec) sunt de câteva ori mai mari în rândul călătorilor. În cazul în care este exclusă mortalitatea din cauza bolilor cardiovasculare și a bolilor preexistente, accidentele auto reprezintă >40% dintre decesele rămase.

SFATURI GENERALE

Recomandările de menținere a sănătății se bazează nu numai pe destinația călătorului, ci și pe evaluarea riscului, care este determinat de variabile, cum ar fi starea de sănătate, itinerariul specific, scopul călătoriei, sezonul și stilul de viață din timpul călătoriei. Informațiile detaliate privind riscurile și recomandările specifice fiecărei țări pot fi obținute din publicația Centrului pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) privind Informațiile de Sănătate pentru Călătoriile Internaționale (accesibilă pe: pe wwwnc.cdc.gov/travel/).

Capacitatea de a călători este un subiect de preocupare tot mai mare, având în vedere creșterea numărului de persoane în vârstă și cu boli cronice care călătoresc către destinații exotice (a se vedea secțiunea „Călătorii și destinații speciale", abordată mai târziu). Din moment ce majoritatea aeronavelor comerciale sunt presurizate până la o valoare echivalentă înălțimii de 2.500 m (8.000 ft) deasupra nivelului mării (care corespunde unei PaO_2 de ~55 mmHg), persoanele cu probleme cardio-pulmonare grave sau cu anemie ar trebui să fie evaluate înainte de călătorie. În plus, în timpul zborului, cei care au avut recent o intervenție chirurgicală, un infarct miocardic, un accident vascular cerebral sau o tromboză venoasă profundă pot avea un risc crescut de evenimente adverse. Un

rezumat al recomandărilor actuale cu privire la aptitudinea de a zbura a fost publicat de Comitetul Medical de Transport Aerian al Asociației de Medicină Aerospațială – Aerospace Medical Association Air Transport Medicine Committee (www.asma.org/publications/). Înainte de călătorie, în cazul oricărei persoane, se poate recomanda o evaluare a stării de sănătate, luând în considerare în special activitățile recreative riscante, cum ar fi alpinismul și scufundările.

IMUNIZĂRILE NECESARE ÎN VEDEREA CĂLĂTORIEI

Imunizările pentru călătorie se încadrează în trei mari categorii: *de rutină* (rapelurile necesare din perioada copilăriei/ale adultului indiferent de natura deplasării), *necesare* (imunizările care sunt impuse prin reglementări internaționale pentru intrarea în anumite zone sau pentru punctele de trecere a frontierei) și *recomandate* (imunizările dezirabile ca urmare a riscurilor legate de călătorie). Vaccinurile necesare și recomandate administrate în mod obișnuit călătorilor sunt enumerate în **tabelul 5-1**.

Imunizarea de rutină

Difteria, tetanosul și poliomielita

Difteria (Cap. 42) continuă să fie o problemă la nivel mondial. În țările în care s-au redus programele de vaccinare publică au apărut focare extinse. Studiile serologice arată că antitoxina tetanică (Cap. 44) lipsește în cazul a numeroși nord-americani, în special al femeilor cu vârsta peste 50 de ani. În cazul călătoriei internaționale, riscul de a contracta poliomielita (Cap. 97) este extrem de scăzut și tipul sălbatic de virus poliomielitic a fost eradicat din emisfera vestică și din Europa. În orice caz, studiile efectuate în Statele Unite sugerează că 12% dintre călătorii adulți sunt neprotejați împotriva a cel puțin unui serogrup de virus polio. Călătoriile în străinătate oferă o oportunitate ideală de actualizare a acestei imunizări. Odată cu creșterea recentă a incidenței tusei convulsive în rândul adulților, la momentul actual, acestora le este recomandată combinația difte-ro-tetano-pertussis acelular (Tdap/DTPa) ca un înlocuitor al rapelului pentru Td, doar o singură dată, la 10 ani.

Rujeola

Pojarul (rujeola) continuă să fie o cauză majoră a morbidității și a mortalității în cadrul lumii în curs de dezvoltare (Cap. 98). Numeroase focare de rujeolă din Statele Unite au fost legate de cazuri de import. Grupul cu cel mai mare risc este format din persoanele născute după anul 1956 și vaccinate înainte de 1980, în cazul cărora multe dintre vaccinările primare au eșuat.

Gripa

Gripa, posibil cea mai frecventă infecție a călătorilor care poate fi prevenită prin vaccinare, este întâlnită la tropice pe tot parcursul anului, iar în emisfera sudică, în timpul lunilor de vară (corespunzătoare lunilor de iarnă din emisfera

TABELUL 5-1

VACCINURILE ADMINISTRATE ÎN MOD OBIȘNUIT ÎN CĂLĂTORII

VACCINURI	SERII PRIMARE	INTERVALUL RAPELURILOR
Oral, viu, împotriva holerei (CDV 103 – HgR)	O doză	6 luni
Împotriva hepatitei A (Havrix) imunoenzimatică U/mL	2 doze, la interval de 6-12 luni, IM	Nu necesită
Împotriva hepatitei A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 doze, la interval de 6-12 luni, IM	Nu necesită
Combinat, împotriva hepatitei A/B (Twinrix)	3 doze, la 0, 1 și 6-12 luni sau la 0, 7 și 21 de zile, plus un rapel la un an, IM	Nu necesită, cu *excepția* rapelului de la 12 luni (o singură dată, pentru o schemă rapidă)
Împotriva hepatitei B (Engerix B); schemă rapidă de imunizare	3 doze, la 0, 1 și 2 luni sau la 0, 7 și 21 de zile, plus un rapel la un an, IM	La 12 luni, o singură dată
Împotriva hepatitei B (Engerix B sau Recombivax); schemă standard de imunizare	3 doze, la 0, 1 și 6 luni, IM	Nu necesită
Imunoglobulină (pentru prevenirea hepatitei A)	O doză IM	La intervale de 3-5 luni, în funcție de doza inițială
Împotriva encefalitei japoneze (JE-VAX)	3 doze, la interval de o săptămână, SC	La 12-18 luni (primul rapel), ulterior la 4 ani
Împotriva encefalitei japoneze (Ixiaro)	2 doze, la interval de o lună, SC	Schema rapelului optim nu a fost încă determinată
Antimeningococic, tetravalent [Menimmune (polizaharidic), Menactra, Menveo (conjugat)]	O doză SC	Peste 3 ani (schema rapelului optim nu a fost încă determinată)
Împotriva rabiei (HDCV), vaccin antirabic absorbit (RVA) sau vaccin cu celule de embrioni de pui purificați	3 doze, la 0, 7 și 21 sau 28 de zile, IM	Nu necesită, exceptând cazurile de expunere
Antitific Ty21a, vaccin oral viu atenuat (Vivotif)	O capsulă din două în două zile x 4 doze	La 5 ani
Antitific Vi capsular polizaharidic, injectabil (Typhim Vi)	O doză IM	La 2 ani
Împotriva febrei galbene	O doză SC	La 10 ani

nordică). Un studiu prospectiv a arătat că 1% dintre călătorii din Asia de Sud-Est, pe lună de ședere, au prezentat episoade de gripă. Vaccinarea trebuie să fie luată în considerare pentru toți călătorii în aceste regiuni, în special pentru cei în vârstă sau bolnavi cronici. Gripa legată de călătorie continuă să apară în timpul lunilor de vară, în Alaska și teritoriile de nord-vest ale Canadei, în rândul pasagerilor și al personalului vapoarelor de croazieră (Cap. 92). Viteza de răspândire la nivel mondial a virusului pandemic H1N1 ilustrează încă o dată de ce imunizarea antigripală este atât de importantă pentru călători.

Infecția pneumococică

Fără legătură cu călătoriile, vaccinul antipneumococic trebuie administrat în mod curent persoanelor în vârstă și persoanelor cu risc crescut de infecții grave, inclusiv celor cu afecțiuni cronice cardiace, pulmonare și renale și celor care au fost splenectomizați sau suferă de siclemie (Cap. 37).

Imunizările obligatorii

Febra galbenă

Ca o condiție la intrarea sau la trecerea prin țările din Africa sub-sahariană și America de Sud ecuatorială, unde boala are un caracter endemic sau epidemic, sau pentru a intra în țările în care există riscul ca infecția să fi fost introdusă, poate fi necesară dovada privind vaccinarea împotriva febrei galbene (Cap. 102). Acest vaccin este administrat numai de centrele de stat autorizate și administrarea acestuia trebuie să fie documentat printr-un certificat oficial internațional de vaccinare. Un registru al clinicilor din SUA care furnizează vaccinul este disponibil pe site-ul CDC (wwwnc.cdc.gov/travel/). Datele recente sugerează că mai puțin de 50% dintre călătorii care pătrund în zonele endemice de febră galbenă sunt imunizați. Evenimentele adverse severe asociate acestui vaccin au crescut recent în incidență. În urma administrării unei prime doze vaccinale, persoanele pot prezenta un sindrom caracterizat ca de tip neurotrop (un caz la 125.000 de doze) sau ca tip viscerotrop (un caz la 250.000 de doze; printre persoanele cu vârsta între 60 și 69 ani, un caz la 100.000 de doze; iar printre persoanele ≥70 ani, un caz la 40.000 de doze). Imunosupresia și boala timică cresc riscul acestor evenimente adverse (www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-yf.pdf).

Meningita meningococică

Pentru intrarea în Arabia Saudită în timpul Hajj, este necesară protecția împotriva meningitei (folosind unul dintre vaccinurile tetravalente) (Cap. 48).

Gripa

Pentru intrarea în Arabia Saudită, în timpul Hajj, în anul 2009 au fost necesare ambele vaccinuri H1N1, sezonier și pandemic (acesta din urmă, în cazul în care era disponibil).

Imunizările recomandate

Hepatita A și B

Hepatita A (Cap. 95) este una dintre cele mai frecvente infecții ale ale călătorilor ce poate fi prevenită prin vaccinare. Riscul este de șase ori mai mare pentru călătorii care se abat de la traseele turistice obișnuite. Rata de mortalitate a hepatitei A crește odată cu vârsta, ajungând la aproape 3% dintre persoanele de peste 50 de ani. Toate cele patru vaccinuri împotriva hepatitei A disponibile în prezent în America de Nord (două în Statele Unite) sunt interschimbabile și au o rată de eficacitate >95%.

Cei angajați pe durată lungă în zone îndepărtate par să prezinte un risc considerabil pentru infecția cu virusul hepatitei B (Cap. 95). Recomandarea ca înainte de plecare toți călătorii să fie imunizați împotriva hepatitei B este susținută de două studii care arată că că la 17% dintre călătorii evaluați care au primit asistență medicală în străinătate, li s-a administrat și un tip de tratament injectabil; potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, în țările în curs de dezvoltare, în cazul a 75% din totalul injecțiilor efectuate este utilizat echipament nesteril. În Statele Unite a fost aprobată o schemă accelerată de vaccinare, de 3 săptămâni, cu un vaccin combinat împotriva virusurilor hepatitice A și B. Practic toți călătorii care au ca destinație țările mai puțin dezvoltate ar trebui să fie imunizați împotriva hepatitei A și B.

Febra tifoidă

Rata de atac a febrei tifoide (Cap. 58) este de un caz la 30.000 de călători, pe lună de călătorie, în țările în curs de dezvoltare. În orice caz, ratele de atac în India, Senegal și Africa de Nord sunt de zece ori mai mari și sunt extrem de ridicate în rândul călătorilor către destinații relativ îndepărtate și printre VFR (imigranții și familiile acestora care se întorc în țările lor de origine pentru a-și vizita prietenii sau rudele – Visiting Friends and Relatives). Între anii 1999 și 2006, în Statele Unite, 66% dintre cazurile importate au implicat acest din urmă grup. Ambele vaccinuri disponibile – unul oral (viu) și celălalt injectabil (polizaharidic) – au o rată a eficacității de ~70%. În unele țări este disponibil un vaccin combinat antihepatita A/antifebră tifoidă.

Meningita meningococică

Deși riscul bolii meningococice în rândul călătorilor nu a fost cuantificat, probabil este mai mare în rândul călătorilor care trăiesc cu populațiile indigene sărace, în condiții de supraaglomerare (Cap. 48). Datorită capacității sale îmbunătățite de a preveni transportul nazal (în comparație cu vaccinul polizaharidic mai vechi), pentru imunizarea persoanelor care călătoresc în Africa sub-sahariană în timpul sezonului uscat sau în zone ale lumii unde există epidemii, varianta selectată o reprezintă un vaccin tetravalent conjugat. Vaccinul, care protejează împotriva serogrupurilor A, C, Y și W-135, are o rată de eficacitate >90%.

Encefalita japoneză

Riscul encefalitei japoneze (Cap. 102), o infecție transmisă de țânțari în zonele rurale din Asia și Asia de Sud-Est, este de ~ un caz la 5.000 de călători pe lună de ședere într-o zonă endemică. Cele mai multe infecții simptomatice din rândul locuitorilor din SUA implică personalul militar sau familiile acestora. Rata eficacității vaccinului este de >90%. Vaccinul este recomandat persoanelor care locuiesc peste o lună în zonele endemice rurale sau pentru perioade mai scurte, în cazul în care activitățile lor (de exemplu, camping, ciclism, drumeții) din aceste zone cresc riscul expunerii. La momentul actual, în Statele Unite este disponibil un nou vaccin cultivat pe linii celulare Vero.

Holera

Riscul contractării holerei (Cap. 61) este extrem de scăzut, cu ~ un caz la 500.000 de călătorii în zonele endemice. Vaccinul antiholeric, care nu mai este disponibil în

Statele Unite, a fost rareori recomandat, dar a fost considerat de ajutor și util pentru îngrijirea sănătății lucrătorilor din taberele de refugiați sau din zonele afectate de catastrofe/afectate de război. Un vaccin oral împotriva holerei, mai eficient, este disponibil în alte țări.

Rabia

Animalele domestice, în primul rând câinii, sunt principalele surse de transmitere a rabiei din țările în curs de dezvoltare (Cap. 101). Mai multe studii au arătat că riscul de rabie pe care îl constituie o mușcătură de câine, dintr-o zonă endemică, se traduce în 1-3,6 cazuri la 1.000 de călători pe lună de ședere. Țările unde rabia canină este extrem de endemică includ Mexic, Filipine, Sri Lanka, India, Thailanda și Vietnam. Cele trei vaccinuri disponibile în Statele Unite oferă protecție >90%. Vaccinarea antirabică este recomandată călătorilor cu perioade lungi de ședere, în special copiilor și persoanelor care pot fi expuse profesional la rabie în zonele endemice; cu toate acestea, într-un studiu extins, aproape 50% dintre expunerile potențiale au avut loc în prima lună de călătorie. Chiar și după primirea, anterioară expunerii, a unei serii vaccinale antirabice, după expunere sunt necesare încă două doze. Călătorii care au primit o serie anterioară expunerii, în cazul în care sunt expuși bolii, nu necesită imunoglobulină antirabică (care adesea este disponibilă în țările în curs de dezvoltare).

PREVENIREA MALARIEI ȘI A ALTOR BOLI TRANSMISE DE INSECTE

Se estimează că mai mult de 30.000 de călători americani și europeni dezvoltă în fiecare an malarie (Cap. 119). Riscul cel mai mare pentru călători este prezent în Oceania și în Africa sub-sahariană (estimat la 1:5, respectiv la 1:50 pe lună de ședere în rândul persoanelor care nu utilizează chimioprofilaxia); intermediar, în zonele de malarie ale subcontinentului indian și în Asia de Sud-Est (1:250 – 1:1.000 pe lună); și scăzut, în America de Sud și Centrală (1:2.500 – 1:10.000 pe lună). Din peste 1.000 de cazuri de malarie raportate anual în Statele Unite, 90% dintre cele cauzate de *Plasmodium falciparum* apar în cazul călătorilor care se întorc sau imigrează din Africa și Oceania. VFR prezintă cel mai mare risc de a dobândi malarie. Odată cu creșterea la nivel mondial a malariei falciparum multirezistente la clorochină și alte preparate, deciziile cu privire la chimioprofilaxie au devenit mai dificile. În plus, răspândirea malariei cauzate de tulpini de *Plasmodium vivax* rezistente la primachină și clorochină a adăugat elemente noi la complexitatea tratamentului, la fel ca și recent descrisa „malarie a maimuței" la oameni, care este cauzată de *P. knowlesi*. Rata mortalității cazurilor de malarie falciparum din Statele Unite este de 4%; cu toate acestea *doar în cazul unei treimi dintre pacienții care decedează, este luat în considerare diagnosticul de malarie înainte de moarte.*

Un număr de studii indică faptul că mai puțin de 50% dintre călători aderă la recomandările de bază privind prevenirea malariei. Elementele-cheie pentru prevenirea malariei includ atât măsuri de protecție cu caracter personal împotriva înțepăturilor de țânțar (mai ales între amurg și zori), cât și chimioprofilaxia malariei. Măsurile anterioare includ utilizarea de produse repelente pentru insecte care conțin DEET (N,N-dietil-meta-toluamidă), de baldachine și de articole de îmbrăcăminte impregnate cu permetrin, de dormitoare protejate (ecranate) și de îmbrăcăminte de protecție. Astfel, în regiunile în care sunt transmise infecții precum malaria, sunt recomandate produsele DEET (25-50%), chiar și pentru copii și nou-născuți. Studiile sugerează că DEET în concentrații mai mari de ~50% nu oferă o creștere semnificativă a timpului de protecție împotriva țânțarilor. De asemenea, CDC recomandă picaridin (icaridin), ulei de eucalipt citronat (PMD, para-mentan-3,8-diol) și IR3535 (etil-butil-acetil-aminopropionat). În general, concentrațiile mai mari de ingredient activ asigură o durată mai lungă de protecție, indiferent care este acesta. Similar, măsurile de protecție personală ajută la prevenirea altor boli cu transmitere prin insecte, cum ar fi febra dengue (Cap. 102). De-a lungul ultimului deceniu, incidența bolii dengue a crescut, în special în regiunea Caraibelor, în America Latină și în Asia de Sud-Est. Atât virusurile dengue, cât și Chikungunya sunt transmise de un țânțar urban de locuință, care înțeapă în special în zori și în amurg.

Tabelul 5-2 enumeră selecția medicamentelor recomandate în prezent pentru profilaxia malariei, în funcție de destinație.

PREVENIREA AFECȚIUNILOR GASTROINTESTINALE

Diareea, principala cauză de îmbolnăvire în călătorii (Cap. 26), este de obicei o stare de scurtă durată, autolimitată; cu toate acestea, 40% dintre persoanele afectate sunt nevoite să-și modifice activitățile programate, iar alte 20% sunt reținute la pat. Cel mai important factor determinant al riscului

TABELUL 5-2
SCHEMELE TERAPEUTICE CHIMIOSUPRESIVE ÎMPOTRIVA MALARIEI, CONFORM ZONEI GEOGRAFICE[a]

ARIA GEOGRAFICĂ	MEDICAMENTUL SELECTAT	ALTERNATIVE
America Centrală (zona de nord a statului Panama), Irak, Turcia, zona de est a Argentinei și Paraguay	Clorochină	Atovaquone-proguanil[b] Doxiciclină Mefloquine Primaquine (cu excepția Hondurasului)
America de Sud, incluzând Haiti, Republica Dominicană și Panama, excluzând zona de nord a Argentinei sau Paraguay; Asia, cu includerea Asiei de Sud-Est; Africa și Oceania	Doxiciclină Atovaquone-proguanil Mefloquine	
Zona de graniță a Thailandei cu Myanmar și Cambogia și zona centrală a Vietnamului	Atovaquone-proguanil Doxiciclină	

[a] Vezi Informațiile de sănătate pentru călătoriile internaționale ale CDC.
[b] Malarone.
Notă: Vezi și Cap. 119.

îl reprezintă destinația. Ratele incidenței, la 2 săptămâni de ședere, au fost raportate ca fiind de 8% în țările industrializate și de aproximativ 55% în unele părți din Africa, America Centrală și de Sud și Asia de Sud-Est. Sugarii și adulții tineri prezintă un risc deosebit de ridicat. Comentarii recente au sugerat că există puține corelații între imprudențele dietetice și apariția diareei călătorului. Studiile anterioare efectuate pe studenții din SUA aflați în Mexic au arătat că luarea mesei în restaurante și cafenele sau consumul de alimente de la vânzătorii stradali a fost asociat cu un risc crescut.

Etiologie

(Vezi și tabelul 26-3) Cei mai frecvent identificați agenți patogeni care cauzează diareea călătorului sunt *Escherichia coli* toxigenică și *E. coli* enteroagregativă (Cap. 54), cu toate că în unele părți ale lumii (în special în nordul Africii și în Asia de Sud-Est) infecțiile cu *Campylobacter* (Cap. 60) par să predomine. Alte microorganisme comune cauzale includ *Salmonella* (Cap. 58), *Shigella* (Cap. 59), rotavirusul (Cap. 94) și norovirusul (Cap. 94). Acest din urmă virus a provocat numeroase focare pe navele de croazieră. Cu excepția giardiozei (Cap. 125), infestațiile parazitare sunt cauze mai puțin frecvente ale diareei călătorului. O problemă tot mai accentuată pentru călători o reprezintă dezvoltarea rezistenței la antibiotice în rândul multor agenți patogeni. Exemplele includ tulpinile de *Campylobacter* rezistente la chinolone și tulpinile de *E. coli*, *Shigella* și *Salmonella* rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol.

Precauții

Precauțiile privind produsele alimentare generale și apa includ consumul de alimente foarte fierbinți, evitarea alimentelor crude, gătite insuficient sau vândute de vânzătorii stradali, și consumul doar al băuturilor fierte sau îmbuteliate comercial, în special al celor care sunt carbonatate. Prepararea termică distruge microorganismele care provoacă diaree, în timp ce refrigerarea nu face acest lucru; de aceea, trebuie evitate cuburile de gheață preparate din apă nepurificată. În ciuda acestor recomandări, literatura de specialitate a furnizat informații privind repetatele imprudențe dietetice a 98% dintre călători în primele 72 de ore după sosirea la destinație. Maxima „fierbe, gătește, decojește sau uită!“ este ușor de reținut, dar pare dificil de urmat.

Automedicația

(Vezi și Tabelul 26-5) Deoarece, în pofida precauțiilor riguroase privind alimentele și apa, diareea călătorului apare adesea, turiștii ar trebui să aibă asupra lor medicamente pentru autotratament. În formele de diaree moderată până la severă, un antibiotic este util în reducerea frecvenței peristaltismului intestinal și a duratei bolii. Tratamentul standard constă într-o cură de 3 zile cu chinolone, administrate de două ori pe zi (sau, în cazul unor variante noi, o dată pe zi). În orice caz, studiile au arătat că o singură doză dublă de chinolone poate fi la fel de eficientă. Pentru diareea dobândită în țări precum Thailanda, situație în care >90% dintre infecțiile cu *Campylobacter* sunt rezistente la chinolone, azitromicina poate fi o alternativă mai bună. Rifaximina, un derivat al rifampicinei cu absorbție scăzută, este foarte eficientă împotriva bacteriilor patogene neinvazive, cum ar fi formele de *Escherichia coli* toxigenice și enteroagregative. Abordarea actuală de autotratament al diareei călătorului prevede ca turistul să aibă asupra sa minimum trei doze zilnice unice dintr-un antibiotic și să utilizeze atâtea doze câte sunt necesare pentru a remite boala. În cazul în care diareea nu este însoțită nici de febră mare, nici de sânge în scaun, în asociere cu antibioticul trebuie administrat loperamid; studiile au arătat că această combinație este mai eficientă ca monoterapia cu un antibiotic.

Profilaxia

Profilaxia diareei călătorului cu subsalicilat de bismut este utilizată pe scară largă, dar eficiența este doar de ~60%. Pentru anumite persoane (de exemplu, sportivi, persoane cu antecedente repetate de diareea călătorului și persoane cu boli cronice), administrarea în timpul deplasării cu durata sub o lună a unei doze zilnice unice de chinolonă, azitromicină sau rifaximină are o eficacitate în prevenirea diareei călătorului de 75-90%. Probioticele utilizate ca tratament profilactic au fost eficace doar în proporție de ~20%. În Europa și în Canada s-a demonstrat că o subunitate de vaccin oral împotriva holerei, care oferă o apărare încrucișată împotriva *E. coli* enterotoxigenică, asigură o protecție de 30-50% împotriva diareei călătorului.

Boala după întoarcere

Deși extrem de frecventă, diareea acută a călătorului este de obicei autolimitată sau cedează la terapia cu antibiotice. Problemele intestinale persistente după întoarcerea acasă din călătorie au o etiologie mai puțin bine definită și pot necesita asistență medicală din partea unui specialist. Agenții infecțioși (de exemplu, *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*) par a fi responsabili doar pentru un procent mic de cazuri cu simptome intestinale persistente. De departe cele mai frecvente cauze de diaree persistentă după călătorie sunt sechelele postinfecțioase, precum intoleranța la lactoză sau sindromul de colon iritabil. O meta-analiză a arătat că sindromul de intestin iritabil postinfecțios, cu durată de luni sau ani, poate să apară în peste 4-13% dintre cazuri. Atunci când nu poate fi identificată nicio etiologie infecțioasă, încercarea unui tratament cu metronidazol, pentru o presupusă giardioză, o dietă strictă fără lactoză 7 zile sau o schemă de tratament de câteva săptămâni cu doze mari de mucilloid hidrofil (plus un laxativ osmotic, cum ar fi lactuloza sau PEG 3350, pentru persoanele cu diaree și constipație alternative) ameliorează simptomele multor pacienți.

PREVENIREA ALTOR PROBLEME LEGATE DE CĂLĂTORIE

Călătorii sunt expuși unui risc ridicat față de *bolile cu transmitere sexuală* (Cap. 30). Studiile au arătat că un număr mare de turiști practică sexul ocazional și există în mod constant o reticență de a folosi prezervativele. Un număr tot mai mare dintre călători sunt diagnosticați cu *schistosomiază* (Cap. 129). Aceștia ar trebui să fie avertizați să evite în unele părți din nord-estul Americii de Sud, Caraibe, Africa și Asia de Sud scăldatul, înotul sau trecerea prin vaduri în lacurile cu apă dulce, curgerile de apă sau râuri. Prevenirea *leziunilor asociate călătoriilor* depinde în mare măsură de precauțiile de bun-simț. Nu este recomandată călătoria cu motociclete (în special fără căști de protecție) și în vehiculele publice supraaglomerate; în țările în curs de dezvoltare,

persoanele nu ar trebui să călătorească pe drumuri în zonele rurale după lăsarea întunericului. În plus față de asocierea sa cu producerea accidentelor de autovehicule, consumul excesiv de alcool a reprezentat o cauză semnificativă în producerea înecului, a atacurilor fizice și a leziunilor. Călătorii sunt avertizați să evite mersul pe jos cu picioarele goale, din cauza riscului de infecție cu *Ankilostoma duodenale* (hookworm) și cu *Strongyloides* (Cap. 127) și a înțepăturilor de insecte (Cap. 131).

TRUSA MEDICALĂ A CĂLĂTORULUI

Organizarea unei truse medicale a călătorului este recomandată insistent. Conținutul poate varia foarte mult, în funcție de itinerariu, durata șederii, modul de a călători și facilitățile medicale locale. În timp ce în străinătate sunt disponibile multe medicamente (de multe ori eliberate fără rețetă), instrucțiunile de utilizare ale acestora pot fi inexistente, într-o limbă străină sau produsul poate fi învechit sau contrafăcut. De exemplu, un studiu multinațional efectuat în Asia de Sud-Est a arătat că în medie 53% (interval, 21-92%) dintre produsele antimalarice erau falsificate sau conțineau cantități insuficiente de substanță activă. Pe termen scurt, turistul ar trebui să ia în considerare să includă în trusa medicală un analgezic; un agent antidiareic și un antibiotic, pentru autotratamentul diareei călătorului; antihistaminice; un laxativ; săruri de rehidratare orală; o cremă pentru protecție solară cu un factor de protecție a pielii de cel puțin 30; un repelent pentru piele care conține DEET sau un produs echivalent împotriva insectelor; un insecticid pentru îmbrăcăminte (permetrin); și, dacă este necesar, un medicament împotriva malariei. În plus față de aceste medicamente, turistul care are o ședere de lungă durată ar putea adăuga un antibiotic cu spectru larg, de uz general (levofloxacin sau azitromicină), un unguent antibacterian pentru ochi și piele și o cremă antifungică, pentru aplicații locale. Indiferent de durata călătoriei, trusa de prim ajutor ar trebui să conțină obiecte precum foarfece, o pensetă și bandaje. O abordare practică de autotratament al infecțiilor călătorului cu ședere îndelungată, care are asupra sa antibiotice cu administrare zilnică unică (de exemplu, levofloxacin), este de a utiliza 3 tablete pentru infecțiile situate „sub talie" (ale intestinului și ale vezicii urinare) și 6 tablete pentru infecțiile situate „mai sus de talie" (infecțiile pielii și cele respiratorii).

CĂLĂTORIA PERSOANELOR CU PROBLEME SPECIALE

SARCINA ȘI CĂLĂTORIA

Antecedentele medicale ale unei femei și itinerariul, calitatea îngrijirilor medicale la locurile de destinație și gradul ei de flexibilitate determină dacă este înțeleaptă călătoria în timpul sarcinii. Conform Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie, cel mai sigur interval al sarcinii în care poate să călătorească este între 18 și 24 de săptămâni, atunci când există cel mai mic pericol de avort spontan sau de naștere prematură. Unii obstetricieni preferă ca după a 28-a săptămână de sarcină femeile să rămână în limita câtorva sute de kilometri față de domiciliu, în cazul în care apar probleme. Cu toate acestea, în general, femeile fără probleme de sănătate pot fi informate că deplasarea este admisibilă.

Contraindicațiile relative ale călătoriilor internaționale în timpul sarcinii includ antecedente legate de un de avort spontan, naștere prematură, col uterin incompetent sau toxemie. De asemenea, problemele medicale generale, precum diabetul zaharat, insuficiența cardiacă, anemia severă sau antecedentele de boală tromboembolică ar trebui să determine femeia însărcinată să-și amâne călătoriile. În cele din urmă, regiunile în care femeia gravidă și fătul pot fi expuși unui risc excesiv (de exemplu, cele de la altitudini mari, acelea în care este necesară administrarea de vaccinuri cu virus viu și cele în care malaria multirezistentă este endemică) nu sunt destinații ideale în timpul niciunui trimestru de sarcină.

Malaria

Malaria în timpul sarcinii implică un risc semnificativ de morbiditate și de deces. Nivelurile parazitemiei sunt cele mai mari și eșecul de a elimina paraziții după tratament este cel mai frecvent în rândul femeilor aflate la prima lor sarcină. Mai ales în timpul sarcinii, sunt posibile afecțiuni severe, cu complicații cum ar fi malaria cerebrală, hemoliza masivă și insuficiența renală. Consecințele fetale includ avortul spontan, nașterea unui copil mort, nașterea prematură și infecțiile congenitale.

Infecțiile enterice

Gravidele aflate în călătorie trebuie să fie extrem de precaute în ceea ce privește hrana și aportul de lichide. Deshidratarea cauzată de diareea călătorului poate determina un flux inadecvat de sânge placentar. Infecții precum toxoplasmoza, hepatita E și listerioza pot avea, de asemenea, consecințe grave în timpul sarcinii.

Pilonul principal al tratamentului pentru diareea călătorului îl reprezintă rehidratarea. Dacă este necesar, poate fi utilizat loperamidul. Pentru autotratament, azitromicina poate fi cea mai bună opțiune. Cu toate că chinolonele sunt tot mai des folosite în condiții de siguranță în timpul sarcinii și rifaximina este slab absorbită din tractul gastrointestinal, aceste medicamente nu sunt aprobate pentru astfel de cazuri.

Din cauza problemelor grave întâlnite în situațiile în care copiii primesc alimente și băuturi locale, atunci când călătoresc cu un nou-născut, femeile sunt încurajate insistent să alăpteze. O mamă cu diareea călătorului care alăptează nu ar trebui să întrerupă alimentația naturală a sugarului, dar ar trebui să-și crească aportul de lichide.

Călătoriile aeriene și destinațiile la altitudini mari

Transportul aerian comercial nu reprezintă un risc pentru femeia gravidă sănătoasă sau pentru făt. Nivelurile mai ridicate de radiații raportate la altitudini mai mari de 10.500 m (>35.000 ft) ar trebui să nu cauzeze nicio problemă gravidei sănătoase care călătorește. Din moment ce fiecare companie aeriană are o politică în ceea ce privește sarcina și zborul, cel mai bine este să verificați cu operatorul de transport specific, în momentul efectuării rezervării. De obicei, transportul aerian intern este permis până în săptămâna 36, în timp ce transportul aerian internațional este în general limitat după săptămâna 32.

Nu sunt informații legate de existența unor riscuri specifice femeilor gravide care călătoresc la destinații situate la mare altitudine și cu ședere pentru perioade scurte de timp. În orice caz, nu există date privind siguranța femeilor gravide la altitudini de peste 4.500 m (15.000 ft).

TURISTUL INFECTAT CU HIV

(Vezi și Cap. 93) Călătorul infectat cu HIV prezintă riscul unor infecții grave, cauzate de agenți patogeni, care ar putea fi mai frecvenți în destinațiile de călătorie ca acasă. Cu toate acestea, gradul de risc depinde în primul rând de starea sistemului imunitar la momentul deplasării. Pentru persoanele al căror număr de celule T CD4+ este normal sau >500/μL, datele nu sugerează un risc mai mare în timpul călătoriilor față de cel al persoanelor neinfectate cu HIV. Persoanele cu SIDA (numărul celulelor T CD4+ <200/μL) și cele care sunt simptomatice au nevoie de consiliere specială și ar trebui, înainte de plecare, să viziteze un medic specializat în medicina călătoriilor, în special atunci când călătoresc în țările în curs de dezvoltare.

În prezent, mai multe țări resping în mod curent intrarea persoanelor HIV pozitive în vederea șederii prelungite, chiar dacă aceste restricții nu par să scadă ratele transmiterii virusului. În general, persoanelor care doresc să rămână în străinătate >3 luni sau care intenționează să lucreze sau să studieze în străinătate le este necesară testarea HIV. Unele țări vor accepta ca testul serologic HIV să fie efectuat în termen de 6 luni față de momentul plecării, în timp ce altele nu vor accepta un test de sânge făcut în orice moment, în țara de origine a călătorului. De multe ori, oficialii de frontieră au autoritatea de a face anchete persoanelor care intră în țară și de a verifica medicamentele pe care le au asupra lor. În cazul în care sunt identificate medicamente antiretrovirale, persoanei i se poate interzice intrarea în țară. Informațiile privind cerințele de testare ale anumitor țări sunt disponibile la oficiile consulare, dar sunt supuse frecvent schimbărilor.

Imunizările

Toate imunizările de rutină ale turiștilor infectați cu HIV ar trebui să fie actualizate (Cap. 4). Răspunsul imunizării poate fi afectat de scăderea numărului celulelor T CD4+ sub 200/μL și, în unele cazuri, la valori ceva mai mari. Astfel, persoanele infectate cu HIV ar trebui sa fie vaccinate cât mai curând posibil, pentru a se asigura răspunsul imun adecvat la toate vaccinurile. Pentru pacienții care au primit terapie antiretrovirală sunt necesare cel puțin 3 luni înainte ca celule T CD4+ să se regenereze și să fie considerate pe deplin funcționale; prin urmare, vaccinarea acestor pacienți ar trebui să fie amânată. Cu toate acestea, în cazul în care riscul bolii este ridicat sau consecințele bolii sunt grave, se recomandă imunizarea. În anumite condiții, înainte de plecare, poate fi înțelept a verifica răspunsul adecvat al anticorpilor din ser.

Din cauza riscului crescut de infecții determinate de *Streptococcus pneumoniae* și de alți agenți patogeni care cauzează pneumonie ulterior gripei, ar trebui să fie administrate vaccinul pneumococic polizaharidic și cel antigripal. Ratele estimate de răspuns la vaccinul gripal sunt mai mari de 80% printre persoanele cu infecție asimptomatică cu HIV și mai mici de 50%, printre cei cu AIDS.

În general, persoanelor cu disfuncții ale sistemului imunitar le sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate. Ca urmare a faptului că, în cazul pacienților HIV-pozitiv, pojarul (rubeola) poate reprezenta o infecție severă sau letală, acestor pacienți ar trebui să li se administreze vaccinul împotriva rubeolei (sau vaccinul combinat pentru rujeolă-oreion-rubeolă), cu excepția cazului în care numărul celulelor T CD4+ este <200/μL. Între 18% și 58% dintre persoanele simptomatice infectate cu HIV și vaccinate dezvoltă titruri adecvate de anticorpi și 50-100% dintre persoanele asimptomatice infectate cu HIV prezintă seroconversie.

Se recomandă ca vaccinul viu împotriva febrei galbene să nu fie administrat turiștilor infectați cu HIV. Cu toate că întotdeauna trebuie ținut cont de efectele adverse potențiale ale unui vaccin viu asupra unui individ infectat cu HIV, se pare că în cazul celor care au primit din neatenție acest vaccin nu au fost raportate cazuri de boală. Cu toate acestea, în situația în care numărul celulelor T CD4+ este <200/μL, este recomandat un itinerar alternativ, care nu prezintă niciun risc de expunere la febra galbenă. În condițiile în care turistul trece prin sau călătorește într-o zonă în care vaccinul este necesar, dar riscul bolii este scăzut, lipsa vaccinării ar trebui menționată de către un medic.

După imunizarea împotriva gripei, a infecției pneumococice și a tetanosului (Cap. 93), persoanele infectate cu HIV au prezentat o creștere tranzitorie a viremiei HIV (pe parcursul câtorva zile sau săptămâni). Cu toate acestea, în acest moment nu există nicio dovadă că această creștere tranzitorie are efecte defavorabile.

Bolile gastrointestinale

Nivelurile scăzute ale acidului gastric, imunitatea anormală a mucoasei gastrointestinale, alte complicații ale infecției cu HIV și medicamentele luate de pacienții infectați cu HIV fac ca diareea călătorilor să fie deosebit de problematică la aceste persoane. Este probabil ca diareea călătorilor să apară mai frecvent, să fie mai severă, să fie însoțită de bacteriemie și să fie mai dificil de tratat. Infecțiile cu *Cryptosporidium*, *Isospora belli* și *Microsporidium*, chiar dacă mai puțin frecvente, sunt asociate cu rate crescute de morbiditate și mortalitate la pacienții cu SIDA.

Turistul infectat cu HIV trebuie să fie atent, consumând numai alimente și băuturi preparate în mod corespunzător, și poate beneficia de profilaxia cu antibiotice pentru diareea călătorilor. Sulfonamidele (așa cum sunt utilizate pentru a preveni pneumocistoza) sunt ineficiente din cauza rezistenței pe scară largă.

Alte infecții legate de călătorie

Lipsesc date legate de severitatea multor boli ale indivizilor infectați cu HIV transmise prin vectori. Malaria este deosebit de gravă în cazul persoanelor asplenice și al celor cu SIDA. În timpul malariei, încărcarea HIV se dublează, cu prăbușire în aproximativ 8-9 săptămâni; semnificația acestei creșteri a încărcăturii virale este necunoscută.

Leishmanioza viscerală (Cap. 122) a fost raportată în cazul a numeroși turiști infectați cu HIV. Diagnosticul poate fi dificil, având în vedere faptul că splenomegalia și hiperglobulemia lipsesc de multe ori, lipsesc, iar rezultatele serologice sunt în mod frecvent negative. Mușcăturile muștelor de nisip pot fi prevenite prin utilizarea seara a substanțelor repelente, pentru alungarea insectelor.

Anumite boli respiratorii, precum histoplasmoza și coccidioidomicoza, provoacă o mai mare morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu SIDA. Cu toate că tuberculoza este comună în rândul persoanelor infectate cu HIV (în special în țările în curs de dezvoltare), contractarea acestei boli de către călătorii pe termen scurt infectați cu HIV nu a fost raportată ca fiind o problemă majoră. Dintr-un studiu prospectiv, se estimează că în cazul turiștilor lipsiți de probleme

medicale, riscul de infectare cu tuberculoză este de aproximativ 3% pe an de călătorie.

Medicația

Evenimentele adverse cauzate de medicamente și de interacțiunile medicamentoase sunt comune și ridică probleme complexe persoanelor infectate cu HIV. Ratele reacțiilor cutanate (de exemplu, creșterea sensibilității cutanate pentru sulfonamide) sunt neobișnuit de mari în rândul pacienților cu SIDA. Deoarece zidovudina este metabolizată prin glucuronoconjugare hepatică, inhibitorii acestui proces pot crește nivelurile serice ale medicamentului. Administrarea concomitentă a medicamentului antimalaric mefloquine și a agentului antiretroviral ritonavir poate determina concentrații plasmatice scăzute ale ritonavirului. În schimb, la doi turiști infectați cu HIV s-a constatat că administrarea concomitentă a mefloquinei nu are nicio influență semnificativă asupra concentrațiilor plasmatice ale preparatelor indinavir sau nelfinavir. Există o preocupare teoretică puternică referitoare la faptul că medicamentele antimalarice lumefantrina (combinată cu artemisinin în Coartem) și halofantrina pot interacționa cu inhibitorii de protează HIV și cu inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei, deoarece aceștia din urmă sunt cunoscuți a fi inhibitori puternici ai citocromului P450.

BOALA CRONICĂ, DIZABILITATEA ȘI CĂLĂTORIA

Problemele cronice de sănătate nu trebuie să împiedice călătoriile, dar măsurile speciale pot face deplasarea mai sigură și mai confortabilă.

Afecțiunile cardiace

Evenimentele cardiovasculare sunt principala cauză a deceselor în rândul călătorilor și a situațiilor de urgență în timpul zborului la bordul aeronavelor comerciale. În bagajul de mână ar trebui să fie păstrate doze suplimentare ale tuturor medicamentelor, împreună cu o copie a unei electrocardiograme recente și cu numele și numărul de telefon al medicului specialist de acasă al turistului. Cardiostimulatoarele nu sunt afectate de dispozitivele de securitate ale aeroportului, la fel cum verificarea prin intermediul telefonului electronic a modului de funcționare a stimulatorului nu poate fi transmisă de către sateliții internaționali. Călătorii cu defibrilatoare electronice ar trebui să efectueze o notă în acest sens și să solicite screening de mână. Un călător poate beneficia de oxigen suplimentar; deoarece sistemele de livrare de oxigen nu sunt standard, oxigenul suplimentar ar trebui să fie solicitat de medicul pasagerului cu mult înainte de momentul zborului. Călătorii pot beneficia de locuri la culoar și ar trebui să se deplaseze pe interval, să efectueze exerciții de stretching și de flexie, să utilizeze ciorapi compresivi și să se hidrateze corespunzător în timpul zborului, pentru a preveni tromboza venoasă și embolia pulmonară.

Bolile pulmonare cronice

Boala pulmonară obstructivă cronică este una dintre cele mai frecvente diagnostice ale pacienților care au nevoie de evaluare din partea departamentului de urgență pentru simptomele care apar în timpul zborurilor. Cel mai bun predictor al dezvoltării problemelor în timpul zborului este PaO_2 de la nivelul mării. O PaO_2 de cel puțin 72 mmHg corespunde unei PaO_2 arteriale în timpul zborului de aproximativ 55 mmHg, când cabina este presurizată până la o presiune echivalentă altitudinii de 2.500 m (8.000 ft). În cazul în care nivelul de bază a PaO_2 a pasagerului este <72 mmHg, trebuie luată în considerare furnizarea de oxigen suplimentar. Contraindicațiile legate de participarea la zbor includ bronhospasmul activ, infecțiile tractului respirator inferior, flebita venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare, hipertensiunea pulmonară și chirurgia toracică recentă (în ultimele 3 săptămâni) sau pneumotoraxul. În cazul în care la destinație poluarea aerului este excesivă, ar trebui să fie luată în considerare reducerea activităților în aer liber.

Diabetul zaharat

Afectarea controlului glucozei și modificările privind necesarul de insulină sunt problemele frecvente în rândul pacienților cu diabet zaharat care călătoresc. Modificările fusului orar, ale cantităților și momentului de ingestie a alimentelor, cât și ale activității fizice necesită evaluarea atentă a reglajului metabolic. Călătorul cu diabet zaharat ar trebui să aibă asupra sa, în bagaj, medicația (care să includă un flacon obișnuit de insulină pentru situații de urgență), seringi de insulină și ace, dispozitive și consumabile pentru monitorizarea glicemiei și snackuri. La temperatura camerei, insulina este stabilă aproximativ 3 luni, dar trebuie menținută la temperaturi cât mai scăzute. Călătorul ar trebui să mai aibă date referitoare la numele și numărul de telefon ale medicului curant și un card și o brățară pe care să fie menționate problemele medicale ale pacientului și tipul și doza de insulină utilizate. Călătorind spre est (de exemplu, din Statele Unite în Europa), dimineața, la sosire, poate fi necesară scăderea dozei de insulină. Ulterior, în timpul zilei, glucoza din sânge poate fi verificată pentru a determina dacă este necesară administrarea suplimentară de insulină. Pentru zborurile spre vest, cu prelungirea zilei, poate fi necesară o doză suplimentară de insulină obișnuită.

Alte categorii speciale

Alte categorii pentru care sunt susținute măsuri speciale de călătorie includ pacienții care au suferit dializă, cei cu transplanturi și cei cu alte dizabilități. Până la 13% dintre călători au unele dizabilități, dar puține grupuri de susținere și companii de turism se dedică acestei populații în creștere. În cazul acestor turiști, o sursă serioasă de preocupare o reprezintă interacțiunile medicamentoase și ar trebui să aibă asupra lor informații medicale corespunzătoare, împreună cu numele și numărul de telefon al medicului curant. Unii călători care utilizează glucocorticoizi transportă doze de stres, pentru situația în care se îmbolnăvesc. Imunizarea acestor călători imunocompromiși poate determina o protecție mai puțin eficientă. Astfel, turistul și medicul trebuie să stabilească cu atenție care sunt destinațiile adecvate.

TURISMUL MEDICAL

Călătoria cu scopul asigurării asistenței medicale în străinătate a beneficiat recent de o mare atenție în literatura medicală și în mass-media. În conformitate cu sondajul

anual efectuat în zbor de către Departamentul de Comerț al SUA, în cursul anului 2006 au existat aproximativ 500.000 de călătorii transoceanice în care cel puțin unul dintre scopurile călătoriei l-a constituit tratamentul medical. De obicei, ca motivație pentru acest tip de turism este menționat costul mai redus și, ca urmare a acestui fenomen, s-a dezvoltat o întreagă industrie. Cu toate acestea, calitatea facilităților, a serviciilor de asistență și a îngrijirii nu este nici uniformă, nici reglementată; astfel, în cele mai multe cazuri, responsabilitatea pentru evaluarea caracterului adecvat al unui program individual sau al facilităților revine exclusiv călătorului. Persoanele care iau în considerare această opțiune trebuie să recunoască faptul că aproape întotdeauna sunt în dezavantaj atunci când sunt tratate într-o țară străină, în special în cazul în care există complicații. Problemele de care ar trebui să țină cont includ: calitatea facilităților instituției medicale și asupra personalului acesteia, a limbii și a diferențelor culturale, care ar putea împiedica o interpretare corectă a celor două modalități de comunicare, verbală și nonverbală, a diferențelor religioase și etice care pot fi întâlnite în legătură cu unele probleme, cum ar fi eforturile de menținere a vieții și de conservare a membrelor sau de îngrijire a bolnavilor terminali, a lipsei de familiarizare cu sistemul medical local, a accesului limitat al furnizorului de servicii medicale la antecedentele medicale ale pacientului, a utilizării unor medicamente și a unor remedii necunoscute, a dificultății relative de asigurare a monitorizării, odată cu întoarcerea înapoi în Statele Unite, precum și asupra posibilității ca o astfel de monitorizare să fie plină de probleme ca urmare a apariției unor complicații. În cazul în care apar aspecte grave, recursul juridic poate fi dificil sau imposibil.

Pacienții care intenționează să călătorească în străinătate pentru a obține asistență medicală, în special atunci când este vorba despre o intervenție chirurgicală, trebuie să fie imunizați pentru hepatita B și ar trebui să țină cont de valorile inițiale preoperatorii ale testelor pentru hepatita C și HIV. Ratele prevalenței hepatitei B și C și ale infecției cu HIV variază în mod considerabil în întreaga lume și sunt în general mai mari în regiunile în curs de dezvoltare ca în Statele Unite și în Europa de Vest. Cele mai recente informații disponibile cu privire la siguranța transfuziei de sânge în afara Statelor Unite sunt furnizate de baza de date globală a Organizației Mondiale a Sănătății privind securitatea sângelui (World Health Organization's Global Database on Blood Safety), constituită în baza datelor anilor 2004-2005 (www.who.int/bloodsafety/global_database). Persoanele care cercetează statutul de acreditare a instituțiilor de peste ocean ar trebui să rețină că, deși aceste facilități pot face parte dintr-un lanț, acestea sunt anchetate și acreditate în mod individual. Resurse de acreditare includ (1) Comisia Mixtă Internațională – Joint Commission International – (www.jointcommissioninternational.org), (2) Consiliul Australian pentru Standardele Internaționale de Asistență Medicală – Australian Council for Healthcare Standards International (www.achs.org.au/ACHSI) și (3) Consiliul Canadian privind Serviciile de Sănătate – Canadian Council on Health Services (www.cchsa.ca).

PROBLEME DUPĂ ÎNTOARCERE

Cele mai frecvente probleme medicale cu care se confruntă turiștii după întoarcerea acasă sunt diareea, febra, bolile respiratorii și bolile dermatologice **(Fig. 5-2)**. Probleme frecvent ignorate sunt oboseala și stresul emoțional, în special în cazul călătorilor care au avut perioade lungi de ședere. Abordarea în vederea diagnosticării necesită unele cunoștințe de medicină geografică, în special de epidemiologie și referitoare la manifestările clinice ale bolilor infecțioase. Istoricul geografic ar trebui să se concentreze pe itinerariul exact al călătorului, care să includă datele de sosire și de plecare; antecedentele privind expunerea (imprudențele alimentare, sursele de apă potabilă, contactul cu apa dulce, activitatea sexuală, contactul cu animale, mușcăturile/înțepăturile de insecte); locația și mijloacele de călătorie (urban *vs.* rural, cazare la hotel clasa întâi *vs.* camping); istoricul imunizării; și utilizarea chimiosupresiei antimalarice.

DIAREEA

Vezi „Prevenirea afecțiunilor gastrointestinale" discutată anterior, în cadrul capitolului.

FEBRA

Febra unui turist care s-a întors dintr-o zonă endemică de malarie ar trebui să fie considerată o urgență medicală, deoarece decesul cauzat de malaria cu *P. falciparum* poate urma unei boli cu o durată de doar câteva zile. Cu toate că „febra de la tropice" nu are întotdeauna o cauză tropicală, malaria ar trebui sa fie primul diagnostic luat în considerare. Riscul de malarie cu *P. falciparum* este cel mai mare printre turiștii care se întorc din Africa sau Oceania și printre cei care devin simptomatici în primele două luni de la întoarcere. Alte cauze importante de febră după călătorie includ hepatita virală (hepatita A și E), febra tifoidă, enteritele bacteriene, infecțiile arbovirale (de exemplu, febra dengue), infecțiile cu rickettsii (incluzând tifosul cauzat de căpușe și cel exfoliant și febra Q) și, în cazuri rare, leptospiroza, infecția acută cu HIV și abcesul hepatic amebic. Un studiu cooperativ realizat de GeoSentinel (un grup de control, stabilit de CDC și de Societatea Internațională de Medicina Călătoriilor, asupra unei boli infecțioase) a arătat că, în rândul a 3.907 turiști febrili care au revenit, malaria a fost cel mai frecvent contractată din Africa, febra dengue din Asia de Sud-Est și din Caraibe, febra tifoidă din sudul Asiei și infecțiile cu rickettsii (tifosul de căpușă) din Africa de Sud **(tabelul 5-3)**. În cel puțin 25% dintre cazuri nu poate fi depistată nicio etiologie, iar febra se remite spontan. Clinicienii ar trebui să țină cont de faptul că niciun agent antimalaric prezent nu garantează protecția față de malarie și că unele imunizări (în special cea împotriva febrei tifoide) prezintă doar parțial o funcție de protecție.

AFECȚIUNILE DERMATOLOGICE

Piodermitele, arsurile solare, înțepăturile de insecte, ulcerele cutanate și larva migrans cutanată sunt cele mai frecvente afecțiuni ale pielii care afectează călătorii după întoarcerea lor acasă. În cazul celor cu ulcere cutanate persistente, trebuie luat în considerare diagnosticul de leishmanioză cutanată, infecție micobacteriană sau infestație fungică. La un pacient febril, este importantă inspecția atentă, completă a pielii, în vederea detectării escarei rickettsiale sau a orificiului central pentru respirație, într-un focar cauzat de o miază.

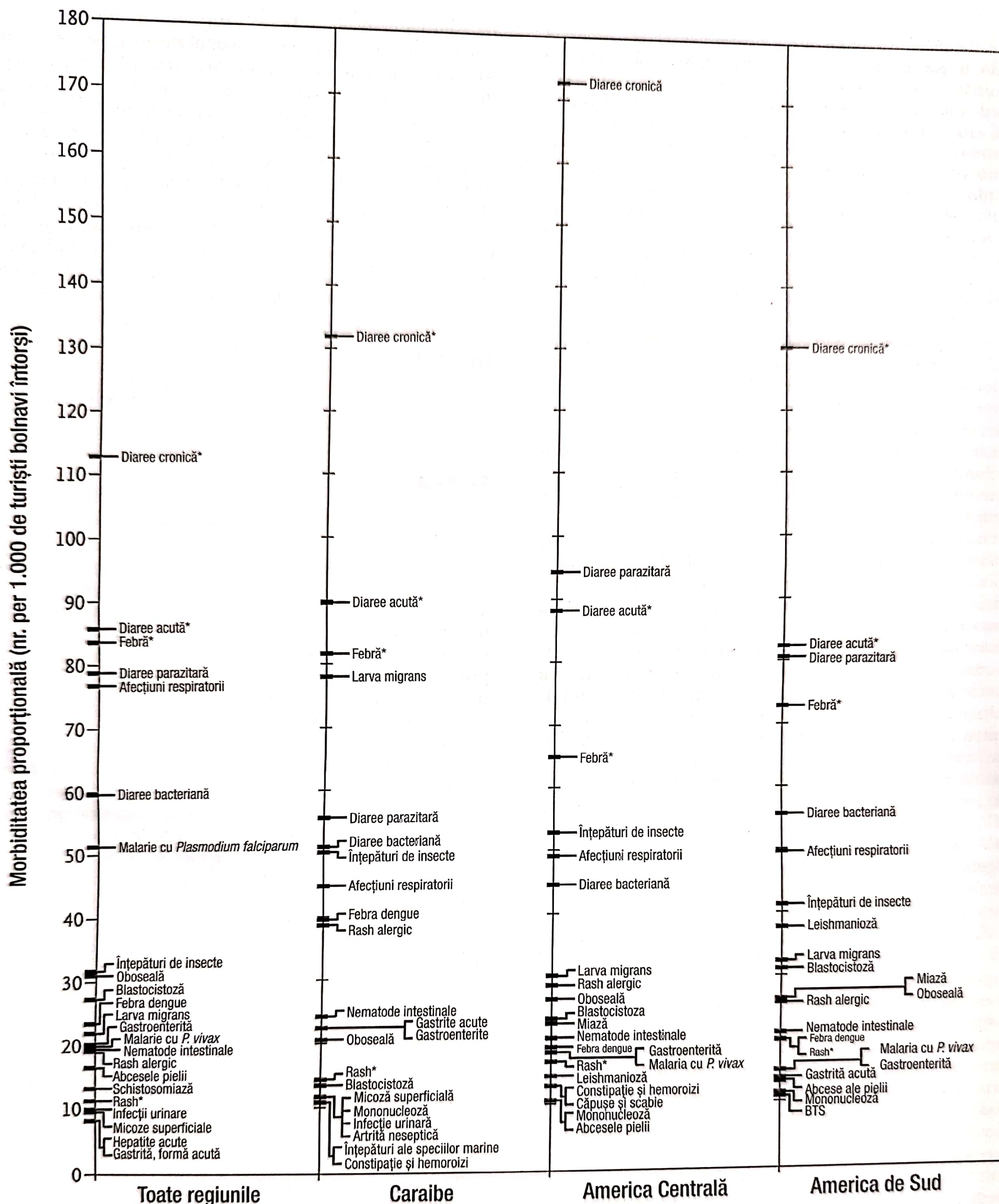


FIGURA 5-2

Morbiditatea proporțională în rândul călătorilor bolnavi care se întorc din țările în curs de dezvoltare, în funcție de regiunea de călătorie. Proporțiile (nu ratele de incidență) sunt prezentate pentru fiecare 22 de diagnostice specifice plasate în fruntea clasamentului printre toți călătorii care s-au întors din fiecare regiune. BTS, boli cu transmitere sexuală. Asteriscurile indică diagnosticele sindromice, pentru care nu au putut fi atribuite etiologii specifice. (*Retipărită cu permisiune DO Freedman și colab.: N Engl J Med 354:119, 2006. © 2006 Massachusetts Medical Society.*)

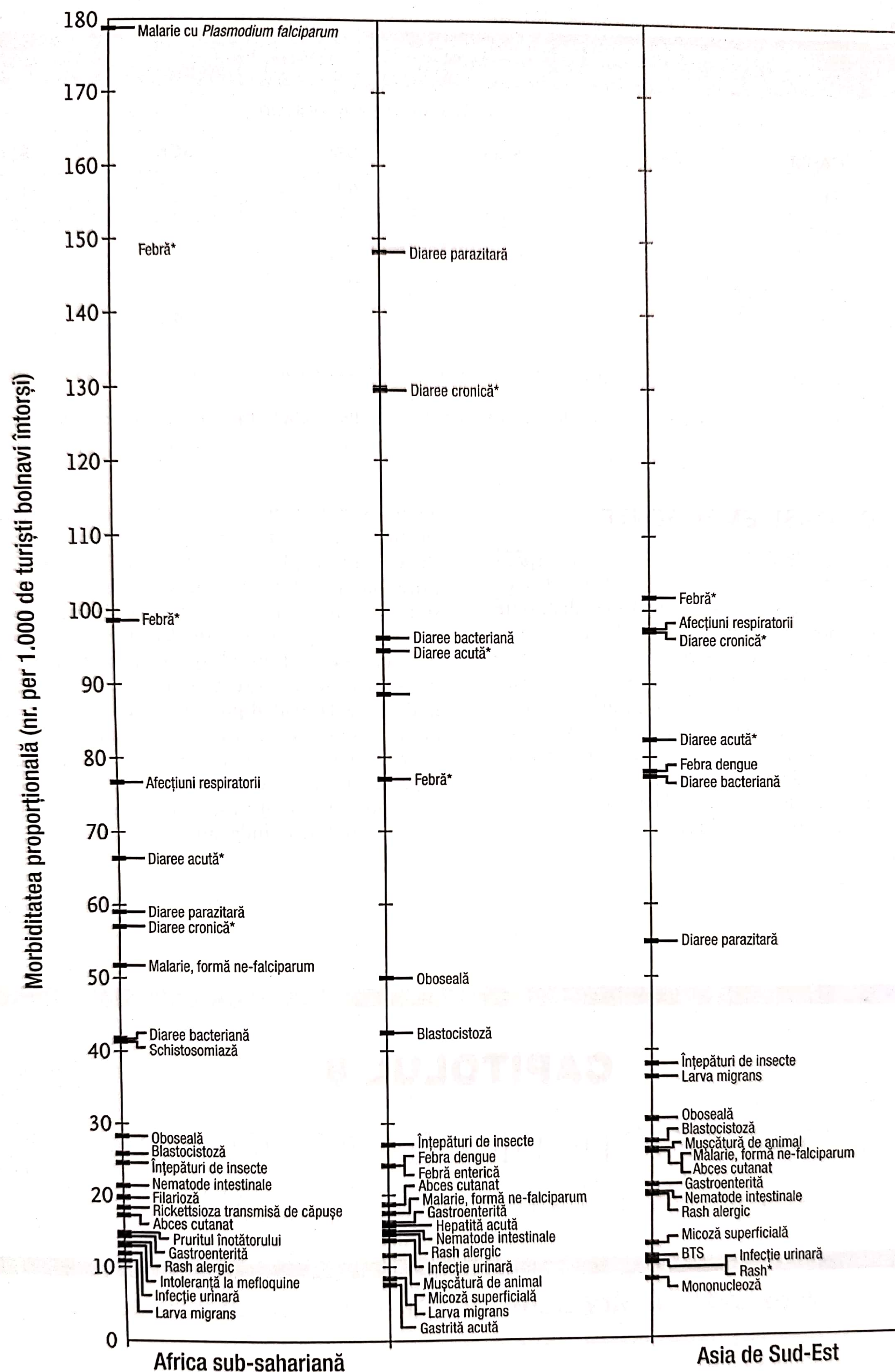


FIGURA 5-2 (*Continuare*)

TABELUL 5-3

ETIOLOGIA ȘI DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ A BOLILOR FEBRILE SISTEMICE LA REVENIREA ÎN ȚARĂ A TURIȘTILOR (N = 3.907)

ETIOLOGIE	PROCENTUL CAZURILOR					
	CARIB	CAm	SAm	SSA	SCA	SEA
Malarie	<1	13	13	**62**	14	13
Febra dengue	**23**	12	14	<1	14	**32**
Mononucleoză	7	7	8	1	2	3
Rickettsia	0	0	0	**6**	1	2
Salmonella	2	3	2	<1	**14**	3

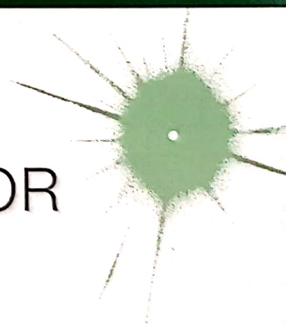
Notă: Carib, Caraibe; Cam, America Centrală; Sam, America de Sud; SSA, Africa sub-sahariană; SCA, zona de sud a Asiei Centrale; SEA, Asia de Sud-Est. Cifrele redate cu aldine sunt doar pentru accentuare.
Sursa: Revizuit după tabelul 2 din DO Freedman și colab.: *N Engl J Med* 354:119, 2006. © 2006 Utilizat cu permisiunea Massachusetts Medical Society.

BOLILE INFECȚIOASE EMERGENTE

În ultimii ani, călătoriile și comerțul au favorizat răspândirea la nivel mondial a infecției cu HIV, au dus la reapariția holerei, ca o amenințare a sănătății la nivel mondial, și au produs o teamă considerabilă legată de posibila răspândire a sindromului respirator acut sever (SARS) și a gripei aviare (H5N1). În cazul turiștilor există preocupări mai realiste. În momentul de față, în America Latină, unul dintre cele mai mari focare de febră dengue documentate vreodată este acum la apogeu, virusul Chikungunya s-a răspândit rapid din Africa în Asia de Sud și, recent, în sudul Europei, schistosomiaza este identificată în lacurile din Africa, anterior neafectate, și tulpinile rezistente la antibiotice ale agenților patogeni cu transmitere sexuală și enterică își fac simțită prezența într-un ritm alarmant în țările în curs de dezvoltare. În plus, au fost exprimate preocupări privind potențialul bioterorismului care implică nu doar tulpinile standard ale agenților aparte, ci, de asemenea, și tulpini mutante. Timpul va decide dacă turiștii (precum și persoanele rămase la domiciliu) vor fi vaccinați în mod curent împotriva bolilor precum antraxul și variola. Dr. Joshua Lederberg, laureat al premiului Nobel, a subliniat: „Microbul care a doborât ieri un copil pe un continent îndepărtat poate ajunge azi pe continentul tău și poate genera mâine o pandemie la nivel mondial". Medicul vigilent înțelege că importanța unui istoric amănunțit privind călătoria nu poate fi subliniată îndeajuns.

CAPITOLUL 6

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL BOLILOR INFECȚIOASE



Alexander J. McAdam ■ Andrew B. Onderdonk

Diagnosticul de laborator al infecțiilor necesită evidențierea (directă sau indirectă) a prezenței agenților virali, bacterieni, fungici sau parazitari în țesuturile, în fluidele sau în excrețiile gazdei. Laboratoarele de microbiologie clinică sunt responsabile pentru procesarea acestor specimene și, de asemenea, pentru determinarea sensibilității la antibiotice a bacteriilor și a fungilor patogeni. În mod tradițional, detectarea agenților patogeni s-a bazat, în mare măsură, pe vizualizarea microscopică a fiecărui agent patogen în substratul clinic sau pe creșterea microorganismelor în laborator. În general, identificarea se bazează pe caracteristicile fenotipice, precum profilurile de fermentație ale bacteriilor, efectele citopatice ale agenților virali în culturile de țesuturi și morfologia microscopică a fungilor și a paraziților.

Aceste tehnici sunt fiabile, dar sunt de multe ori consumatoare de timp. Tot mai mult, în cadrul laboratorului de microbiologie clinică, utilizarea sondelor de acid nucleic a devenit o metodă standard pentru detectare, cuantificare și/sau identificare, înlocuind treptat caracterizarea fenotipică și metodele de vizualizare microscopică.

METODELE DE DETECTARE

Reevaluarea metodelor folosite în laboratorul de microbiologie clinică a condus la dezvoltarea de strategii pentru descoperirea agenților patogeni prin intermediul sistemelor de detectare a semnalelor biologice nevizuale. O mare parte a acestei metodologii se bazează pe utilizarea sistemelor de detectare electronică, implicând calculatoare relativ ieftine, dar sofisticate, sau probe (sonde) de acid nucleic, care vizează obiective specifice, precum ADN sau ARN. Acest capitol tratează atât metodele care sunt în prezent disponibile, cât și cele care sunt în curs de elaborare.

SEMNALELE BIOLOGICE

Un *semnal biologic* este un material care poate fi diferențiat în mod reproductibil din alte substanțe prezente în același mediu fizic. Problemele fundamentale în utilizarea unui semnal biologic (sau electronic) constau în distingerea acestuia în ansamblul zgomotului de fond și traducerea lui în informații semnificative. Exemple de semnale biologice aplicabile microbiologiei clinice sunt componentele structurale ale bacteriilor, ale fungilor și ale virusurilor, antigenele specifice, produsele finale metabolice, secvențele de baze unice de ADN sau ARN, enzimele, toxinele sau alte proteine, și polizaharidele de suprafață.

SISTEMELE DE DETECTARE

Pentru a sesiza un semnal și a realiza discriminarea dintre acel semnal și zgomotul de fond este folosit un detector. Sistemele de detectare variază de la privirea antrenată a specialistului, pentru evaluarea variațiilor morfologice, la instrumentele electronice sensibile, precum cromatografia gaz-lichid, cuplate la sisteme computerizate pentru analiza semnalelor. Sensibilitatea cu care pot fi detectate semnale variază foarte mult. Este esențial să se utilizeze un sistem de detectare care distinge mici cantități de semnal, chiar și atunci când zgomotul de fond biologic este prezent – adică un sistem care este atât sensibil, cât și specific. Sistemele comune de detectare includ imunofluorescența, chemiluminescența pentru sondele ADN/ARN, detectorul cu ionizare în flacără a celor mai scurți acizi grași cu catenă lungă, și detectarea utilizării substratului sau a formării produsului final, precum modificările de culoare, a activității enzimei, cum ar fi schimbarea absorbanței luminii, a modificărilor de turbiditate, ca o măsură a dezvoltării, a efectelor citopatice în liniile celulare și aglutinarea particulelor, ca măsură a prezenței antigenului.

AMPLIFICAREA

Amplificarea îmbunătățește sensibilitatea cu care pot fi detectate semnalele slabe. Tehnica cea mai comună de amplificare microbiologică o reprezintă dezvoltarea unei singure bacterii într-o colonie distinctă pe o placă de agar sau într-o suspensie ce conține mai multe microorganisme identice. Avantajul culturii, ca o metodă de amplificare, este că necesită doar un mediu corespunzător de creștere; dezavantajul constă în intervalul de timp necesar. Amplificarea specifică mai rapidă a semnalelor biologice poate fi realizată prin tehnici precum reacția în lanț a polimerazei (PCR), reacția în lanț a ligazei (LCR) și amplificarea mediată de transcripție (TMA), toate acestea țintind ADN/ARN-ul agenților patogeni, imunodozarea enzimatică [metodele imunoenzimatice (EIA - enzyme immunoassay) – pentru antigene și anticorpi], amplificarea electronică (pentru testele de cromatografie gaz-lichid), metodele de captare cu ajutorul anticorpilor (pentru concentrare și/sau separare), și filtrarea selectivă sau centrifugarea. Deși pentru amplificarea și detectarea semnalelor biologice în cercetare sunt disponibile o varietate de metode, înainte ca aceste metode să fie validate ca teste de diagnostic, este necesară testarea aprofundată.

DETECTAREA DIRECTĂ

MICROSCOPIA

Domeniul microbiologiei a fost definit în mare măsură de dezvoltarea și utilizarea microscopului. Examinarea probelor prin metode microscopice oferă rapid informații utile de diagnostic. Tehnicile de colorare permit microorganismelor să fie văzute mai clar.

Cea mai simplă metodă de evaluare microscopică este în picătură umedă, care este folosită, de exemplu, pentru a examina lichidul cefalorahidian (LCR), pentru prezența *Cryptococcus neoformans*, cu frotiul colorat cu tuș (cerneală de India), în raport cu care sunt vizualizate celulele mari încapsulate de drojdie. De asemenea, preparatele în picătură umedă cu iluminare pe fond întunecat sunt folosite pentru a detecta spirochetele din leziunile genitale și pentru a evidenția *Borrelia* sau *Leptospira* din sânge. Raclajele de piele și probele de păr pot fi examinate prin depunerea preparatului într-o picătură umedă a unei soluții de 10% KOH sau prin metoda cu calcofluor alb și iluminarea cu ultraviolete, pentru a detecta elementele fungice ca structuri fluorescente. Colorarea picăturii umede – de exemplu, cu pată albastră de lactofenol bumbac, pentru elementele fungice – este utilizată de cele mai multe ori pentru identificarea morfologică. Aceste tehnici sporesc detectarea semnalului și diminuează fundalul, ceea ce facilitează identificarea structurilor fungice specifice.

COLORAREA

Colorația Gram

Fără colorare, bacteriile sunt dificil de vizualizat la nivelul de amplificare (400× până la 1.000×) utilizat pentru detectarea lor. Deși poate fi folosită o singură etapă de colorare, metoda diferențială este mai frecventă. Colorația Gram face distincție dintre microorganismele cu pereți celulari groși de peptidoglicani (gram-pozitiv) și cele cu pereți celulari peptidoglicanici subțiri și cu membrane exterioare care pot fi dizolvate (miscibile) cu alcool sau acetonă (gram-negativ). Adesea, pentru a clasifica microorganismele colorate în

Microorganismele gram-negative

	Doar GRx	Oxidazo+	Oxidazo–	Necesită condiții specifice	Anaerobe	Formă curbată
Bacili		*Pseudomonas* *Aeromonas* *Pasteurella* Altele	Enterobacteriacee Altele	*Haemophilus* *Legionella* *Bordetella* *Brucella* *Francisella* Altele	*Bacteroides* *Prevotella* *Fusobacterium* Altele	*Vibrio* *Campylobacter*
Coci	*Neisseria* *Branhamella*				*Veillonella* *Acidaminococcus* *Megasphaera*	

Microorganismele gram-pozitive

	Ramificate	Spori	Acido-alcoolo rezistenți	Catalazo+	Catalazo–
Bacili	*Nocardia* *Actinomyces* *Bifidobacterium*	*Clostridium* *Bacillus*	*Mycobacterium*	*Corynebacterium* *Listeria* Altele	*Lactobacillus* Altele
Coci				*Staphylococcus* *Micrococcus* Altele	*Streptococcus*

FIGURA 6-1
Interpretarea colorației Gram.

grupuri, cum ar fi streptococii, stafilococii și clostridiile, pot fi folosite morfologia celulară și caracteristicile colorației Gram (**Fig. 6-1**).

Colorația Gram este deosebit de utilă pentru examinarea sputei privind prezența leucocitelor polimorfonucleare (PMN) și a bacteriilor. Probele de spută care provin de la pacienții imunocompetenți cu ≥25 PMN și <10 celule epiteliale pe câmpul de putere joasă furnizează adesea informații utile din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, prezența în „probele de spută" a >10 celule epiteliale pe câmpul de putere joasă și a mai multor tipuri de bacterii sugerează contaminarea cu microflora orală. În pofida dificultății de discriminare între microflora normală și agenții patogeni, în cazul în care este disponibil un marker biologic util (semnal), colorația Gram poate oferi dovezi valoroase pentru exemplarele din zonele cu o microfloră rezidentă extinsă. Colorarea Gram a probelor de tampoane vaginale poate fi folosită pentru a detecta celulele epiteliale acoperite cu bacterii gram-pozitive, în absența lactobacililor și în prezența bacililor gram-negativi – un scenariu considerat semn al vaginozei bacteriene. În mod similar, examinarea probelor colorate de fecale pentru depistarea leucocitelor este utilă ca o procedură de screening, înainte de testarea pentru toxina *Clostridium difficile* sau pentru alți agenți patogeni enterici.

Examinarea LCR și, similar, a lichidului pleural sau peritoneal cu colorație Gram este utilă pentru a determina dacă sunt prezente bacterii și/sau PMN. Sensibilitatea este de așa natură încât permite detectarea a >104 bacterii pe mililitru. Înainte de colorare, de multe ori se efectuează centrifugarea, pentru a se concentra exemplarele considerate a conține un număr redus de microorganisme. Preparatele se examinează după colorare. Această metodă simplă este deosebit de utilă pentru studiul bacteriilor și al leucocitelor din LCR sau pentru examinarea micobacteriilor din spută.

Colorarea microorganismelor acido-alcoolo-rezistente

Colorația acido-alcoolo-rezistentă identifică microorganismele care rețin colorantul carbol fucsină după spălarea cu un solvent acid/organic (de exemplu, speciile de *Mycobacterium*). Modificările acestei proceduri permit diferențierea *Actinomyces* de *Nocardia* sau de alte microorganisme mai slabe (sau parțial) acido-alcoolo-rezistente. Colorația acido-alcoolo-rezistentă este aplicată sputei, altor fluide și probelor de țesut, atunci când sunt suspectați bacilii acido-alcoolo-rezistenți (AFB – *acid-fast bacteria*, de exemplu, speciile de *Mycobacterium*). Deoarece pe un întreg frotiu pot fi detectați puțini AFB, chiar și atunci când eșantionul a fost concentrat prin centrifugare, identificarea AFB roz/roșii pe fundalul albastru al contracolorării necesită un ochi antrenat. O metodă alternativă este utilizarea tehnicii de colorare auramină-rhodamină combinate cu tehnica de colorare fluorescentă.

Colorarea cu fluorocrom

Colorarea cu fluorocrom, precum acridin oranj, este folosită pentru a identifica celulele albe, levurile și bacteriile din fluidele corpului. Alte colorări specializate, precum colorația Dappe, pot fi utilizate pentru detectarea micoplasmelor din culturile celulare. Colorațiile pentru structurile capsulare, flagelare și ale sporilor sunt folosite pentru identificarea sau demonstrarea structurilor caracteristice.

Colorarea imunofluorescentă

Tehnica imunofluorescenței *directe* folosește anticorpi cuplați cu un compus fluorescent (de exemplu, fluoresceina) și direcționați asupra unei ținte antigenice specifice, pentru

a vizualiza microorganismele sau structurile subcelulare. În condițiile în care probele sunt examinate în condiții adecvate, compusul fluorescent absoarbe lumina ultravioletă și o emite din nou cu o lungime de undă mai mare, vizibilă ochiului uman. În tehnica imunofluorescenței *indirecte*, un anticorp (țintă) nemarcat se fixează de un antigen specific. Ulterior, eșantionul este colorat cu anticorpi policlonali marcați cu fluoresceină, direcționați împotriva anticorpului țintă. Deoarece fiecare anticorp țintă nemarcat atașat de antigenul adecvat are multiple situri de atașare de cel de-al doilea anticorp, semnalul vizual poate fi intensificat (adică amplificat). Această formă de colorare este denumită *indirectă* deoarece se utilizează un sistem de doi anticorpi pentru a genera semnalul de detectare a antigenului. Atât metoda directă, cât și cea indirectă detectează agenții virali (precum citomegalovirusul, virusul herpes simplex și virusurile respiratorii) din celulele din culturi sau din probele clinice, ca și numeroși agenți bacterieni dificil de cultivat în mostrele clinice (de exemplu, *Legionella pneumophila*).

DETECTAREA MACROSCOPICĂ A ANTIGENULUI

Tehnicile de aglutinare cu latex și cele imunoenzimatice (EIA – *enzyme immunoassay*) sunt metode rapide și ieftine de identificare a microorganismelor, a toxinelor extracelulare și a agenților virali, prin folosirea antigenelor proteice și polizaharidice. Astfel de tehnici pot fi efectuate direct pe probele clinice sau după creșterea microorganismelor pe plăcile cu agar sau în culturile celulare cu virusuri. În fiecare caz, semnalul biologic este reprezentat de antigenul care trebuie detectat; anticorpii monoclonali sau policlonali cuplați la un raportor (precum particulele de latex sau o enzimă) sunt utilizați pentru detectarea reacțiilor de legare anticorp-antigen.

Tehnicile precum aglutinarea directă a celulelor bacteriene cu anticorpi specifici sunt simple, dar relativ insensibile; aglutinarea cu latex și EIA sunt mult mai sensibile. Unele antigene asociate celulelor, precum polizaharidele capsulare și lipopolizaharidele, pot fi detectate prin aglutinarea unei suspensii de celule bacteriene în momentul în care sunt adăugați anticorpii; această metodă este utilă pentru marcarea antigenelor somatice ale *Shigella* și *Salmonella*. În cazul sistemelor precum EIA, care utilizează anticorpi cuplați cu o enzimă, reacția de tip antigen-anticorp determină conversia substratului lipsit de culoare într-un produs colorat. Deoarece cuplarea unei enzime cu anticorpul poate amplifica un semnal biologic atenuat, deseori sensibilitatea unei astfel de tehnici este ridicată. În fiecare probă, baza detectării antigenului este reprezentată de legarea antigenului de anticorp, cu modificarea sistemului de detecție pentru adaptarea semnalului biologic. Majoritatea acestor tehnici furnizează informații legate de prezența antigenului, fără a-l cuantifica. De asemenea, EIA sunt utile pentru detectarea toxinelor bacteriene – de exemplu, toxinele A și B ale *C. difficile* din materiile fecale.

În tratamentul clinic pot fi utilizate imunoteste rapide și simple pentru antigenele de *Streptococcus* de grup A, ale virusului gripal și ale virusului sincițial respirator, fără un laborator de diagnostic specializat. De obicei, astfel de teste au o specificitate rezonabilă, dar pot avea doar o sensibilitate modestă.

DETECTAREA AGENȚILOR PATOGENI CU AJUTORUL CULTURILOR

RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL PROBELOR

Pentru cultivarea agenților patogeni bacterieni, fungici sau virali, o mostră adecvată trebuie plasată într-un mediu favorabil creșterii (amplificării). Cel mai adesea, succesul eforturilor de identificare a unui agent patogen specific depinde de modul de recoltare și de procedeul de transport, legate de un algoritm de procesare în laborator adecvat probei/agentului specific. În unele cazuri, în momentul colectării, este mai bine ca eșantioanele să fie acoperite decât să fie mai întâi transportate la laborator (de exemplu, tampoanele uretrale care sunt cultivate pentru *Neisseria gonorrhoeae* sau specimenele de spută pentru pneumococi). În general, cu cât un specimen este fixat mai rapid pe suporturi adecvate, cu atât șansa pentru izolarea bacteriilor patogene este mai mare. Probele de țesut prelevat din profunzime sau cele de fluide (puroi) sunt mai susceptibile de a oferi rezultate de cultură utile decât cele care sunt specimene superficiale recoltate pe tampoane. **Tabelul 6-1** listează procedurile de colectare și de transport pentru probele uzuale. Deoarece există multe paradigme referitoare la aceste proceduri, atunci când există dubii asupra unei situații particulare, este important să se solicite sfatul laboratorului de microbiologie.

IZOLAREA AGENȚILOR PATOGENI BACTERIENI

Izolarea agenților patogeni suspecți din materialul clinic se bazează pe utilizarea mediilor artificiale, care susțin dezvoltarea bacteriilor *in vitro*. Astfel de medii sunt compuse din agar, care nu este metabolizat de bacterii; nutrimente, pentru a sprijini creșterea speciilor de interes; și, uneori, substanțe care inhibă creșterea altor bacterii. Bulionul este folosit pentru dezvoltarea (amplificarea) microorganismelor din specimenele cu puține bacterii, precum lichidul de dializă peritoneală, LCR sau probele în care pot fi prezenți anaerobii sau alte microorganisme pretențioase. Nu este utilă folosirea generală, pentru toate probele, a mediului lichid.

Pentru a izola bacteriile patogene sunt folosite două strategii de bază. Prima constă în a utiliza un mediu îmbogățit, care sprijină creșterea oricărei bacterii ce ar putea fi prezentă într-o probă, cum ar fi sângele sau sau LCR, care în condiții normale nu conține bacterii. Atunci când este detectată o creștere, bulioanele care permit dezvoltarea unui număr mic de microorganisme pot fi subcultivate în medii solide. A doua strategie este de a utiliza medii selective, pentru a izola (amplifica) anumite specii de bacterii din fecale, secreții ale tractului genital sau spută – situri care în condiții normale conțin mai multe bacterii. În mediul cu agar sunt încorporați agenți antimicrobieni sau alte substanțe inhibitoare, pentru a împiedica dezvoltarea tuturor bacteriilor, cu excepția celor de interes. După incubare, microorganismele care se dezvoltă pe aceste medii sunt descrise în continuare, pentru a stabili dacă acestea sunt patogene. Selecția microorganismelor cu potențial patogen din microflora normală scurtează timpul necesar diagnosticării (**fig. 6-2**).

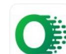
TABELUL 6-1

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL EXEMPLARELOR PATOLOGICE PENTRU CULTURĂ

Notă: Este categoric esențial ca laboratorul de microbiologie să fie informat cu privire la originea zonei de recoltare a probei și la infecția suspectată. Aceste informații determină selectarea mediului de cultură și a duratei de cultivare.

TIPUL CULTURII (SINONIM)	PROBĂ	VOLUM MINIM	RECIPIENT	OBSERVAȚII
Sânge				
Sânge pentru culturi uzuale (aerobi, anaerobi, levuri)	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 flacoane pentru adulți și copii; câte 5 mL (dacă este posibil) în 2 flacoane pentru sugari; mai puțin pentru nou-născuți	Vezi mai jos.[a]	Vezi mai jos.[b]
Sânge pentru fungi, *Mycobacterium* spp.	Sânge integral	Câte 10 mL în 2 flacoane, cât pentru culturile de rutină de sânge, în tub Isolator cerut de la laborator	La fel ca și pentru culturile de rutină de sânge	Se specifică „a se păstra pentru o incubație extinsă", din moment ce agenții fungici ar putea avea nevoie de 4 săptămâni pentru a se dezvolta.
Sânge – Isolator (liză prin centrifugare)	Sânge integral	10 mL	Eprubete de separare (Isolator)	Procedeu utilizat în special pentru fungi, *Mycobacterium* și alte microorganisme aerobe dificil de cultivat și pentru eliminarea antibioticelor din sângele cultivat, în care microorganismele sunt concentrate prin centrifugare.
Tractul respirator				
Nas	Tampon cu secreții nazale	Un tampon	Sistem pentru izolarea streptococilor de grup A sau un sistem similar de transport cu mediu adecvat de depozitare	Pot fi utilizate tampoane din alginat de calciu.
Gât	Tamponarea faringelui posterior, a ulcerațiilor sau a zonelor purulente suspectate	Un tampon	Sistem pentru izolarea streptococilor de grup A sau un sistem similar de recoltare a probei, cu mediu adecvat de depozitare	Vezi mai jos.[c]
Spută	Spută proaspăt recoltată (nu salivă)	2 mL	Sistem standard disponibil pentru colectarea sputei sau recipient steril similar cu capac filetat	*Motiv de respingere*: se vor lua măsuri de precauție ca proba recoltată să fie spută și nu salivă. Examinarea cu ajutorul colorației Gram, a numărului celulelor epiteliale și a leucocitelor polimorfonucleare, poate reprezenta o parte importantă a procesului de evaluare. Sputa obținută prin provocare nu va fi respinsă.
Aspirat bronșic	Aspirat transtraheal, probă recoltată prin bronhoscopie sau ca aspirat bronșic	1 mL de material aspirat sau periaj fixat pe mediu de transport	Aspirat steril sau tub de bronhoscopie, periaj bronhoscopic într-un recipient separat steril	În funcție de analiza diagnostică (de exemplu, *Pneumocystis*), pot fi necesare măsuri de precauție suplimentare.

(continuare)



TABELUL 6-1

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL EXEMPLARELOR PATOLOGICE PENTRU CULTURĂ (*CONTINUARE*)

TIPUL CULTURII (SINONIM)	PROBĂ	VOLUM MINIM	RECIPIENT	OBSERVAȚII
Fecale				
Fecale pentru culturi de rutină: *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*	Tamponament rectal sau (de preferat) prelevare aleatorie din scaun proaspăt emis	1 g scaun sau două tampoane rectale	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac ermetic închis; de asemenea, sunt acceptate și alte recipiente ermetice	Dacă sunt suspectate specii de *Vibrio*, laboratorul va fi avertizat și vor fi utilizate metode speciale de colectare/transport.
Fecale pentru *Yersinia*, *E. coli* O157	Prelevare aleatorie din scaun proaspăt emis	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac ermetic închis	*Limitări*: procedura necesită utilizarea tehnicilor de îmbunătățire.
Fecale pentru *Aeromonas* și *Plesiomonas*	Prelevare aleatorie din scaun proaspăt emis	1 g	Recipient de carton plastifiat sau de plastic cu capac ermetic închis	*Limitări*: proba de fecale nu va fi însămânțată pentru aceste microorganisme fără a se realiza culturi și pentru alți patogeni enterici.
Tractul uro-genital				
Urină	Probă de urină eliminată după o igienă atentă sau colectată prin cateter	0,5 mL	Recipient steril, ermetic, cu capac cu înșurubare sau eprubetă specială pentru transportul urinei	Vezi mai jos.[d]
Secreții uro-genitale	Secreții vaginale sau uretrale, tampoane cervicale, lichid din cavitatea uterină, lichid prostatic etc.	Un tampon sau 0,5 mL de lichid	Tampoanele vaginale și rectale vor fi transportate în mediu de transport Amies sau în mediu de transport similar pentru *Streptococcus* de grup B; pentru *Neisseria gonorrhoeae* se preferă însămânțarea directă	Trebuie evitată recoltarea secreției vaginale pentru cultură „uzuală", atât timp cât se suspectează un anumit agent patogen. Pentru identificarea mai multor microorganisme (de exemplu, *Streptococcus* grup B, *Trichomonas*, *Chlamydia* sau specii de *Candida*), pentru fiecare microorganism în parte trebuie recoltat un tampon separat.
Fluide corporale, aspirate și țesuturi				
Lichid cefalorahidian (puncție lombară)	Lichid cefalorahidian	1 mL pentru culturi uzuale; ≥ 5 mL pentru *Mycobacterium*	Eprubetă sterilă cu dop ermetic	Nu se refrigerează; se transportă cât mai repede posibil la laborator.
Fluide corporale	Fluide corporale aspirate aseptic	1 mL pentru culturi uzuale	Eprubetă sterilă cu dop ermetic. Proba poate fi lăsată în seringa utilizată pentru recoltare, dacă înainte de transport și se atașează un capac.	Pentru anumite fluide corporale (de exemplu, probă de lavaj peritoneal), un volum mai mare este util pentru izolarea bacteriilor aflate în număr redus.
Materiale bioptice și aspirate	Țesut recoltat chirurgical, țesut osos, măduvă osoasă tratată cu anticoagulant, material bioptic sau alte probe recoltate din zone considerate în mod normal sterile	1 mL lichid sau 1 g țesut	Tampoane tip medii de cultură sterile sau sistem de transport similar care conțin mediu de transport. Pentru probele de țesut vor fi utilizate flacoane de sticlă sau recipiente sterile.	Identificarea corectă a probelor și a sursei este esențială. Atât pentru analiza microbiologică, cât și pentru cea histopatologică trebuie recoltată o cantitate suficientă de țesut.

(*continuare*)

TABELUL 6-1

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL EXEMPLARELOR PATOLOGICE PENTRU CULTURĂ (CONTINUARE)

TIPUL CULTURII (SINONIM)	PROBĂ	VOLUM MINIM	RECIPIENT	OBSERVAȚII
Leziuni	Material purulent, sau din conținutul abceselor, obținut din plăgi sau abces fără contaminare cu microfloră normală	2 tampoane sau 0,5 mL puroi aspirat	Tampoane pentru însămânțare sau sistem de transport similar, sau eprubetă sterilă cu dop ermetic. Pentru culturi anaerobe simultane, proba va fi transportată în dispozitive de transport anaerobe sau în seringă închisă.	*Colectare*: Când este posibil, conținutul abcesului sau alte fluide vor fi colectate în seringă (de preferat decât cu ajutorul unui tampon) pentru a asigura un volum optim și un mediu anaerob.
Recomandări speciale				
Fungi	Pot fi utilizate tipurile de probe menționate anterior. În cazul în care urina și sputa sunt utilizate pentru cultura fungilor, este de preferat ca probele să fie obținute de dimineață.	1 mL sau după cum s-a specificat anterior pentru fiecare probă menționată. Pentru analiza fungilor din urină pot fi necesare volume mari.	Container steril, etanș, cu dop ermetic.	*Colectare*: proba trebuie transportată la laboratorul de microbiologie în termen de o oră. Trebuie evitată contaminarea cu flora normală a pielii, a rectului, a tractului vaginal sau a altor suprafețe ale corpului.
Mycobacterium (bacili acido-alcoolo-rezistenți)	Spută, țesut, urină, lichide corporale	10 mL lichid sau fragmente mici de țesut. Nu vor fi utilizate tampoane.	Container steril, etanș, cu dop ermetic.	Detectarea speciilor de *Mycobacterium* este îmbunătățită prin utilizarea tehnicilor de concentrare. Frotiurile și culturile din lichide pleurale, peritoneale și pericardice adeseori au randament scăzut. Pentru același pacient este recomandată realizarea mai multor culturi. Însămânțarea în mediu lichid reduce timpul detecției.
Legionella	Lichid pleural, biopsie pulmonară, lichid de lavaj bronhoalveolar, biopsie bronșică/transbronșică. Este esențial transportul imediat la laborator.	1 mL lichid; probă de țesut de orice mărime, deși, când este posibil, se va recolta o probă de 0,5 g.	—	—
Microorganisme anaerobe	Probe aspirate din abcese sau din fluidele corporale	1 mL de lichid aspirat, 1 g de țesut sau 2 tampoane	Se impune utilizarea unui dispozitiv de transport în condiții anaerobe.[e]	În afară de însămânțarea probelor strict pentru anaerobe, de asemenea trebuie realizate culturi și pentru bacteriile facultativ anaerobe. Se preferă lichide sau fragmente de țesut decât tampoane.

(continuare)

TABELUL 6-1

INSTRUCȚIUNI PENTRU RECOLTAREA ȘI TRANSPORTUL EXEMPLARELOR PATOLOGICE PENTRU CULTURĂ (CONTINUARE)

TIPUL CULTURII (SINONIM)	PROBĂ	VOLUM MINIM	RECIPIENT	OBSERVAȚII
Virusuri[f]	Secreții ale tractului respirator, aspirate de lavaj de la nivelul tractului respirator, tampoane cu secreție nazală, probe de sânge (inclusiv strat leucocitar), tampoane cu secreții vaginale și rectale, probe de secreții de la nivelul leziunilor tegumentare suspecte, probe de scaun (în unele cazuri)	1 mL lichid, un tampon sau 1 g de fecale, fiecare în mediul adecvat de transport	În general, pentru cultura virusurilor, recipientele sterile pentru probele de fluide sau fecale sau probele obținute pe tampoane sunt corespunzătoare (menținute în gheață, dar nu congelate). Probele de plasmă sau straturile leucocitare din eprubetele sterile de colectare vor fi menținute la 4-8^{0}C. Dacă probele trebuie expediate sau păstrate timp îndelungat, de obicei se recomandă congelarea la –80^{0}C.	Majoritatea probelor pentru cultură sunt transportate în medii cu antibiotice pentru a preveni suprainfectarea bacteriană și inactivarea virusurilor. Multe probe vor fi păstrate la rece, dar nu vor fi congelate, cu asigurarea că sunt transportate imediat la laborator. Procedurile și mediile de transport diferă în funcție de agentul care urmează a fi cultivat și de durata transportului.

[a] Pentru probele recoltate de la adulți și copii vor fi utilizate două flacoane (mai mici pentru probele pediatrice); unul cu dextroză-fosfat, soia triptică sau alt bulion adecvat, și celălalt cu tioglicolat sau un alt bulion care conține agenți reducători corespunzători pentru izolarea strict a microorganismelor anaerobe. În cazul copiilor, de la care poate fi obținut un volum limitat de sânge, ar trebui făcută doar o cultură pentru aerobe, doar dacă nu există o îngrijorare specifică pentru septicemie anaerobă (de exemplu, cu infecții abdominale). Pentru situațiile speciale (precum suspiciunea de infestație fungică, endocardita care prezintă cultură negativă sau infecțiile micobacteriene), trebuie utilizate diferite sisteme de colectare a sângelui (sisteme Isolator; vezi tabelul).

[b] Colectare: trebuie aplicate metode corespunzătoare de dezinfecție, atât pentru lamela de sticlă, cât și pentru pacient. Va fi exclusă pătrunderea aerului în sticlele cu bulion pentru culturile anaerobe. Atenție specială: nu există teste microbiologice de importanță clinică mai mare decât detectarea patogenilor prezenți în sânge. Identificarea rapidă a agenților bacterieni și fungici constituie un element determinant pentru supraviețuirea pacienților. Bacteriile pot fi continuu prezente în sânge (precum în endocardite, în sepsisul în stadiu avansat și în fazele incipiente ale salmonelozei și brucelozei) sau în mod intermitent (precum în majoritatea celorlalte infecții bacteriene, în care bacteriile se descarcă sporadic în sânge). Majoritatea sistemelor pentru cultura sângelui întrebuințează 2 flacoane separate care conțin bulion: unul care este aerisit, pentru dezvoltarea microorganismelor facultative și aerobe, și unul care este menținut în condiții anaerobe. În cazul suspectării unei bacteriemii/fungemii continue, înainte de inițierea tratamentului vor fi recoltate 2-3 probe sau, dacă este suspectată prezența unor microorganisme care se dezvoltă greu, chiar în număr mai mare. În cazul bacteriemiei intermitente, în primele 24 de ore se vor recolta 2-3 probe la interval de minimum o oră.

[c] Microflora normală include streptococi α-hemolitici, specii saprofite de *Neisseria*, bacili difterici și specii de *Staphylococcus*. Cultura aerobă a probelor recoltate din gât (de rutină) include screeningul și identificarea speciilor de streptococi ß-hemolitici și a altor microorganisme potențial patogene. Chiar dacă sunt considerate ca făcând parte din flora normală, la cerere, majoritatea laboratoarelor vor identifica și microorganisme precum *Streptococcus aureus, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. Când este suspectată prezența *Neisseria gonorrhoeae* și *Corynebacterium diphtheriae*, se recomandă solicitarea de culturi speciale.

[d] (1) În cazul probelor recoltate în condiții speciale de igienă, de la jumătatea jetului urinar sau obținute cu ajutorul sondei Foley sau a sondei permanente, care conțin 50.000 de microorganisme/mL și din care se izolează maximum trei specii microbiene, ar trebui ca microorganismele să fie identificate. Nu se vor lucra culturi recoltate din zona terminală a sondei permanente sau din punga de colectare a pacientului cateterizat. (2) Probele de urină recoltate prin cateterizare sau puncție vezicală ar trebui supuse unor teste complete (pentru identificarea și testarea sensibilității) pentru toate microorganismele potențial patogene, indiferent de numărul coloniilor. (3) Unele probleme clinice (de exemplu, disuria acută la femei) justifică identificarea și testarea sensibilității microorganismelor din tulpinile izolate, prezente în concentrații <50.000/mL.

[e] Probele aspirate în seringi închise sau în alte dispozitive de transport care limitează expunerea la oxigen, sunt corespunzătoare pentru culturile microorganismelor anaerobe. Pot fi utilizate o varietate de dispozitive de transport disponibile în comerț/pe piață. Trebuie evitată contaminarea cu microflora normală a pielii, a rectului, a regiunii vaginale și a altor zone ale organismului. Containerele de colectare pentru culturile aerobe (precum tampoanele uscate) și probele inadecvate (de exemplu, probe refrigerate, spută expectorată, fecale, aspirate gastrice și colecții de secreții vaginale, din gât, nazale și rectale) vor fi respinse ca fiind inadecvate.

[f] În general, laboratoarele utilizează diverse metode de identificare a agenților virali și, înainte de expedierea către laborator, trebuie verificate cerințele specifice fiecărei probe.

IZOLAREA AGENȚILOR VIRALI

(Vezi și Cap. 82) În cazul în care prezența anticorpilor din ser nu este un criteriu de diagnosticare a infecției active, atunci când diagnosticul serologic nu este practic sau când imunodozările au o sensibilitate inadecvată, adesea agenții patogeni virali sunt cercetați prin cultivare. Semnalul biologic, virusul, este amplificat la un nivel detectabil. Deși pentru culturile virale sunt disponibile un număr de tehnici, un element esențial îl reprezintă cultivarea unui monostrat de celule de mamifer, sensibile la infecția cu virusul suspectat. Aceste celule servesc ca sistem de amplificare, permițând proliferarea particulelor virale. Virusul poate fi detectat prin observarea directă a celulelor cultivate din punctul de vedere al efectelor citopatice sau prin detectarea, după incubare, a imunofluorescenței antigenelor virale. Cultivarea virală convențională este utilă pentru detectarea agenților patogeni cu propagare rapidă, precum virusul herpes simplex. Virusurile care se dezvoltă mai lent (de exemplu, citomegalovirusul și virusul varicelo-zosterian) pot fi detectate rapid

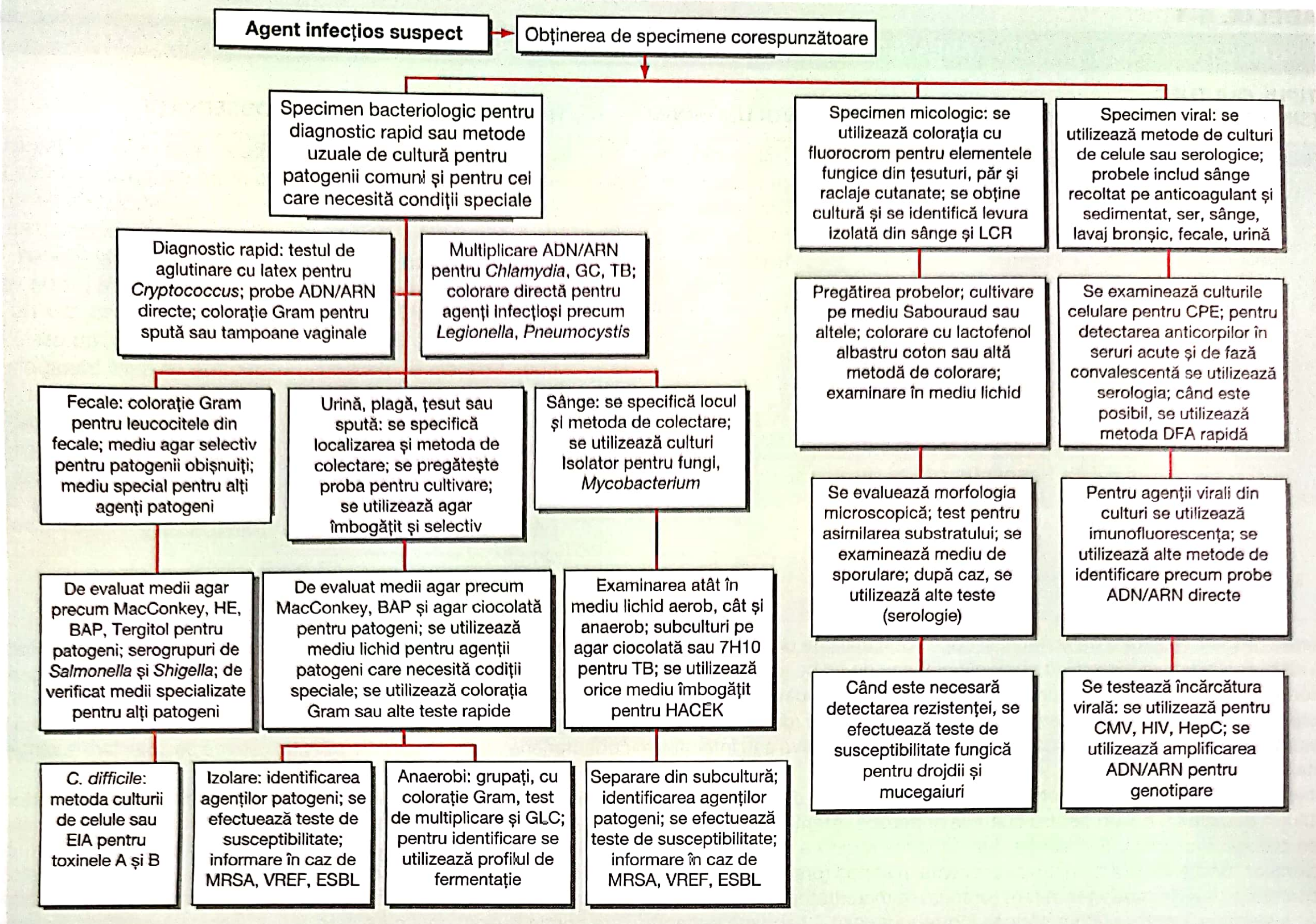


FIGURA 6-2

Algoritmi generali privind prelucrarea probelor utilizate în laboratoarele de microbiologie clinică. BAP, placă de agar cu sânge; CMV, citomegalovirus; CPE, efecte citopatice; LCR, lichid cefalorahidian; DFA, metoda directă de detectare a anticorpilor fluorescenți (*direct fluorescent antibody*); EIA, metoda imunoenzimatică; ESBL, beta-lactamază cu spectru extins; GBS, *Streptococcus* grup B; GC, *Neisseria gonorrhoeae*; GLC, cromatografia gaz-lichid; HACEK, *Haemophilus aphrophilus/parainfluenzae/paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*; HE, mediu Hektoen enteric; HepC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină; TB, *Mycobacterium tuberculosis*; VREF, *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină.

prin cultivarea într-un flacon (cultură *shell-vial*), în care proba este centrifugată pe un monostrat de celule, ulterior incubată 1-2 zile și, în final, colorată pentru detectarea antigenilor virali, prin conjugarea anticorpilor cu fluorocrom.

AUTOMATIZAREA DETECTĂRII MICROBIENE ÎN SÂNGE

Detectarea în sânge a agenților patogeni microbieni este dificilă, deoarece, de cele mai multe ori, numărul microorganismelor prezente în eșantion este redus și integritatea și capacitatea de reproducere a organismelor pot fi deteriorate prin mecanisme de apărare umorale sau prin intervenția agenților antimicrobieni. De-a lungul anilor, sistemele care se bazează pe detectarea gazelor (de obicei, CO_2) produse de bacteriile și de drojdiile din mediul de cultură din sânge au permis automatizarea procedeului de detecție. Cele mai frecvente sisteme implică fie (1) măsurarea presiunii gazului din spațiul superior pentru a indica producția sau consumul bacterian de gaz, fie (2) utilizarea sistemelor optice de reflexie, prevăzute cu o diodă emițătoare de lumină și o fotodiodă, utilizată pentru a detecta schimbare culorii la nivelul unui indicator sensibil la CO_2, montat la baza flaconului de hemocultură. Acest sistem măsoară concentrația de CO_2, fiind un indicator al creșterii microbiene. Astfel de metode nu sunt mai sensibile decât ochiul uman în detectarea unei culturi pozitive; cu toate acestea, deoarece sticlele din cadrul unui sistem automatizat sunt monitorizate mai frecvent, adesea o cultură pozitivă este detectată mai rapid decât prin tehnici manuale și informații importante, inclusiv rezultatul colorației Gram și al testelor preliminare de susceptibilitate, pot fi obținute mai devreme. Un avantaj al sistemelor automate de cultură a sângelui constă în faptul că sticlele sunt scanate în mod continuu, printr-o procedură neinvazivă de monitorizare, și în acest fel probabilitatea de contaminare în laborator este scăzută. O serie de factori afectează randamentul hemoculturii pacienților cu bacteriemie. Creșterea volumului de

sânge testat intensifică șansa detectării unei culturi pozitive. O creștere a volumului de la 10 la 20 mL de sânge crește procentul culturilor pozitive cu aproximativ 30%; cu toate acestea, acest efect este mai puțin pronunțat în cazul pacienților cu endocardită bacteriană. De asemenea, obținerea de culturi multiple (până la 3, într-un interval de 24 de ore) crește posibilitatea de a detecta un agent patogen bacterian. Cultivarea prelungită și subcultura oarbă, pentru detectarea celor mai multe bacterii care necesită condiții speciale (de exemplu, specii de *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* și *Kingella*), nu necesită sisteme automatizate de hemocultură.

De asemenea, sistemele automatizate au fost aplicate pentru detectarea dezvoltării microbiene în alte specimene decât sângele, precum lichidul peritoneal și alte fluide în mod normal sterile. Dacă pentru cultură sunt utilizate medii lichidiene adecvate, în anumite sisteme automatizate pot fi detectate specii de *Mycobacterium*. Deși pentru drojdii și cele mai multe bacterii sistemele automatizate de hemocultură sunt mai sensibile decât metodele de liză-centrifugare (de exemplu, Isolator), cultivarea prin ultima variantă menționată este recomandată pentru fungii filamentoși, *Histoplasma capsulatum* și unele bacterii care necesită condiții speciale (*Legionella* și *Bartonella*).

DETECTAREA AGENȚILOR PATOGENI PRIN METODE SEROLOGICE

Măsurarea anticorpilor serici furnizează un marker indirect al infecției anterioare sau al celei curente cu un agent viral sau cu alți patogeni, incluzând *Brucella, Legionella, Rickettsia* și *Helicobacter pylori*. De obicei, semnalul biologic este dat de anticorpii IgM sau IgG îndreptați împotriva antigenelor de suprafață. Sistemele de detectare le includ pe cele folosite pentru antigenele bacteriene (reacțiile de aglutinare, imunofluorescența și EIA), precum și sistemele de detectare unică, precum inhibarea hemolizei și fixarea complementului. În general, metodele serologice fac parte din două categorii: cele care determină nivelele anticorpilor protectori și cele care măsoară modificările titrurilor de anticorpi din cadrul infecției curente. Determinarea unui răspuns din partea anticorpilor, ca măsură a imunității curente, este importantă în cazul agenților virali pentru care există vaccinuri, cum ar fi virusul rubeolei și virusul varicelo-zosterian; testele care urmăresc acest aspect folosesc, cel mai adesea, două probe de ser pentru o determinare calitativă a nivelurilor de anticorpi protectori. Testele serologice cantitative pentru detectarea creșterii titrurilor de anticorpi utilizează frecvent probe perechi de ser obținute în faza de atac a bolii și la interval de 10-14 zile ulterior (adică probe de fază acută și de fază de convalescență). Având în vedere că perioada de incubație, înainte ca simptomele să fie observate, poate fi suficient de lungă pentru producerea unui răspuns al anticorpilor, evidențierea doar a anticorpilor din faza acută este adesea insuficientă pentru a stabili diagnosticul de infecție activă, spre deosebire de expunerea din trecut. În aceste circumstanțe, anticorpii de tip IgM pot fi utili ca măsură a răspunsului precoce și de fază acută din partea organismului. O creștere de 4 ori a titrului total de anticorpi sau a activității EIA, între probele din faza acută și cea de convalescență, este de asemenea considerată o dovadă a infecției active.

În cazul anumitor agenți virali, cum este virusul Epstein-Barr, anticorpii produși pot fi direcționați împotriva unor antigene diferite, în timpul diferitelor faze ale infecției. Din acest motiv, pentru a determina stadiul infecției, majoritatea laboratoarelor realizează teste pentru anticorpii îndreptați atât asupra antigenelor capsidei virale, cât și asupra antigenelor asociate cu celulele gazdă recent infectate.

METODELE DE IDENTIFICARE

Odată ce bacteriile sunt izolate, caracteristicile care sunt ușor detectabile după dezvoltarea pe mediile agar (mărimea coloniei, culoarea, reacțiile hemolitice, mirosul, aspectul microscopic) pot sugera o specie, dar identificarea definitivă necesită teste suplimentare. Metodele de identificare includ fenotiparea biochimică clasică, aceasta fiind, în continuare, cea mai comună abordare, și metodele mai rafinate, cum ar fi cromatografia de gaze și testele acidului nucleic.

FENOTIPAREA CLASICĂ

Identificarea fenotipică clasică a bacteriilor implică teste pentru antigenele proteice sau de tip carbohidrat, pentru producția de enzime specifice, privind capacitatea de a metaboliza substraturi specifice și surse de carbon (cum ar fi hidrații de carbon) sau producerea anumitor metaboliți. Sunt disponibile versiunile rapide ale unora dintre aceste teste și multe organisme comune pot fi identificate încă din prima zi de creștere. Alte microorganisme, în special bacteriile gram-negative, necesită o testare mai amplă, manuală sau automată.

Sistemele automatizate permit identificarea fenotipică rapidă a bacteriilor patogene. Cele mai multe dintre aceste sisteme se bazează pe tehnici de biotipare, în care elementele izolatele sunt cultivate pe mai multe substraturi și modelul reacției este comparat cu modelele cunoscute ale diferitelor specii bacteriene. Această procedură este relativ rapidă și sistemele disponibile în comerț includ fermentația miniaturizată, care codifică pentru a simplifica înregistrarea rezultatelor și realizează calcule probabilistice pentru cei mai frecvenți agenți patogeni. În cazul în care metoda de abordare a biotipării este automatizată și procesul de citire este asociat unei analize computerizate a datelor, microorganisme cu creștere rapidă (cum ar fi enterobacteriaceele) pot fi identificate în câteva ore de la detecția pe plăcile de agar.

Diferite sisteme folosesc enzime preformate pentru o identificare chiar mai rapidă (în 2-3 ore). Aceste sisteme nu se bazează pe dezvoltarea bacteriană *per se* pentru a determina dacă un substrat a fost utilizat. Ele folosesc o substanță de inoculare densă, în care enzimele bacteriene specifice sunt prezente în cantități suficiente pentru a converti rapid substratul în alte produse. În plus, unele sisteme folosesc metode de detectare fluorogenică a substratului/produșilor finali pentru creșterea sensibilității (prin amplificarea semnalului).

CROMATOGRAFIA GAZ-LICHID

Cromatografia gaz-lichid este adesea utilizată pentru a detecta produșii metabolici finali ai fermentației bacteriene. O aplicație comună este identificarea acizilor grași cu lanț scurt, produși de bacteriile strict anaerobe în timpul fermentării glucozei. Deoarece tipurile și concentrațiile relative ale acizilor volatili diferă între diferitele genuri și specii care alcătuiesc acest grup de microorganisme, astfel de informații servesc ca „amprentă" metabolică pentru identificarea unui anumit element izolat.

Cromatografia gaz-lichid poate fi cuplată la un sistem sofisticat de software cu rol în analiza semnalului, pentru identificarea și cuantificarea acizilor grași cu catenă lungă (LCFA – *long-chain fatty acids*) din membranele externe și pereții celulari ai bacteriilor și fungilor. Pentru orice specie dată, tipurile și concentrațiile relative ale LCFA sunt suficient de caracteristice pentru a permite diferențierea chiar față de specii strâns înrudite. Un microorganism poate fi identificat definitiv în decurs de câteva ore după detectarea creșterii pe mediu adecvat. Analiza LCFA este una dintre cele cel mai avansate proceduri disponibile în prezent pentru caracterizarea fenotipică.

TESTELE PENTRU ACIDUL NUCLEIC

Tehnicile pentru detectarea și cuantificarea secvențelor specifice de ADN și ARN, secvențe de bază în probele clinice, au devenit instrumente pregnante pentru diagnosticul infecțiilor bacteriene, virale, parazitare și fungice. Testările acidului nucleic sunt utilizate cu rolul de a atinge patru obiective. În primul rând, sunt folosite pentru a detecta și, uneori, pentru a cuantifica agenții patogeni specifici din probele clinice. În al doilea rând, aceste teste sunt utilizate pentru identificarea microorganismelor (de obicei bacterii) care sunt dificil de recunoscut prin metode convenționale. În al treilea rând, testele acizilor nucleici sunt utilizate pentru a determina dacă două sau mai multe elemente izolate ale aceluiași agent patogen sunt strâns înrudite (aparținând aceleiași „clone" sau „tulpini"). În al patrulea rând, aceste teste sunt utilizate pentru a prezice sensibilitatea microorganismelor (de obicei viruși) la agenții chimioterapeutici. Tehnologia actuală cuprinde o gamă largă de metode pentru amplificarea și detecția semnalului, dintre care unele au fost aprobate de FDA (Food and Drug Administration) pentru diagnosticul clinic.

Utilizarea testelor pentru acidul nucleic implică în general liza celulelor intacte sau a virusurilor și denaturarea ADN-ului sau a ARN-ului, pentru a deveni monocatenar. Proba(ele) sau un primer(i) complementar secvenței țintă specific patogenă poate fi hibridizat(ă) pe o secvență țintă, într-o soluție sau pe un suport solid, în funcție de sistemul utilizat. De asemenea, este posibilă hibridizarea in situ a unei probe pe o țintă, fapt care permite utilizarea sondelor cu agenții patogeni prezenți în probele de țesut. Odată ce sonda(ele) sau primerul(ii) au fost hibridizați pe o țintă (semnal biologic), pot fi folosite o

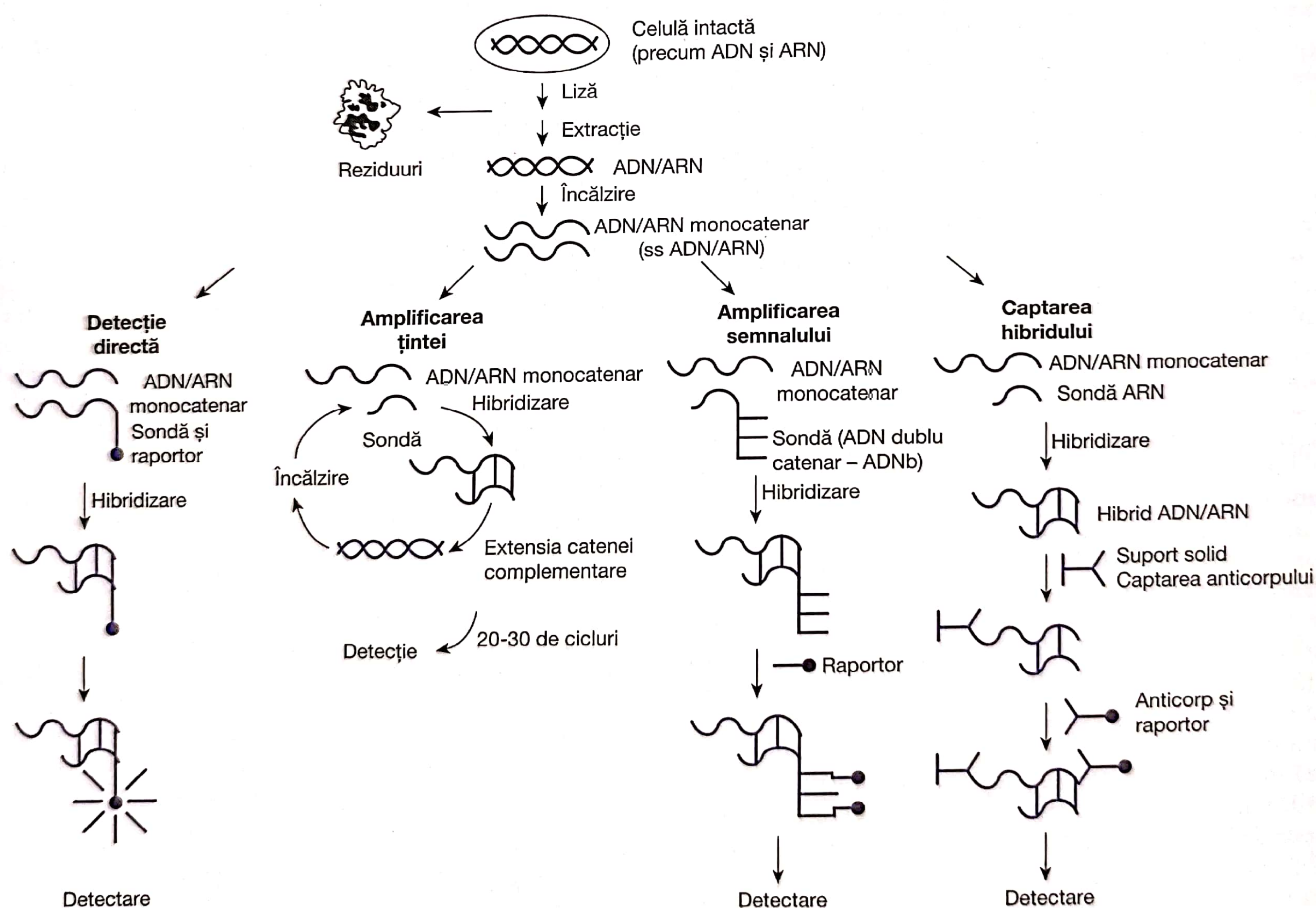


FIGURA 6-3
Strategiile pentru amplificarea și/sau detectarea unui complex țintă-sondă. ADN-ul sau ARN-ul extras din microorganism este încălzit pentru a obține un lanț monocatenar de ADN/ARN care să conțină secvențele țintă corespunzătoare. Aceste secvențe țintă pot fi hibridizate direct (detecție directă), cu sonde atașate de moleculele raportor; înainte de atașarea unei sonde raportor, ele pot fi amplificate prin cicluri repetate de extensie a lanțului complementar (reacție de polimerizare în lanț); sau semnalul țintă al sondei poate fi amplificat prin hibridizare cu o sondă adițională ce conține multiple copii ale unei secvențe țintă raportor secundare (ADN cu lanț ramificat sau ADNb). De asemenea, hibrizii ADN/ARN pot fi „capturați" pe un suport solid (captare hibrid), cu anticorpul direcționat către hibrizii ADN/ARN, utilizat pentru concentrarea lor, și un al doilea anticorp cuplat la o moleculă raportor care se atașează de hibridul capturat.

varietate de strategii pentru a detecta, a amplifica și/sau a cuantifica complexul țintă-sondă (**Fig. 6-3**).

Sondele pentru detectarea directă în probele clinice a agenților patogeni

Sondele de acid nucleic sunt utilizate pentru detectarea directă a patogenilor prezenți în probele clinice, fără amplificarea catenei țintă de ADN sau ARN. Astfel de teste detectează o secvență relativ scurtă de baze specifice unui anumit agent patogen aflat pe ADN-ul sau ARN-ul monocatenar, prin hibridizarea unei secvențe complementare de baze (sondă) cuplată la un sistem „raportor", care servește ca semnal de detecție. Sondele de acid nucleic sunt disponibile în comerț pentru detecția directă a numeroși agenți patogeni bacterieni și parazitari, incluzând *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae* și *Streptococcus* de grup A. De asemenea, a fost aprobat un test combinat pentru a detecta și a diferenția agenții vaginitei/vaginozei (*Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* și specii de *Candida*). Pentru a confirma identitatea agenților patogeni cultivați, incluzând unele mucegaiuri dimorfice, specii de *Mycobacterium* și alte bacterii (de exemplu, specii de *Campylobacter*, specii de *Streptococcus* și de *Staphylococcus aureus*), sunt disponibile o varietate de sonde. Sondele pentru detectarea directă a bacteriilor patogene sunt de multe ori destinate secvențelor înalt conservate de ARN ribozomal 16S, care se regăsesc în mult mai multe copii decât ale unei singure secvențe de ADN genomic dintr-o celulă bacteriană. Sensibilitatea și specificitatea testelor de sondă pentru detectarea directă sunt comparabile cu acelea ale unor teste mai tradiționale, printre care se regăsesc EIA și cultivarea.

Într-un test alternativ de sondă, denumit *captare hibrid*, o sondă ARN se aliniază la o țintă ADN, iar ARN-ul hibrid rezultat este captat pe un suport solid prin anticorpi specifici pentru hibrizii ARN/ADN (concentrare/amplificare) și detectat prin anticorpi specifici marcați prin chimioluminiscență pentru hibrizii ARN/ADN. Testele de captare a hibridului sunt disponibile pentru *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, citomegalovirus și virusul papiloma uman.

Numeroase laboratoare au dezvoltat propriile sonde de agenți patogeni; cu toate acestea, cu excepția cazului în care se efectuează un protocol de validare a metodei pentru testele de diagnosticare, legea federală din Statele Unite limitează la cercetare utilizarea unor astfel de sonde.

Strategiile de testare a amplificării acizilor nucleici

Teoretic, o singură secvență țintă de acid nucleic poate fi amplificată la niveluri detectabile. Există mai multe strategii pentru testele de amplificare a acizilor nucleici (NAAT – *nucleic acid amplification tests*), incluzând PCR (*polymerase chain reaction*), LCR (*ligase chain reaction*), amplificarea deplasării catenei și replicarea de sine stătătoare a secvenței. În fiecare caz, amplificarea exponențială a unei secvențe de ADN sau ARN specific patogene depinde de primerii care se alipesc de secvența țintă. Acidul nucleic amplificat poate fi detectat după ce reacția este completă sau (detectare în timp real) prin procedee de amplificare. Sensibilitatea NAAT este mult mai mare decât cea a metodelor tradiționale de testare, cum ar fi cultivarea. Cu toate acestea, este importantă atenția cu care sunt efectuate testele, deoarece contaminarea încrucișată a materialului clinic cu ADN sau ARN din alte surse (chiar și la niveluri scăzute) poate determina rezultate fals-pozitive.

PCR, prima și în continuare cea mai comună NAAT, necesită încălzirea repetată a ADN-ului pentru a separa cele două catene complementare ale dublului helix, hibridizarea unei secvențe de primeri cu secvența țintă corespunzătoare, amplificarea țintei folosind PCR pentru extensia catenei complementare și detecția semnalului cu ajutorul unei sonde marcate. Metodele de monitorizare a PCR după fiecare ciclu de amplificare – fie prin încorporarea de colorant fluorescent în ADN în timpul extensiei primerului, fie prin utilizarea de sonde fluorescente capabile de a transfera energia de rezonanță a fluorescenței – au redus perioada necesară pentru a detecta un obiectiv specific. O alternativă a NAAT utilizează amplificarea mediată de transcriere, în care o secvență țintă de ARN este convertită în ADN, care apoi este transcrisă exponențial într-o țintă ARN. Avantajul acestei metode constă în faptul că pentru amplificare este necesară numai o singură etapă de încălzire/aliniere. În prezent, pe piață sunt disponibile testele de amplificare pentru *Mycobacterium tuberculosis*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus* de grup B și *S. aureus* rezistent la meticilină. Și în cazul acesta, multe laboratoare au folosit polimeraza *taq*, disponibilă pe piață, secvențe de sondă și reactivi analitici specifici pentru a dezvolta teste „de casă" de uz diagnostic. Aspectele legate de controlul calității, interpretarea rezultatelor, prelucrarea probelor, precum și cerințele de reglementare au încetinit dezvoltarea comercială a multor kituri de teste de diagnostic.

Identificarea bacteriilor altfel dificil de recunoscut implică o amplificare inițială a unei regiuni înalt conservate de ADNr 16S, prin metoda PCR. Ulterior este realizată secvențierea automată a câtorva sute de baze și informațiile referitoare la secvență sunt comparate cu baze de date extinse care conțin elemente de referință legate de mii de secvențe a diferite microorganisme. Cu toate că secvențierea 16S nu este la fel de rapidă ca și alte metode și este încă relativ costisitoare pentru utilizarea de rutină într-un laborator de microbiologie clinică, ea devine o metodă definitorie pentru identificarea organismelor neobișnuite sau dificil de cultivat.

Strategiile de testare cantitativă a acidului nucleic

Odată cu apariția regimurilor terapeutice noi pentru boala asociată infecției cu HIV, infecției cu citomegalovirus și infecțiilor cu virusurile hepatitei B și C, răspunsul la tratament a fost monitorizat, în diferite momente după inițierea terapiei, prin determinarea atât a genotipului, cât și a „încărcăturii virale". NAAT cantitative sunt disponibile pentru HIV (PCR), citomegalovirus (PCR), hepatita B (PCR) și hepatita C (PCR și TMA – *transcription-mediated amplification*). Multe laboratoare au validat și au efectuat teste cantitative pentru aceste afecțiuni și alți agenți patogeni (de exemplu, virusul Epstein-Barr), folosind reactivi analitici specifici pentru NAAT.

Testarea ADN-ului cu catenă ramificată (ADNb) este o alternativă la NAAT pentru testarea cantitativă a acidului nucleic. Într-o astfel de testare, ADNb se atașează la un sit diferit de secvența țintă de legare al sondei originale. Oligonucleotidele marcate prin chemiluminiscență se pot lega ulterior la mai multe secvențe repetitive situate pe ADNb. Semnalul amplificat de ADNb este detectat prin chemiluminescență. Analizele ADNb pentru încărcătura virală a HIV, a virusului

hepatitei B și a virusului hepatitei C au fost aprobate de FDA. Avantajul testelor ADNb față de PCR constă în faptul că, pentru a hibridiza sonda țintă de legare la secvența țintă, pentru amplificare este necesară doar o singură etapă de încălzire/aliniere.

Testele de amplificare a acidului nucleic

În plus față de aplicațiile deja discutate, testele acidului nucleic sunt utilizate pentru a detecta și a identifica agenții patogeni dificil de dezvoltat sau necultivabili, cum ar fi *Mycobacterium*, *Legionella*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Babesia*, *Borrelia* și *Tropheryma whippelii*. În plus, au fost dezvoltate metode de detectare rapidă a agenților care determină probleme de sănătate publică, cum ar fi *Franciscella tularensis*, *Bacillus anthracis*, virusul variolei și *Yersinia pestis*.

De asemenea, testele acidului nucleic sunt folosite pentru a determina cât de apropiată este relația între diferite elemente izolate din aceeași specie a agentului patogen. Demonstrarea faptului că bacteriile unei singure clone au infectat mai mulți pacienți în contextul unei posibile căi de transmisie (de exemplu, un furnizor de servicii medicale) oferă dovezi de confirmare a unui focar. Electroforeza pe gel în câmp pulsatoriu rămâne standardul de aur pentru analiza tulpinilor bacteriene. Această metodă implică utilizarea enzimelor de restricție care recunosc secvențele rare de nucleotide pentru a digera ADN-ul bacterian, rezultând fragmente mari de ADN. Aceste fragmente sunt separate prin electroforeză în gel cu polaritate variabilă a curentului electroforetic și apoi sunt vizualizate. Modelele de bandă similare (respectiv, cu diferențele ≤3 în benzi) sugerează faptul că diferite elemente bacteriene izolate sunt strâns legate sau clonale. Metode mai simple de marcare prin colorare sunt secvențierea genelor unice sau multiple și amplificarea bazată pe PCR a secvențelor ADN repetitive din cromozomul bacterian.

Probabil că viitoarele aplicații de testare a acidului nucleic vor include înlocuirea culturii pentru identificarea multor agenți patogeni cu tehnologia semiconductorilor cu cip ADN/ARN, în care mii de secvențe unice de acid nucleic pot fi detectate pe un singur cip de siliciu.

TESTAREA SUSCEPTIBILITĂȚII BACTERIILOR

O principală responsabilitate a laboratorului de microbiologie clinică este de a determina care agenți antimicrobieni inhibă un element bacterian specific izolat. O astfel de testare este utilizată pentru îngrijirea pacientului și pentru monitorizarea problemelor legate de controlul infecțiilor, cum ar fi rezistența la meticilină a *S. aureus* sau rezistența la vancomicină a *Enterococcus faecium*. Sunt utile două modalități de abordare. Prima este reprezentată de evaluarea calitativă a sensibilității, cu răspunsuri clasificate ca fiind sensibile, rezistente sau intermediare. Această abordare poate implica plasarea pe o suprafață de agar, inoculată cu tulpina bacteriană care trebuie testată, a discurilor de hârtie impregnate cu antibiotice (Kirby-Bauer sau metoda difuziei disc/agar), cu măsurarea zonelor de inhibare a creșterii după incubare, sau utilizarea de culturilor de bulion care conțin o concentrație prestabilită de antibiotice (metoda *breakpoint*). Aceste metode au fost calibrate cu atenție prin comparație cu metode cantitative și pe baza experienței clinice cu fiecare antibiotic și zonele de inhibare și valorile critice au fost calculate pentru fiecare specie în parte.

A doua abordare constă în inocularea testului de colorare bacteriană într-o succesiune de culturi de bulion (sau plăci de agar) cu concentrații crescătoare de antibiotic. Cea mai scăzută concentrație de antibiotic care inhibă creșterea microbiană în acest sistem de testare, stabilită vizual, este cunoscută ca fiind *concentrația minimă inhibitorie* (CMI). În tuburile în care nu se observă nicio creștere, fiind subcultivate, poate fi determinată, de asemenea, concentrația minimă de antibiotic necesară pentru a distruge 99,9% din inoculul de pornire (*concentrația minimă bactericidă* sau CMB). Valoarea CMI poate oferi o interpretare categorică asupra sensibilității, a rezistenței sau a răspunsului intermediar, motiv pentru care este utilizată pe scară mai largă decât CMB. Testarea sensibilității cantitative prin tehnica microdiluției bulionului însămânțat, o versiune miniaturizată a tehnicii de diluare a bulionului folosind plăci cu microgodeuri multiple, se pretează la automatizare și este frecvent utilizată în laboratoarele clinice mai mari.

O versiune nouă a metodei disc/agar folosește un gradient de difuzie cantitativă, denumită și metoda difuziei în agar E-test (Epsilometer test), și utilizează un strip absorbant cu valori variabile cunoscute ale concentrațiilor de antibiotice, plasate în lungul benzii. Atunci când stripul este plasat pe suprafața unei plăci de agar însămânțate cu o tulpină bacteriană care urmează să fie testată, antibioticul disperseaza în mediu și este inhibată creșterea bacteriană. CMI este estimată ca fiind cea mai mică concentrație care inhibă vizibil creșterea.

Pentru unele microorganisme, cum ar fi cele strict anaerobe, în general testarea de rutină a sensibilității nu se realizează, din cauza dificultății creșterii organismelor și a sensibilității previzibile la anumite antibiotice a celor mai multe dintre elementele izolate.

TESTAREA SENSIBILITĂȚII AGENȚILOR FUNGICI

Odată cu apariția multor agenți noi pentru tratarea drojdiilor și a agenților fungici sistemici, necesitatea testării individuale a elementelor izolate din punctul de vedere al sensibilității la medicamentele antifungice specifice a crescut. În trecut puține laboratoare au participat la o astfel de testare, din cauza lipsei unor metode standard, cum sunt cele disponibile pentru testarea agenților bacterieni. Cu toate acestea, pentru testarea sensibilității antifungice au fost aprobate mai multe metode. Aceste metode, care determină *concentrația minimă fungicidă* (CMF), sunt similare cu metodele de microdiluție a bulionului utilizate pentru determinarea CMI a bacteriilor. Metoda E-test este aprobată pentru testarea sensibilității levurilor la fluconazol, itraconazol și flucitozină și difuzia discului poate fi folosită pentru a testa sensibilitatea speciilor de *Candida* la fluconazol și voriconazol. Metodele de determinare a CMF asupra agenților fungici, cum ar fi speciile de *Aspergillus*, sunt dificil de efectuat din punct de vedere tehnic și cele mai multe laboratoare clinice solicită astfel de testări în cadrul laboratoarelor de referință.

TESTAREA ANTIVIRALĂ

Vezi Capitolul 82.

CAPITOLUL 7

BIOTERORISMUL MICROBIAN



H. Clifford Lane ■ Anthony S. Fauci

Descrieri privind utilizarea agenților patogeni microbieni ca potențiale arme de război sau în acțiuni de terorism datează din cele mai vechi timpuri. Printre cele mai frecvent citate astfel de episoade sunt acțiunile asirienilor de otrăvire a sistemelor de aprovizionare cu apă, în secolul al VI-lea î.Hr., cu ciuperca *Claviceps purpurea* (cornul/ergotul secarei), aruncarea de către armata tătară, în anul 1346, a leșurilor victimelor ciumei peste zidurile orașului Kaffa și eforturile britanicilor de a răspândi variola în rândul populației native americane, loială francezilor, cu ajutorul păturilor contaminate, în anul 1767. Deși utilizarea armelor chimice pe timp de război a avut loc într-un trecut nu prea îndepărtat, evenimentele tragice din 11 septembrie 2001, urmate îndeaproape de expedierea, prin intermediul serviciilor poștale americane, către mass-media și birourile Congresului, a scrisorilor conținând spori de antrax, au modificat dramatic atât mentalitatea publicului american cu privire la vulnerabilitatea în fața atacurilor bioteroriste microbiene, cât și seriozitatea și intenția guvernului federal de a-și proteja cetățenii împotriva atacurilor viitoare. Știința modernă a dezvăluit metode de răspândire deliberată sau de extindere a bolii pe căi care nu au fost apreciate de predecesorii noștri. Protecția față de astfel de atacuri necesită combinarea cercetării de bază cu practica medicală corectă și cu vigilența constantă.

Deși efectul potențial al unui atac bioterorist ar putea fi uriaș, determinând mii de decese și rate ridicate ale morbidității, se anticipează ca cel mai puternic impact al actelor de bioterorism să fie frica și teroarea pe care o generează. Spre deosebire de războiul biologic, în cazul căruia obiectivul principal constă în distrugerea inamicului prin producerea de victime în masă, un obiectiv important al bioterorismului este de a distruge moralul unei societăți, prin frică și nesiguranță. În timp ce impactul biologic real al unui singur act poate fi redus, gradul de perturbare creată prin conștientizarea faptului că un astfel de atac este posibil ar putea fi enorm. Acest lucru a fost evident prin impactul asupra serviciului poștal al SUA și întreruperea funcțională a activităților segmentului legislativ al guvernului Statelor Unite în urma atacurilor cu antrax menționate anterior. În acest fel, cheia protecției împotriva acestor atacuri o constituie un sistem extrem de funcțional de supraveghere a sănătății publice și a educației, astfel încât atacurile să poată fi recunoscute rapid și controlate eficient. Acest lucru este completat de disponibilitatea unor contramăsuri adecvate, de tipul diagnosticului, al terapiei și al vaccinurilor, atât ca răspuns la atacurile bioteroriste, cât și în vederea anticipării acestora.

Grupul de Lucru pentru Protecția Populației Civile împotriva unui Atac Biologic – *Working Group for Civilian Biodefense* – a întocmit o listă de trăsături-cheie distincte care caracterizează elementele agenților biologici care îi fac deosebit de eficienți ca arme (**tabelul 7-1**). Printre acestea sunt incluse facilitatea răspândirii și a transmiterii agentului, precum și prezența unei baze de date adecvate pentru a permite aplicarea rapidă a cunoștințelor optime referitoare la alți agenți asupra intervențiilor nefavorabile ale factorilor nou depistați în astfel de acțiuni. Agenții de bioterorism pot fi utilizați în forma lor naturală sau pot fi modificați în mod deliberat, pentru a se asigura impactul maxim. Printre abordările de maximizare a efectelor dăunătoare ale agenților biologici se numără modificarea genetică a microbilor, în scopul creșterii rezistenței la acțiunea substanțelor antimicrobiene sau prin eludarea sistemului imunitar, crearea aerosolilor cu particule fine, tratamentul chimic pentru stabilizarea și prelungirea infecțiozității, precum și modificarea caracteristicilor gazdei prin transformarea proteinelor

TABELUL 7-1

PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE AGENȚILOR BIOLOGICI UTILIZAȚI CA ARME BIOLOGICE

1. Ratele morbidității și ale mortalității ridicate
2. Capacitatea de răspândire de la o persoană la alta
3. Doză infecțioasă scăzută și infecțiozitate ridicată prin aerosoli
4. Capacitate scăzută de diagnosticare rapidă
5. Lipsa unui vaccin eficace universal valabil
6. Potențial de a cauza anxietate
7. Disponibilitatea agentului patogen și fezabilitatea producerii acestuia
8. Stabilitate în condițiile de mediu
9. Bază de date care să includă studiile și progresele anterioare
10. Potențialul de „înarmare"

Sursă: după L. Borio și colab.: *JAMA* 287:2391, 2002; cu permisiune.

de suprafață. Unele dintre aceste abordări se încadrează în categoria acțiunilor de *înarmare*, care este un termen general utilizat pentru a descrie procesarea microbilor sau a toxinelor într-o manieră care, în momentul eliberării, să asigure un efect devastator. De exemplu, înarmarea cu antrax de către sovietici a inclus producerea unor cantități mari de spori, într-o formă care a menținut aerosolizarea pentru perioade mai lungi de timp; sporii au fost de mărime adecvată pentru a pătrunde cu ușurință la nivelul tractului respirator inferior și pentru a putea fi eliberați într-o degajare masivă, cum ar fi prin intermediul grenadelor cu grad mare de dispersie.

Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) clasifică potențialele amenințări biologice în trei categorii: A, B, și C (**tabelul 7-2**). Agenții din categoria A sunt agenții patogeni cu cea mai mare prioritate. Ei prezintă cel mai mare risc pentru securitatea națională, deoarece aceștia (1) pot fi ușor propagați sau transmiși de la o persoană la alta, (2) determină rate ridicate de mortalitate și au potențial de impact major asupra sănătății publice, (3) ar putea provoca panică și perturbări sociale și (4) necesită acțiuni speciale pentru pregătirea acțiunilor de sănătate publică. Agenții din categoria B sunt a doua cea mai mare prioritate și includ acei agenți patogeni care sunt moderat difuzați, conduc la rate moderate de morbiditate și la rate de mortalitate scăzute, și necesită, în mod specific, capacitate sporită de diagnosticare. Agenții din categoria C sunt a treia cea mai mare prioritate. Printre aceștia se numără anumiți agenți patogeni emergenți, față de care populația generală nu dispune de imunitate, care ar putea fi proiectați pentru diseminarea în masă, în viitor, ca urmare a disponibilității, a ușurinței de înmulțire și de propagare, și care au un impact major asupra sănătății publice, precum și potențial ridicat de morbiditate și al ratelor de mortalitate. Totuși, ar trebui subliniat faptul că aceste denumiri A, B și C sunt empirice și, în funcție de circumstanțele în continuă evoluție, precum evaluarea amenințărilor în funcție de informații, gradul de prioritate al oricărui microb sau al oricărei toxine date, s-ar putea schimba. De asemenea, sistemul de clasificare CDC reflectă în mare măsură mai degrabă gradul severității bolii produse de un agent dat decât accesibilitatea acestuia unor potențiali teroriști.

TABELUL 7-2

CATEGORIILE CDC A, B ȘI C ALE AGENȚILOR PATOGENI

Categoria A
Antrax (*Bacillus anthracis*)
Botulism (toxina *Clostridium botulinum*)
Pesta (*Yersinia pestis*)
Variola (*Variola major*)
Tularemia (*Francisella tularensis*)
Febre hemoragice virale
Arenavirusuri: Lassa, New World (Machupo, Junin, Guanarito și Sabia)
Bunyaviridae: Crimean-Congo, Rift Valley
Filoviridae: Ebola, Marburg
Categoria B
Bruceloza (specii de *Brucella*)
Toxina epsilon a *Clostridium perfringens*
Amenințările privind siguranța alimentelor (precum speciile de *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*)
Morva (*Burkholderia mallei*)
Melioidoza (*B. pseudomallei*)
Psitacoza (*Chlamydophila psittaci*)
Febra Q (*Coxiella burnetii*)
Toxina ricină din *Ricinus communis* (ricin)
Enterotoxina stafilococică B
Febra tifoidă (*Rickettsia prowazekii*)
Encefalita virală [alfavirusuri (precum encefalita venezueleană, estică și cea cabalină vestică)]
Amenințările privind siguranța apei (de exemplu, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)
Categoria C
Boli infecțioase emergente amenințătoare precum Nipah, hantavirusul, coronavirusul SARS și gripa pandemică

Abrevieri: SARS, sindromul respirator acut sever.
Sursa: Centers for Disease Controlul and Prevention (CDC) și National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

AGENȚII PATOGENI DIN CATEGORIA A

ANTRAXUL

Bacillus anthracis ca o armă biologică

Antraxul poate fi considerat prototipul de boală cauzată de bioterorism. Deși în mod excepțional, dacă s-a întâmplat vreodată, răspândită de la o persoană la alta, boala are alte caracteristici majore ale unei boli inițiate prin terorism, așa cum sunt prezentate în tabelul 7-1. Oamenii de știință guvernamentali din SUA și Marea Britanie au studiat antraxul ca o armă biologică potențială începând, cu aproximație, în perioada celui de-al Doilea Război Mondial. Activitatea Statelor Unite legată de armele biologice ofensive, incluzând cercetarea armelor biologice pe microbi și toxine, a încetat în anul 1969, ca urmare a emiterii a două decrete prezidențiale de către președintele Richard M. Nixon. Cu toate că din 1972 Convenția privind interzicerea dezvoltării, producției și stocării armelor bacteriologice și a toxinelor și distrugerea acestora a scos în afara legii cercetarea de acest tip la nivel mondial, Uniunea Sovietică a produs și a depozitat tone de spori de antrax pentru utilizarea potențială ca armă biologică, cel puțin până la sfârșitul anilor 1980. În prezent există suspiciunea că cercetarea asupra antraxului, ca un agent al bioterorismului, continuă în cadrul mai multor națiuni și grupuri extremiste. Un exemplu în acest sens este eliberarea sporilor de antrax de către cultul Aum Shinrikyo din Tokyo, în anul 1993. Din fericire, nu au existat victime asociate acestui episod din cauza folosirii accidentale de către teroriști a unei tulpini nepatogene de antrax.

Impactul posibil al sporilor de antrax ca armă biologică a fost demonstrat în mod clar în 1979, ca urmare a eliberării accidentale de spori în atmosferă dintr-o instalație de arme biologice din Uniunea Sovietică, în Sverdlovsk. În timp ce cifrele reale nu sunt cunoscute, cu certitudine au fost diagnosticate cel puțin 77 de cazuri de antrax, dintre care 66 au fost fatale. Aceste victime au fost expuse într-o arie aflată la 4 km de instalație, pe direcția vântului, și decesele cauzate de antrax au fost, de asemenea, remarcate în efectivele de animale situate până la 50 km și mai mult, pe direcția vântului. Pe baza modelelor de vânt înregistrate,

intervalul dintre momentul expunerii și dezvoltarea bolii clinice a variat de la două la 43 de zile. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate în primele două săptămâni. Decesul s-a produs cu precădere în decurs de 1-4 zile de la debutul simptomelor. Este posibil ca utilizarea pe scară largă a profilaxiei cu penicilină ulterior expunerii să fi limitat numărul total de cazuri. Perioada prelungită de timp dintre expunere și declanșarea stării de boală la unele persoane sprijină datele rezultate din studiile efectuate pe primate neumane, sugerând că sporii de antrax pot rămâne în stare latentă în tractul respirator cel puțin 4-6 săptămâni, fără să declanșeze un răspuns imun. Această perioadă de latență microbiologică prelungită, ulterioară expunerii, reprezintă o provocare considerabilă pentru gestionarea victimelor în intervalul ulterior expunerii.

În septembrie 2001, publicul american a fost expus la sporii de antrax, utilizați ca armă biologică, livrați prin Serviciul Poștal al SUA de un angajat al Institutului de Cercetare pentru Boli Infecțioase al Armatei Statelor Unite (USAMRIID), care au avut acces la astfel de materiale și care, înainte de a fi pus sub acuzare pentru acest act criminal, s-a sinucis. Ca urmare a atacului menționat, CDC a identificat 22 de cazuri confirmate sau suspecte de antrax. Totalul victimelor a inclus 11 pacienți cu antrax produs prin inhalare, dintre care au decedat 5, și 11 pacienți cu antrax cutanat (7 confirmați), care au supraviețuit toți (**fig. 7-1**). Cazurile de boală au apărut la persoanele care au deschis scrisorile contaminate, precum și la lucrătorii poștali implicați în procesarea corespondenței. Ca mijloc de răspândire a acestui atac au fost utilizate minimum cinci scrisori trimise din Trenton, New Jersey. Doar în interiorul uneia dintre aceste scrisori s-a semnalat existența a 2 g de material, echivalent a 100 de miliarde până la un trilion de spori cu capacitate de acțiune ca armă biologică. Deoarece studiile efectuate în anul 1950, folosind maimuțe expuse la antrax aerosolizat, au sugerat că, pentru a produce boala letală în rândul a 50% dintre animalele expuse la această doză (LD_{50}), au fost necesari aproximativ 10.000 de spori, în condițiile în care se ia în considerare o LD_{50} de 10.000 de spori, conținutul unei singure scrisori a avut potențialul teoretic, în condiții optime, de a provoca boală sau deces unui număr de până la 50 de milioane de persoane. Tulpina utilizată în acest atac a fost tulpina Ames. Ca urmare a prezenței unei β-lactamaze inductibile și a exprimării constitutive a unei cefalosporinaze, a fost sensibilă la toate antibioticele standard pentru *B. anthracis*.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Antraxul este cauzat de *B. anthracis*, un bacil gram-pozitiv, imobil, formator de spori, care se găsește în sol și provoacă boli îndeosebi erbivorelor, cum ar fi vacile, caprele și oile. Sporii de antrax pot rămâne viabili zeci de ani. Stabilitatea remarcabilă a acestor spori îi transformă într-o armă biologică ideală și intenția de a-i distruge prin acțiuni de decontaminare poate constitui o provocare. Produsă în mod natural, infecția umană este, în general, rezultatul contactului cu animalele infectate cu antrax sau cu produsele de origine animală, cum ar fi părul de capră în fabricile de textile sau pieile de animale folosite pentru fabricarea tobelor. În timp ce LD_{50} de 10.000 de spori este o valoare general acceptată, s-a sugerat, de asemenea, că pentru a provoca boli în anumite locații pot fi suficienți chiar și 1-3 spori. Pentru a pătrunde în spațiile alveolare, cu rol de armă biologică, probabil că, pentru a genera spori de dimensiune optimă

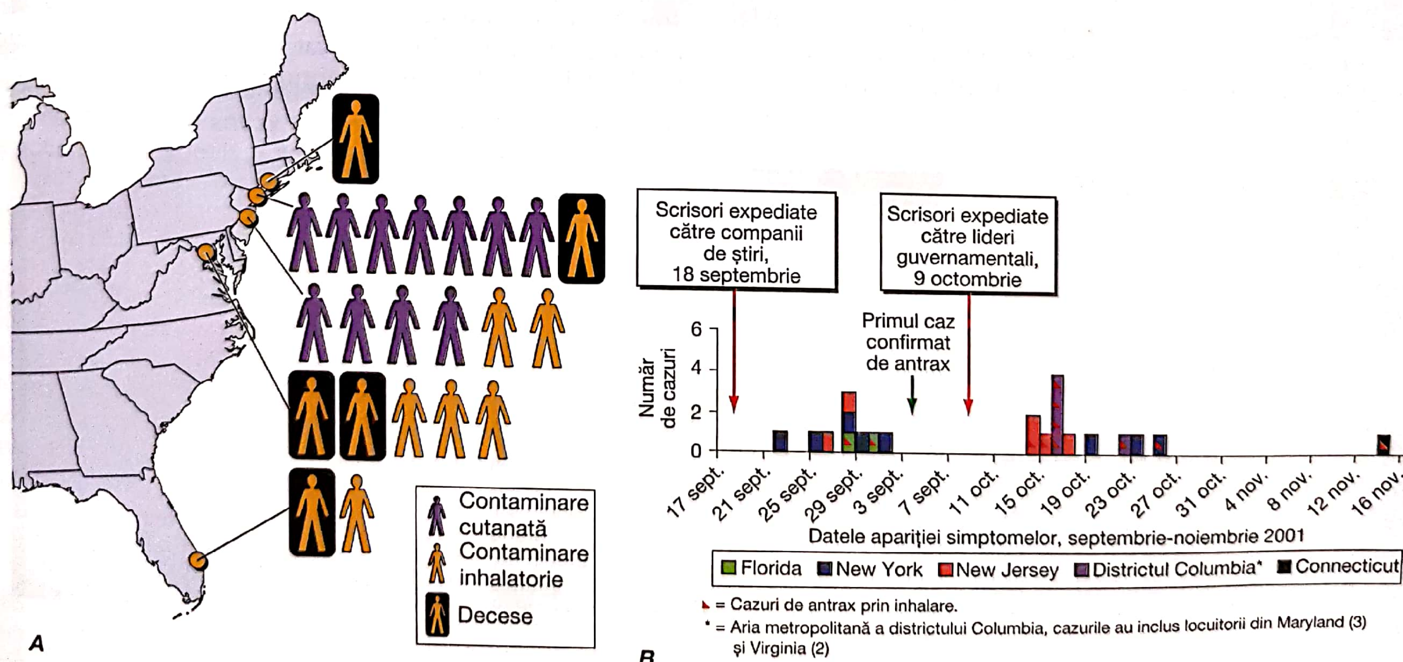


FIGURA 7-1
Cazurile confirmate de antrax asociate bioterorismului: Statele Unite, 2001. ***A.*** Localizarea geografică, manifestările clinice și efectele produse în rândul celor 11 cazuri confirmate de antrax prin inhalare și al celor 11 cazuri confirmate de antrax cutanat. ***B.*** Curba epidemică pentru 22 de cazuri. (*După DB Jernigan și colab:* Emerg Infect Dis *8: 1019, 2002, cu permisiune.*)

(1-5 μm), va fi necesară aplicarea metodelor tehnologice avansate.

Cele trei forme clinice majore de antrax sunt: gastrointestinală, cutanată și pulmonară (de inhalație). De obicei, *antraxul gastrointestinal* apare ca urmare a ingestiei de carne contaminată; afecțiunea este rar întâlnită și este puțin probabil să fie rezultatul unui eveniment de bioterorism. Leziunea tipică din *antraxul cutanat* debutează sub formă de papulă, ca urmare a pătrunderii sporilor printr-o leziune de la nivelul pielii. Această papulă evoluează apoi într-o veziculă nedureroasă, urmată de producerea unei escare necrotice de culoare negru-cărbune (**fig. 7-2**). *Anthrax* este cuvântul grecesc pentru cărbune, care conferă microorganismului și bolii numele. Înainte de disponibilitatea antibioticelor, antraxul cutanat a fost fatal într-o proporție de 20%. *Antraxul pulmonar* este forma cea mai frecvent incriminată ca fiind responsabilă pentru deces în condițiile producerii unui atac bioterorist. Se produce ca urmare a inhalării de spori, care sunt depozitați în spațiile alveolare. Acești spori sunt fagocitați de macrofage și transportați la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali și peribronșici, zone în care aceștia germinează, ceea ce conduce la activarea creșterii bacteriene și la elaborarea produselor bacteriene, respectiv a toxinei care determină edem și a toxinei letale. Răspândirea hematogenă ulterioară a bacteriilor este însoțită de colaps cardiovascular și de deces. De obicei, primele simptome constau într-un prodrom similar celui viral, cu febră, stare generală de rău și simptome abdominale și/sau toracice, care evoluează pe parcursul câtorva zile către o stare terminală. Elementele caracteristice pe radiografia toracică sunt lărgirea mediastinului și pleurezia (**fig. 7-3**). Deși inițial a fost considerată 100% fatală, experiențele de la Sverdlovsk, din 1979, și din Statele Unite, din 2001 (vezi mai jos) indică faptul că, odată cu inițierea promptă a terapiei cu antibiotice, este posibilă supraviețuirea. Caracteristicile celor 11 cazuri de antrax pulmonar diagnosticate în Statele Unite în 2001, ca urmare a expunerii la scrisorile contaminate și ștampilate în 18 septembrie sau 9 octombrie 2001, au urmat modelul clasic stabilit pentru această boală, în care pacienții se prezintă cu o evoluție rapid progresivă, caracterizată prin febră, oboseală sau stare generală de rău, greață sau vărsături, tuse și dificultăți de respirație. La prezentare, numărul total al celulelor albe din sânge a fost de aproximativ 10.000 celule/μL; transaminazele au avut tendința să înregistreze valori ridicate, iar toți cei 11 pacienți au prezentat aspecte anormale pe radiografia toracică și CT. Manifestările radiologice au inclus infiltrate, lărgirea mediastinului și efuziuni pleurale hemoragice. Pentru cazurile în care au fost cunoscute datele expunerii, simptomele au apărut în decurs de 4-6 zile. În cele cinci cazuri letale, decesul a survenit în termen de șapte zile de la diagnosticare (cu rata globală de mortalitate de 55%). Diagnosticul rapid și inițierea promptă a tratamentului cu antibiotice au fost cheia supraviețuirii.

TRATAMENT **Antrax**

În cazul în care boala este diagnosticată imediat și terapia adecvată este inițiată cât mai devreme, antraxul pot fi tratat cu succes. Cu toate că penicilina, ciprofloxacina și doxiciclina sunt antibioticele autorizate în prezent cu această indicație, în mod similar, clindamicina și rifampicina prezintă acțiune *in vitro* împotriva microorganismului și au fost utilizate ca parte a schemelor de tratament. Până la etapa de cunoaștere a rezultatelor de sensibilitate, cazurile suspecte sunt gestionate cel mai bine cu o combinație de agenți cu spectru larg (**tabelul 7-3**). Pacienții cu antrax pulmonar nu sunt contagioși și nu necesită proceduri speciale de izolare.

Vaccinarea și prevenirea

Primul vaccin de succes pentru antrax a fost dezvoltat pentru animale de Louis Pasteur, în anul 1881. În prezent, unicul vaccin autorizat pentru uz uman este un produs fabricat din supernatantul unei culturi acelulare a



A



B



C

FIGURA 7-2
Manifestările clinice ale unui caz pediatric de antrax cutanat, asociat atacului bioterorist din anul 2001. Leziunea progresează de la aspectul vezicular, în ziua a 5-a (***A***), la forma necrotică cu escară clasică de culoare neagră, în ziua a 12-a (***B***), la o cicatrice vindecată, două luni mai târziu (***C***). *(Fotografii furnizate de dr. Mary Wu Chang și (A), retipărită cu permisiunea New England Journal of Medicine.)*

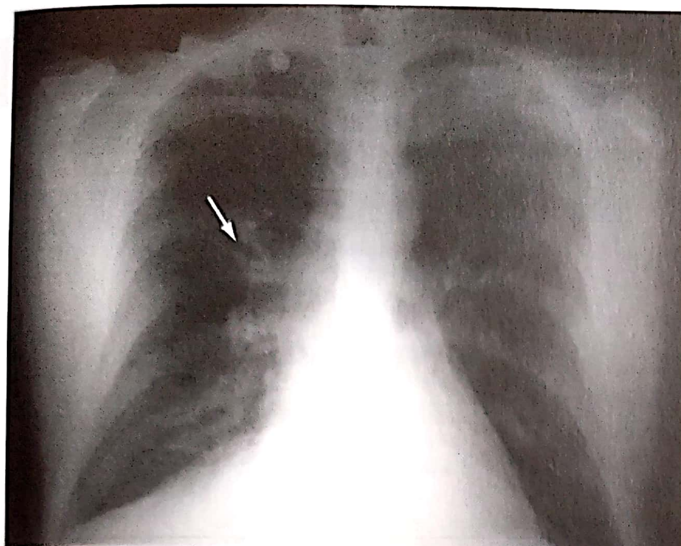
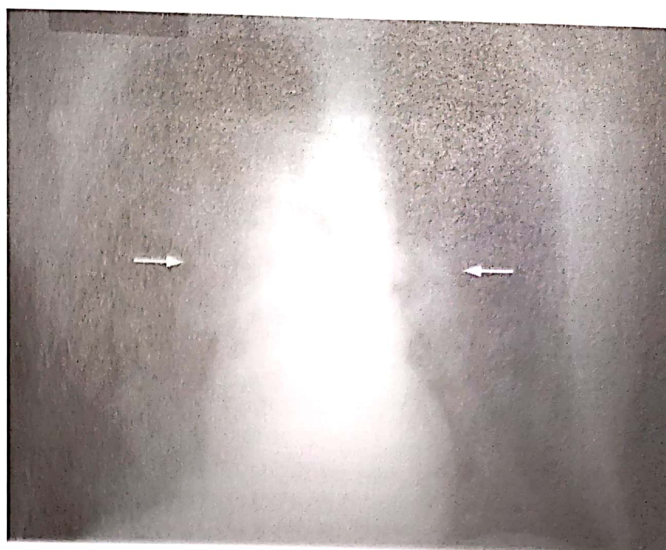
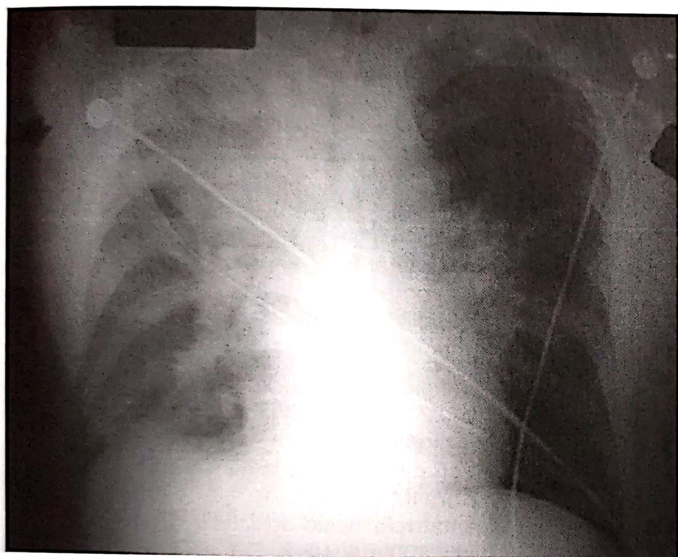
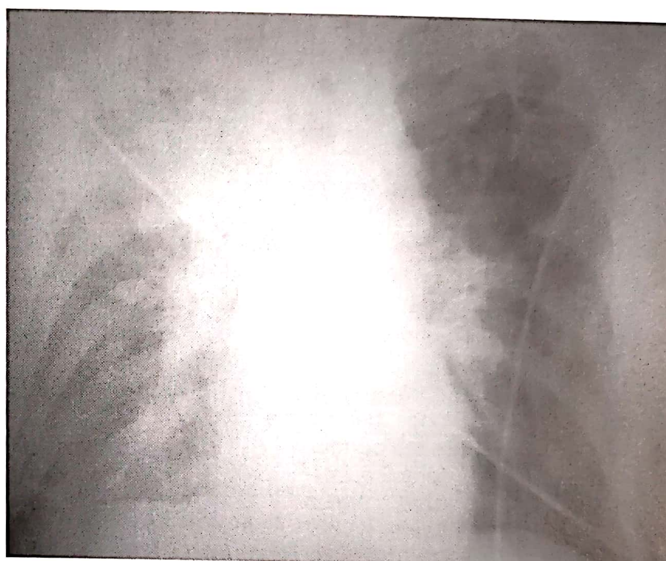





FIGURA 7-3
Progresia manifestărilor evidențiată pe radiografiile toracice ale unui pacient cu antrax pulmonar. Semnele au evoluat de la accentuarea subtilă a zonei hilare și a infiltrării perihilare drepte, la un mediastin lărgit progresiv, cu infiltrate perihilare marcate, infiltrat peribronșic și bronhograme aerice. (*După L Borio și colab.: JAMA 286: 2554, 2001, cu permisiune.*)

unei tulpini atenuate, neîncapsulate, de *B. anthracis* (tulpina Stern), denumit *vaccin antrax adsorbit* (AVA). Ca alternativă la AVA, studiile clinice de siguranță la om și de eficacitate la animale sunt în prezent în curs de a evalua rolul antigenului protector recombinant (una dintre componentele majore, împreună cu factorul letal și factorul de edem, ale toxinelor *B. anthracis*). În condiții ulterioare expunerii primatelor non-umane, în scopul prevenirii dezvoltării bolii clinice și a decesului, o cură de două săptămâni cu AVA + ciprofloxacină s-a dovedit a fi superioară tratamentului izolat cu ciprofloxacină. În timp ce recomandarea actuală pentru profilaxia postexpunere este de 60 de zile de antibiotice, ar fi prudent să fie inclusă imunizarea cu vaccin antiantrax, dacă este disponibil. Având în vedere capacitatea *B. anthracis* de a fi proiectat pentru a exprima rezistență la penicilină, tratamentul empiric de elecție în aceste afecțiuni este reprezentat de ciprofloxacină sau doxiciclină.

PESTA (CIUMA)

Vezi, de asemenea, Cap. 64.

Yersinia pestis ca armă biologică

Deși nu se caracterizează prin stabilitate în mediu, precum antraxul, natura extrem de contagioasă și rata ridicată a mortalității ciumei fac ca acest microorganism să fie considerat un agent de bioterorism aproape ideal, în special în cazul în care este eliberat sub forma unei arme de atac. Ocupând un loc unic în istorie, s-a presupus că ciuma ar fi fost folosită de secole ca armă biologică. Catapultarea cadavrelor infectate cu pestă în cetățile asediate este o practică menționată pentru prima dată în anul 1346, în timpul asedierii orașului Kaffa de către tătari. Cu toate că este puțin probabil să fi avut ca rezultat transmiterea bolii, unii consideră că acest eveniment

TABELUL 7-3

SINDROAME CLINICE, PREVENIREA ȘI STRATEGIILE DE TRATAMENT PENTRU BOLILE CAUZATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A

AGENT	SINDROAME CLINICE	PERIOADA DE INCUBAȚIE	DIAGNOSTIC	TRATAMENT	PROFILAXIE
Bacillus anthracis (antrax)	Leziuni cutanate: papule până la escare. Forma inhalatorie: Febră. Stare de rău general, disconfort toracic și abdominal. Efuziuni pleurale, cu lărgire mediastinală, evidențiată pe radiografia toracică	1-12 zile 1-60 zile	Culturi, colorație Gram, PCR, colorație Wright a frotiului periferic	Ciprofloxacină, 500 mg × 2/zi, PO × 60 de zile *sau* Doxiciclină, 100 mg × 2/zi, PO × 60 de zile *sau* Amoxicilină, 500 mg, PO la 8 ore; susceptibilă de a fi eficace în cazul în care tulpina este sensibilă la penicilină. *Boală activă*: Ciprofloxacină, 400 mg, IV la 12 ore *sau* doxiciclină, 100 mg, IV la 12 ore, *plus* Clindamicină, 900 mg IV la 8 ore și/sau Rifampicină, 300 mg IV la 12 ore; după stabilizare, se trece pe administrare PO, 60 de zile în total. *Strategii antitoxinice*: Neutralizarea anticorpilor monoclonali și policlonali este în studiu.	Vaccin adsorbit antiantrax Vaccinul recombinat de protecție antigenică este încă în studiu
Yersinia pestis (ciuma pneumonică)	Febră, tuse, dispnee, hemoptizie Pe radiografia toracică, infiltrate și consolidare	1-6 zile	Cultură, colorație Gram, test direct cu anticorpi fluorescenți, PCR	Gentamicină, încărcare IV cu 2,0 mg/kg, ulterior 1,7 mg/kg IV la 8 ore *sau* Streptomicină, 1,0 g la 12 ore IM sau IV Alternativele includ doxiciclină, 100 mg, × 2/zi, PO sau IV; Cloramfenicol, 500 mg × 4/zi, PO sau IV	Doxiciclină, 100 mg, PO (poate fi activă și ciprofloxacina) Vaccin fixat în formol (autorizat de FDA; nu este disponibil)
Variola major (variola)	Febră, stare de rău general, dureri de cap și de spate, vărsături. Leziuni cutanate care evoluează de la formațiuni macropapulare la vezicule și la pustule	7-17 zile	Culturi, PCR, microscopie electronică	Măsuri de susținere; sunt luate în considerare cidofovirul, imunoglobulina antivaccinia	Imunizare antivariolică
Francisella tularensis (tularemia)	Febră, frisoane, stare de rău general, mialgii, disconfort toracic, dispnee, cefalee, rash cutanat, faringită, conjunctivită. Pe radiografia toracică, adenopatie hilară.	1-14 zile	Colorație Gram, culturi, imunohistochimie, PCR	Streptomicină, 1 g × 2/zi, IM *sau* Gentamicină, 5 mg/kg pe zi, fracționată la 8 ore IV, 14 zile *sau* Doxiciclină, 100 mg × 2/zi, IV *sau* Cloramfenicol, 15 mg/kg, până la doza de 1 g, IV × 4/zi, *sau* Ciprofloxacină, 400 mg × 2/zi, IV	Doxiciclină, 100 mg × 2/zi, PO × 14 zile *sau* Ciprofloxacină, 500 mg × 2/zi, PO × 14 zile

(*continuare*)

TABELUL 7-3

SINDROAME CLINICE, PREVENIREA ȘI STRATEGIILE DE TRATAMENT PENTRU BOLILE CAUZATE DE AGENȚII DIN CATEGORIA A (*CONTINUARE*)

AGENT	SINDROAME CLINICE	PERIOADA DE INCUBAȚIE	DIAGNOSTIC	TRATAMENT	PROFILAXIE
Febra hemoragică virală	Febră, mialgii, rash, encefalită, stare de prostrație	2-21 zile+	RT-PCR, testare serologică pentru antigen sau anticorpi Izolarea virală de către CDC sau USAMRIID	Măsuri de susținere: Ribavirin, 30 mg/kg, până la 2 g x 1, urmat de 16 mg/kg IV până la 1 g, la fiecare 6 ore, pentru 4 zile, urmat de 8 mg/kg IV, până în 0,5 g fracționat la 8 ore x 6 zile	Nu sunt cunoscute măsuri de chimioprofilaxie. În situații de risc crescut, va fi luată în calcul administrarea de ribavirin
Toxina botulinică (*Clostridium botulinum*)	Gură uscată, vedere neclară, ptoză palpebrală, stare de slăbiciune, dizartrie, disfagie, amețeală, insuficiență respiratorie, paralizie progresivă, pupile dilatate	12-72 de ore	Biotest pe șoareci, teste imunologice pentru toxine	Măsuri de susținere care includ ventilare, antitoxină cabalină HBAT furnizată de Centrul Operațional de Urgență al CDC, 770-488-7100	Administrarea de antitoxină

Abrevieri: CDC, Centers for Disease Controlul and Prevention; FDA, Food and Drug Administration; HBAT, antitoxină botulinică heptavalentă; PCR, reacția de polimerizare în lanț; RT-PCR, PCR prin reacție de revers-transcriere.

ar fi jucat un rol în declanșarea pandemiei Morții Negre din Europa în secolele al XIV-lea și al XV-lea. Dat fiind faptul că în acea perioadă ciuma deja se răspândea dinspre Asia către Europa, nu este limpede dacă o astfel de afirmație este corectă. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, s-a raportat că Unitatea 731 a armatei japoneze a comis acțiuni nedemne, răspândind în mod repetat purici infestați cu ciumă asupra unor părți ale Chinei, inclusiv asupra Manciuriei. Această diseminare a fost asociată cu focarele ulterioare de pestă din zonele vizate. În urma celui de-al Doilea Război Mondial, Statele Unite și Uniunea Sovietică au coordonat programe de cercetare cu privire la modul de a crea o formă aerosolizată de *Y. pestis*, care ar putea fi folosită ca armă biologică pentru a provoca ciuma pneumonică primară. După cum s-a menționat mai sus, ciuma a fost considerată o armă biologică excelentă datorită faptului că, în plus față de producerea infecției prin inhalarea de aerosoli, s-au produs un număr semnificativ de cazuri secundare formei pneumonice primare, probabil din cauza naturii contagioase a bolii și a transmiterii de la o persoană la alta prin aerosolii respiratori. Rapoartele secundare ale cercetărilor întreprinse în acea perioadă sugerează că microorganismele rămân viabile cel mult o oră și pot fi dispersate pe distanțe de până la 10 km. În timp ce programul de ofensivă al Statelor Unite privind armele biologice a fost încheiat înainte de producerea unui număr suficient de microorganisme cauzatoare de ciumă cu scopul de a fi utilizate ca armă, se presupune că oamenii de știință sovietici au produs cantități suficiente cu un astfel de obiectiv. De asemenea, s-a raportat că peste 10 institute sovietice și mai mult de 1.000 de oameni de știință au efectuat lucrări cu agentul pestei ca armă biologică. Îngrijorător este faptul că, în anul 1995, un microbiolog din Ohio a fost arestat deoarece folosind un card de credit și un antet fals, a obținut *Y. pestis* prin corespondență de la American Type Culture Collection. În urma acestui incident, Congresul SUA a adoptat în 1997 o lege care impune ca orice persoană care intenționează să trimită sau să primească oricare dintre cei 42 de agenți diferiți care ar putea fi folosiți ca arme biologice să fie anterior înregistrată la CDC.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Pesta este cauzată de *Y. pestis*, un bacil gram-negativ imobil, care, prin colorare Wright, Giemsa sau Wayson, are aspect bipolar sau în „ac de siguranță". Boala a avut un impact major asupra cursului istoriei, sporind astfel teama provocată de simpla ei menționare . Cea mai veche epidemie de ciumă a fost menționată în anul 224 î.Hr. în China. Cea mai devastatoare pandemie s-a declanșat în Europa, în secolul al XIV-lea, când numărul victimelor a fost estimat la o treime până la jumătate din întreaga populație a Europei. În timpul unei epidemii de ciumă din India, în 1994, chiar dacă numărul cazurilor confirmate a fost relativ mic, se estimează că 500.000 de persoane și-au părăsit casele de frica acestei boli. În general, sindroamele clinice ale ciumei reflectă modul de transmitere a infecției. Ciuma bubonică este consecința înțepăturii unei insecte; *ciuma pneumonică primară* se produce prin inhalarea bacteriilor. Cea mai frecventă formă de ciumă întâlnită în lume în prezent este ciuma bubonică și este rezultatul înțepăturii unui purice care produce o plagă infectată. În parte ca urmare a producerii unor pandemii

în trecut, infecția cu pestă la rozătoare este răspândită pe scară largă în natură, inclusiv în sud-vestul Statelor Unite, și în fiecare an apar în întreaga lume mii de cazuri de ciumă prin contact cu animalele infectate sau cu puricii. În urma inoculării în piele, prin mușcătura puricilor, a bacteriilor regurgitate, microorganismele diseminează prin vasele limfatice la ganglionii limfatici regionali, unde sunt fagocitate, dar nu sunt distruse. În interiorul celulei se multiplică rapid, fapt care determină inflamație, limfadenopatie dureroasă cu necroză, febră, bacteriemie, septicemie și deces. Ganglionii limfatici măriți și inflamați, cu aspect specific, denumiți *buboane*, conferă denumirea acestei forme de ciumă. În unele cazuri, în urma infecției, pacienții pot dezvolta bacteriemie fără adenopatie, o afecțiune menționată ca *pestă septicemică primară*. Din cauza coagulării intravasculare diseminate apar echimoze extinse și, la pacienții cu ciumă septicemică avansată, se poate instala cangrena degetelor și/sau a nasului. Cu referire la epidemia de ciumă din secolele XIV-XV, se consideră că aspectul acesta caracteristic al unor pacienți a dat naștere sintagmei „Moartea Neagră". Unele persoane infectate pot dezvolta pneumonie (*pesta pneumonică secundară*) ca o complicație a ciumei bubonice sau septicemice. Acești pacienți pot transmite ulterior, pe cale respiratorie, agentul infectant altor persoane, provocând cazuri de pestă pneumonică primară. Ca rezultat al unui atac bioterorist cu un aerosol, pentru răspândirea bacteriilor pe o arie largă sau într-un mediu care este dens populat, forma clinică cu incidența cea mai mare de apariție este ciuma pneumonică primară. În această situație, ar fi de așteptat ca, în termen de 1-6 zile de la expunere, pacienții să dezvolte febră, tuse cu hemoptizie, dispnee și simptome gastrointestinale. Caracteristicile clinice ale pneumoniei ar fi însoțite pe radiografia toracică de infiltrate pulmonare. În absența antibioticelor, rata mortalității acestei boli este de aproximativ 85% și decesul apare de obicei în termen de 2-6 zile.

TRATAMENT **Pesta**

Streptomicina, tetraciclina și doxiciclina sunt autorizate de FDA pentru tratamentul pestei. Multiple antibiotice suplimentare autorizate pentru alte infecții sunt utilizate în mod obișnuit și sunt probabil eficiente. Printre acestea pot fi menționate aminoglicozidele, precum gentamicina, cefalosporinele, trimetoprim-sulfametoxazolul, cloramfenicolul și ciprofloxacina (tabelul 7-3). În anul 1995, la un pacient cu ciumă bubonică din Madagascar a fost identificată o tulpină de *Y. pestis* rezistentă la multiple medicamente. În timp ce acest microorganism a fost rezistent la streptomicină, ampicilină, cloramfenicol, sulfonamide și tetraciclină, și-a menținut sensibilitatea la alte aminoglicozide și cefalosporine. Având în vedere identificarea ulterioară, în anul 1997, a unui microorganism similar, alături de faptul că această rezistență este mediată plasmidic, pare probabil că este posibilă modificarea genetică a *Y. pestis* într-o formă multirezistentă. Spre deosebire de pacienții cu antrax pulmonar (vezi mai sus), cei cu ciumă pulmonară ar trebui să fie îngrijiți în condiții de izolare respiratorie strictă, comparabile cu cele utilizate pentru tuberculoza multirezistentă.

Vaccinarea și prevenirea

Pentru prevenirea pestei, FDA a avizat un vaccin fixat pe formol, cu acțiune la nivelul întregului organism. Acest tip de vaccin nu mai este fabricat și valoarea lui potențială ca o contramăsură actuală împotriva bioterorismului probabil că ar fi fost în cel mai bun caz modestă, deoarece a fost ineficient împotriva modelelor animale de ciumă pneumonică primară. Eforturile actuale sunt îndreptate spre a dezvolta o a doua generație de vaccinuri care vor oferi protecție față de provocarea reprezentată de aerosoli. Printre pretendenții supuși testării sunt formele recombinante ale antigenelor F1 și V ale *Y. pestis*. În cadrul chimioprofilaxiei, este posibil ca doxiciclina sau ciprofloxacina să ofere protecție. Spre deosebire de cazul antraxului, în care unul dintre motivele de îngrijorare îl reprezintă persistența în tractul respirator a sporilor negerminați, durata profilaxiei împotriva ciumei trebuie să se extindă numai pe durata a șapte zile după expunere.

VARIOLA

Vezi, de asemenea, Cap. 88.

Virusul variolei ca armă biologică

Dat fiind faptul că cea mai mare parte a populației lumii a fost o dată vaccinată împotriva variolei, în urmă cu 30 de ani, virusul variolei nu ar fi fost considerat un bun candidat ca armă biologică. Cu toate acestea, odată cu încetarea programelor de imunizare în Statele Unite, în 1972, și în întreaga lume, în 1980, ca urmare a eradicării globale cu succes a variolei, în momentul actual aproape 50% din populația SUA este complet sensibilă la variolă. Dată fiind natura sa infecțioasă și rata mortalității de 10-30% în rândul indivizilor neimunizați, răspândirea deliberată a acestui virus ar putea avea un efect devastator asupra societății noastre și ar declanșa o boală mortală, anterior eradicată. Se estimează că o infectare inițială a 50-100 de persoane, într-o primă generație, în absența unor măsuri eficiente de izolare, s-ar putea extinde cu un coeficient de multiplicare de 10-20 pentru fiecare generație. În timp ce, probabil, punerea în aplicare a unor măsuri eficiente de sănătate publică face ca acest scenariu să fie puțin probabil, acesta nu ilustrează potențialele pagube și perturbări care pot rezulta prin declanșarea unui focar de variolă.

În anul 1980, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat ca toate programele de imunizare să fie încheiate; ca eșantioanele reprezentative ale virusului variolei să fie transferate în două locații, la CDC din Atlanta, Georgia, în Statele Unite, și la Institutul de Preparare a Virusului (Institute of Virus Preparations) din Uniunea Sovietică; și ca toate celelalte stocuri de variolă să fie distruse. Câțiva ani mai târziu, s-a recomandat ca aceste două colecții autorizate să fie distruse. Cu toate acestea, ultimele recomandări au fost poziționate în așteptare, în urma preocupărilor sporite legate de utilizarea virusului variolei ca armă biologică și, prin urmare, a necesității de a menține un program activ de cercetare defensivă. Multe dintre aceste preocupări s-au bazat pe afirmațiile făcute de foști oficiali sovietici, conform cărora în țara respectivă au fost în vigoare ample programe pentru producerea și crearea de arme utilizând cantități

mari de virus variolic. Destructurarea acestor programe, odată cu căderea Uniunii Sovietice, și slăbirea ulterioară a măsurilor de securitate au generat temeri conform cărora este posibil ca stocurile de *V. major* să fi ajuns în alte țări sau în posesia unor organizații teroriste. În plus, suspiciunea că s-au făcut eforturi pentru a produce tulpini recombinante ale variolei, care ar fi mai virulente și mai contagioase ca virusul de tip sălbatic, a condus la amplificarea necesității unei vigilențe sporite privind riscul reapariției acestei boli infecțioase, de multe ori fatale.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Variola este cauzată de una dintre cele două variante ale virusului variolei, *V. major* și *V. minor*. Variola este un virus ADN dublu catenar și exponent al genului *Ortopoxvirus* din familia Poxviridae. În general, infecțiile cu *V. minor* sunt mai puțin severe decât cele cu *V. major*, cu simptome mai blânde și rate ale mortalității mai scăzute; astfel, *V. major* este singura variantă considerată a fi o armă biologică viabilă. Infecția cu *V. major* se produce de obicei în urma contactului cu o persoană infectată. Pacienții sunt contagioși din momentul în care pe suprafața pielii și a oro-faringelui apare erupția maculo-papulară până când are loc rezoluția și apariția crustelor leziunilor pustuloase. În principal, infecția se produce în timpul contactului apropiat, prin inhalarea picăturilor de salivă care conțin virusul provenit din exantemul orofaringian. Particulele aerosolizate de pe îmbrăcămintea sau lenjeria contaminată pot răspândi, de asemenea, infecția. La câteva zile după expunere, se presupune că are loc o viremie primară, care conduce la diseminarea virusului la nivelul țesuturilor limfatice. Aproximativ 4 zile mai târziu are loc o viremie secundară, care determină localizarea infecției în derm. La aproximativ 12-14 zile după expunerea inițială, pacientul dezvoltă febră ridicată, stare de rău, vărsături, cefalee, dureri de spate și o erupție maculo-papulară care apare inițial pe față și pe extremități și se extinde la nivelul trunchiului (extindere centripetă), cu leziuni în același stadiu de dezvoltare, în oricare dintre locații. Aceste aspecte sunt în contrast cu erupția cutanată din varicelă, care este inițiată la nivelul trunchiului și al feței și se extinde către extremități (extindere centrifugă), cu leziuni în toate etapele de dezvoltare. Inițial, leziunile sunt maculo-papulare și evoluează spre vezicule, care în cele din urmă devin pustule și apoi cruste. Pe mucoasa bucală apar, de asemenea, leziuni maculo-papulare care evoluează către ulcerații. Leziunile apar după o perioadă de 1-2 zile și evoluează în același ritm. Cu toate că virusul poate fi izolat din crustele de pe piele, gândirea convențională este că, odată cu formarea crustelor, pacientul nu mai este contagios. Variola este asociată cu o rată a mortalității de 10-30%, pacienții decedând de obicei ca urmare a bolii sistemice severe, în a doua săptămână de la apariția simptomelor. Din punct de vedere istoric, aproximativ 5-10% dintre cazurile de variolă apărute în mod natural pot prezenta una dintre cele două forme atipice extrem de virulente, clasificate ca hemoragice și maligne. Acestea sunt dificil de diagnosticat din cauza aspectului lor atipic. Forma hemoragică este constant fatală și debutează relativ brusc ca boală severă, cu stare de prostrație, caracterizată prin febră mare și dureri severe de cap și de spate și dureri abdominale. Această formă a bolii seamănă cu un sindrom inflamator sistemic sever, în care pacienții prezintă o viremie ridicată, dar decedează fără a dezvolta erupții cutanate caracteristice. Eritemul cutanat care se dezvoltă este însoțit de peteșiile și hemoragiile de la nivelul pielii și al mucoaselor. Decesul survine de obicei în decurs de 5-6 zile. Forma de variolă malignă sau „plată" este frecvent fatală și are un debut similar cu forma hemoragică, dar cu leziuni cutanate confluente, care se dezvoltă mai lent și nu progresează niciodată la etapa de pustule.

TRATAMENT Variola

Având în vedere natura infecțioasă a variolei și vulnerabilitatea extremă a societății contemporane, pacienții care constituie cazuri suspecte ar trebui să fie gestionați prin proceduri stricte de izolare. În timp ce, pentru confirmarea de laborator a unui caz suspectat de cultură, PCR și microscopia electronică sunt esențiale, este la fel de important ca pentru obținerea probelor pentru culturi și pentru testarea de laborator să fie folosite măsurile de precauție corespunzătoare. Întregul personal medical și de laborator care îngrijește pacienții trebuie să fi fost recent imunizat cu vaccinia, iar toate eșantioanele trebuie să fie transportate în containere dublu sigilate. Pacienții trebuie să fie îngrijiți în camere cu presiune negativă, cu măsuri de precauție stricte de izolare.

Nu există nicio terapie specifică autorizată pentru variolă și tratamentele istorice s-au axat exclusiv pe îngrijiri de susținere. Deși mai mulți agenți antivirali, inclusiv cidofovir, care sunt autorizați pentru alte boli, au activitate *in vitro* împotriva *V. major*, aceștia nu au fost testați în situația bolilor umane. Din acest motiv, este dificil de prezis dacă, în cazul variolei, sunt sau nu eficienți și dacă sunt, dacă ar fi sau nu valoroși în cazul pacienților cu boală avansată. În prezent sunt în curs de desfășurare programe de cercetare care studiază eficacitatea noilor compuși antivirali (ST-246 și alții) contra lui *V. major*.

Vaccinarea și prevenirea

În 1796, Edward Jenner a demonstrat că infectarea intenționată cu virusul variolei bovine (vaccinia), în cazul expunerii ulterioare la variolă, ar putea preveni boala. Astăzi variola este o afecțiune care poate fi prevenită în urma imunizării cu vaccinia. Dilema actuală cu care se confruntă societatea noastră din punctul de vedere al evaluării riscului și al beneficiului vaccinării antivariolice este dată de necunoașterea gradului de risc generat de răspândirea deliberată și eficientă a virusului variolei. Ca un prim pas de profilaxie în acțiunea de pregătire pentru un atac cu variolă, practic toți membrii forțelor armate din SUA au beneficiat de imunizări primare sau rapel cu vaccinia. În plus, au fost vaccinați zeci de mii de lucrători civili din sectorul de îngrijire publică a sănătății, inclusiv echipele de intervenție, la nivel de stat și local, în cazul declanșării variolei.

Temerile inițiale privind imunizarea unui segment al populației americane cu vaccinia, în situația în care există persoane care primesc medicamente imunosupresoare și alți pacienți imunodeprimați mai mulți ca oricând, au

fost spulberate de datele obținute în urma campaniilor de imunizare militare și civile din perioada 2002-2004. Ratele evenimentelor adverse pentru primele 450.000 de imunizări au fost similare și, în cadrul anumitor categorii de evenimente adverse, chiar mai mici decât cele menționate în datele istorice anterioare, în care cele mai severe sechele ale vaccinării s-au produs la sugari mici **(tabelul 7-4)**. În plus, 11 pacienți cu infecție cu HIV, stadiu incipient, au fost imunizați din neatenție, fără a fi semnalate probleme. Cu toate acestea, o preocupare semnificativă în acea campanie de imunizare a fost descrierea unui sindrom de miopericardită, care nu fusese evaluat în timpul campaniilor prealabile de imunizare cu vaccinia. Într-un efort de a oferi un vaccin mai sigur pentru protejarea împotriva variolei, ACAM 2000, un virus clonat, înmulțit pe culturi de țesuturi, a fost dezvoltat și a devenit primul vaccin antivariolic de a doua generație care urmează să fie aprobat. Acest vaccin este folosit în momentul de față de armata SUA și face parte din stocul guvernului SUA. Cercetarea continuă pe forme atenuate de vaccinia, cum ar fi utilizarea virusului vaccinia Ankara viu, modificat (MVA). Pentru a-i trata pe cei care au o reacție severă la imunizarea cu vaccinia, este disponibilă imunoglobulina vaccinia.

TABELUL 7-4

COMPLICAȚIILE ÎN URMA ADMINISTRĂRILOR 438,134 ALE VACCINIEI ÎN CURSUL CAMPANIEI DE IMUNIZARE ÎMPOTRIVA VARIOLEI A DEPARTAMENTULUI APĂRĂRII (DOD – DEPARTMENT OF DEFENSE) AL SUA, INIȚIATE ÎN DECEMBRIE 2002

COMPLICAȚII	NUMĂR DE CAZURI	RATA DOD PER MILION DE VACCINĂRI (INTERVAL DE ÎNCREDERE 95%)	RATA ISTORICĂ PER MILION DE VACCINĂRI
Atenuate sau temporare:			
Vaccinia generalizată, atenuată	35	67 (52; 85)	45–212[a]
Autoinoculare accidentală	62	119 (98; 142)	606[a]
Vaccinia de transfer pentru contact	28	53 (40; 69)	8–27[a]
Moderate sau grave:			
Encefalita	1	2,2 (0,6; 7,2)	2,6-8,7[a]
Miopericardita acută	69	131 (110; 155)	100[b]
Eczema vaccinală	0	0 (0; 3,7)	2-35[a]
Vaccinia progresivă	0	0 (0; 3,7)	1-7[a]
Deces	1[c]	1,9 (0,2; 5,6)	1-2[a]

[a] Bazate pe studiile din anul 1968 privind vaccinarea adolescenților și a adulților, atât vaccinarea primară, cât și revaccinarea.
[b] Bazate pe seriile de cazuri ale recruților militari finlandezi, furnizate de tulpina finlandeză a vaccinului antivariolic.
[c] Potențial pot fi atribuite vaccinării; după o boală lupus-like.
Sursa: După JD Grabenstein și W. Winkenwerder: *http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp.*

TULAREMIA

Vezi, de asemenea, Cap. 63.

Francisella tularensis ca armă biologică

Tularemia a fost studiată ca agent de bioterorism de la mijlocul secolului XX. Unii au făcut speculații conform cărora izbucnirea tularemiei în rândul soldaților germani și sovietici în timpul luptelor de pe frontul de est al celui de-al Doilea Război Mondial a fost consecința eliberării deliberate. În timpul aceleiași conflagrații mondiale, Unitatea 731 a armatei japoneze a premeditat utilizarea tularemiei ca armă biologică. Statele Unite au făcut pregătiri intense pentru producția de masă a *F. tularensis,* dar nu există referiri legate de stocarea vreunui agent infecțios. Potrivit rapoartelor, stocuri de *F. tularensis* au fost create de Uniunea Sovietică la mijlocul anilor 1950. S-a sugerat, de asemenea, că programul sovietic s-a extins în epoca biologiei moleculare și că au fost proiectate unele tulpini pentru a fi rezistente la antibioticele comune. *F. tularensis* este un microorganism extrem de infecțios și infecțiile umane s-au produs prin simpla examinare a un vas Petri neacoperit, brăzdat de colonii. Având în vedere aceste fapte, este justificat să se concluzioneze că acest microorganism ar putea fi utilizat ca ca armă biologică sub forma unui aerosol sau prin contaminarea alimentelor sau a apei potabile.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Deși din mai multe puncte de vedere este similară cu antraxul și ciuma, tularemia, menționată și ca febra iepurelui sau a muștei cerbului, nu este nici la fel de letală, nici la fel de fulminantă ca celelalte două infecții bacteriene din categoria A. Cu toate acestea, este extrem de infecțioasă și mai puțin de 10 microorganisme pot determina declanșarea unei infecții. În ciuda acestui fapt, nu se transmite de la o persoană la alta. Tularemia este cauzată de *F. tularensis*, un cocobacil de dimensiuni mici, imobil, gram-negativ. Deși nu formează spori, este o bacterie rezistentă, care poate supraviețui în mediu săptămâni. De obicei, infecția se produce în urma înțepăturilor de insecte sau a contactului cu microorganismele din mediu. Au fost menționate cazuri de infecții în rândul personalului de laborator care studiază agentul infecțios. S-au înregistrat epidemii transmise prin apă. Cel mai probabil, modalitatea anterior menționată de izbucnire a epidemiei în rândul soldaților germani și al soldaților și civililor ruși din timpul celui de-al Doilea Război Mondial a fost reprezentată de un focar extins de tularemie transmisă pe calea apei, într-o zonă enzootică de tularemie, devastată de război.

Oamenii pot fi infectați din diferite surse din mediu. Infecția este cel mai frecvent întâlnită în zonele rurale,

unde numeroase mamifere mici pot constitui rezervoare. Infecțiile umane din timpul verii sunt adesea rezultatul înțepăturilor unor insecte, precum căpușele, muștele sau țânțarii, care au înțepat/mușcat animale infectate. În lunile intervalelor mai reci, cel mai probabil infecțiile sunt rezultatul contactului direct cu mamiferele infectate și sunt cel mai frecvent întâlnite în rândul vânătorilor. De obicei, în aceste situații, infecția se prezintă ca o boală sistemică, cu o zonă de inflamație și necroză la locul de inoculare în țesut. Consumul de apă contaminată poate duce la o formă orofaringiană de tularemie, caracterizată prin faringită, limfadenopatie cervicală și/sau retrofaringiană (Cap. 63). Cel mai probabil mod de diseminare a tularemiei ca armă biologică ar fi sub formă de aerosoli, așa cum a avut loc într-un număr de focare naturale din zonele rurale, incluzând Martha's Vineyard din Statele Unite. La aproximativ 1-14 zile după expunerea pe această cale, este de așteptat să se producă inflamația căilor respiratorii cu faringită, pleurită și bronhopneumonie. Simptomele tipice includ debutul brusc al febrei, oboseală, frisoane, cefalee și stare de rău (tabelul 7-3). Unii pacienți pot prezenta conjunctivită cu ulcerații, faringite și/sau exanteme cutanate. S-ar putea produce o disociere dintre temperatură și puls. Pe radiografia toracică aproximativ 50% din pacienți ar prezenta un infiltrat pulmonar. De asemenea, ar putea fi prezentă adenopatia hilară și un procent mic de pacienți ar putea avea adenopatie fără infiltrate. Manifestările extrem de variabile ale tularemiei diseminate prin aerosoli fac recunoașterea foarte dificilă. Diagnosticul, probabil, va fi făcut prin imunohistochimie sau prin culturi de țesuturi sau de sânge infectat. Netratată, rata mortalității variază de la 5 la 15% pentru căile cutanate de infectare, și de la 30 la 60% pentru infecția prin inhalare. De la apariția tratamentului cu antibiotice, această rată a scăzut la <2%.

TRATAMENT **Tularemia**

Atât streptomicina, cât și doxiciclina sunt autorizate pentru tratamentul tularemiei. Alți agenți susceptibili de a fi eficienți includ gentamicina, cloramfenicolul și ciprofloxacina (tabelul 7-3). Având în vedere potențialul de modificare genetică al acestui microorganism, de a produce tulpini rezistente la antibiotice, până la determinarea sensibilității, regula ar trebui să fie acoperirea cu un medicament cu spectru larg. După cum s-a menționat anterior, nu sunt necesare proceduri speciale de izolare.

Vaccinarea și prevenirea

În prezent, pentru prevenirea tularemiei nu există vaccinuri autorizate. Deși o tulpină vie, atenuată, a microorganismului a fost utilizată în trecut, cu raportarea unui oarecare succes, în acest moment nu există date suficiente pentru a susține utilizarea sa pe scară largă. Dezvoltarea unui vaccin împotriva acestui agent este o parte importantă a agendei curente de cercetare privind măsurile defensive de apărare împotriva armelor biologice. În absența unui vaccin eficient, chimioprofilaxia post-expunere cu doxiciclină sau ciprofloxacină pare a fi o abordare acceptabilă (tabelul 7-3).

FEBRELE HEMORAGICE VIRALE

Vezi, de asemenea, Cap. 102 și 103.

Febrele hemoragice virale ca arme biologice

Mai multe dintre virusurile febrei hemoragice au fost raportate ca fiind utilizate ca arme biologice de către Uniunea Sovietică și Statele Unite. Studiile efectuate pe primate non-umane indică faptul că infecția poate fi obținută cu un număr foarte mic de virioni și că pot fi produse preparate infecțioase sub formă de aerosoli. Sub pretextul intenției de a ajuta victimele unui focar de febră Ebola, s-a raportat faptul că membrii cultului Aum Shinrikyo din Japonia au călătorit în Africa Centrală, în anul 1992, în încercarea de a obține virusul Ebola pentru a fi utilizat într-un atac bioterorist. Astfel, deși nu a existat nicio dovadă că acești agenți biologici au fost vreodată utilizați într-un atac biologic, există un interes clar privind potențialul lor de utilizare cu acest scop.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Febrele hemoragice virale sunt un grup de boli cauzate de oricare dintr-un număr de virusuri similare (tabelul 7-2). Toate aceste virusuri prezintă anvelopă și sunt virusuri ARN monocatenare despre care se consideră că depind de un rezervor gazdă pentru supraviețuirea pe termen lung. În timp ce pentru unele dintre aceste virusuri rozătoarele sau insectele au fost identificate ca gazde, pentru altele gazdele sunt necunoscute. Aceste virusuri tind să fie limitate geografic, în funcție de modelele de migrare ale gazdelor lor. Maimuțele mari nu constituie un rezervor natural pentru virusul Ebola, dar un număr mare dintre aceste animale din Africa sub-sahariană au murit în ultimul deceniu din cauza febrei hemoragice Ebola. Oamenii se pot infecta cu virusurile febrei hemoragice în cazul în care vin în contact cu o gazdă infectată sau cu alte animale infectate. Transferul de la persoană la persoană, în mare parte prin contactul direct cu fluidele corporale care conțin virusul, a fost dovedit pentru virusurile Ebola, Marburg și Lassa și rar pentru speciile arenavirusurilor New World. Deși nu există nicio dovadă clară a răspândirii respiratorii printre oameni, s-a dovedit pe modele animale că aceste virusuri pot fi extrem de contagioase pe calea aerosolilor. Acest aspect, împreună cu ratele mortalității de aproximativ 90%, le încadrează ca excelenți candidați pentru rolul de agenți ai bioterorismului.

Caracteristicile clinice ale febrei hemoragice virale variază în funcție de particularitățile agentul infecțios (tabelul 7-3). Semnele și simptomele inițiale includ de obicei febră, mialgie, stare de prostrație și coagulare diseminată intravasculară, cu trombocitopenie și hemoragie capilară. Aceste constatări sunt în concordanță cu un sindrom inflamator sistemic mediat de citokine. Se poate observa o varietate de erupții cutanate maculo-papulare sau eritematoase. Leucopenia, disocierea temperatură-puls, insuficiența renală și crizele convulsive pot fi, de asemenea, o parte a manifestărilor clinice.

Declanșarea epidemiilor cu cele mai multe dintre aceste boli este sporadică și imprevizibilă. Ca urmare, cele mai multe studii privind patogeneza au fost efectuate cu ajutorul animalelor de laborator. Diagnosticul trebuie suspectat

a orice persoană cu temperatura >38,3°C, timp de sub 3 săptămâni, care prezintă, de asemenea, cel puțin două dintre următoarele manifestări: erupții cutanate hemoragice sau purpurice, epistaxis, hematemeză, hemoptizie sau hematochezie, în absența oricărei alte cauze identificabile. În aceste condiții, după efectuarea consultului, mostrele de sânge trebuie să fie trimise la CDC sau USAMRIID pentru testarea serologică a antigenului și a anticorpilor, precum și pentru testul reacției de polimerizare în lanț a revers transcriptazei (RT-PCR) pentru virusurile febrei hemoragice. Toate probele trebuie să fie manipulate în recipiente cu dublă izolare. Având în vedere cât de puțin se cunoaște referitor la transmiterea de la om la om a acestor virusuri, măsurile de izolare corespunzătoare ar trebui să includă toate acțiunile de limitare a portajului, cu camere cu presiune negativă și utilizarea aparatelor de respirație electrice de purificare a aerului (PAPR). Contactul pielii neprotejate cu cadavrele a fost implicat în transmiterea anumitor virusuri ale febrei hemoragice, precum Ebola, motiv pentru care se recomandă ca autopsiile cazurilor suspecte să fie realizate utilizând cele mai stricte măsuri de protecție și ca îngroparea sau incinerarea să fie efectuată imediat, fără îmbălsămare.

TRATAMENT **Febrele hemoragice virale**

Nu exista terapii antivirale aprobate și eficiente pentru această clasă de virusuri (tabelul 7-3). Deși există rapoarte incerte referitoare la eficacitatea ribavirinei, a interferonului-α sau a imunoglobulinei hiperimune, datele definitive lipsesc. Cele mai bune rezultate ale ribavirinei sunt obținute în cazul infecțiilor cu arenavirusuri (Lassa și New World). În unele sisteme *in vitro*, sub acțiunea imunoglobulinei specifice s-a semnalat intensificarea infectivității, motiv pentru care aceste tratamente potențiale trebuie să fie abordate cu prudență.

Vaccinarea și prevenirea

Nu există vaccinuri autorizate și eficiente pentru acești agenți infecțioși. În prezent, pentru câteva dintre aceste infecții studiile sunt în curs de derulare, examinând rolul potențial ca vaccinuri al ADN-ului, al virusurilor recombinante și al virusurilor atenuate. La momentul actual, printre cele mai promițătoare sunt vaccinurile pentru virusurile Argentina, Ebola, Rift Valley și Kyasanur Forest.

TOXINA BOTULINICĂ (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Vezi, de asemenea, Cap. 45.

Toxină botulinică drept armă biologică

În cadrul unui atac bioterorist, probabil că toxina botulinică ar fi dispersată ca aerosol sau prin contaminarea proviziilor alimentare. Deși este posibilă contaminarea unei surse de apă, cel mai probabil este ca orice urmă de toxină să fie inactivată rapid de clorul folosit pentru purificarea apei potabile. În mod similar, toxina poate fi inactivată prin încălzirea oricărui produs alimentar la temperaturi >85°C, mai mult de cinci minute. Fără facilități externe, rata de degradare în mediu este estimată la 1% pe minut și astfel intervalul de timp dintre eliberarea armei biologice și ingestie sau inhalare trebuie să fie destul de scurt. S-a raportat efectuarea de experimente de intoxicare cu botulism asupra prizonierilor, în anii 1930, realizate de gruparea japoneză de război biologic, Unitatea 731. Atât Statele Unite, cât și Uniunea Sovietică au recunoscut producerea toxinei botulinice și există unele dovezi privind încercarea Uniunii Sovietice de a crea bacterii recombinante care să conțină gena toxinei botulinice. În înregistrările transmise Organizației Națiunilor Unite, Irakul a recunoscut că a produs 19.000 L de toxină concentrată – suficientă toxină pentru a ucide de trei ori întreaga populație a lumii. Conform multor relatări, producerea toxinei botulinice a constituit obiectivul principal al programului irakian de producere a armelor biologice dinainte de 1991. În plus față de aceste exemple privind cercetarea sprijinită de către state în utilizarea toxinei botulinice ca armă biologică, cultul Aum Shinrikyo a încercat fără succes de cel puțin trei ori să disperseze toxina botulinică în rândul populației civile din Tokyo.

Microbiologia și caracteristicile clinice

Unic printre agenții categoriei A, nefiind un microorganism viu, toxina botulinică este una dintre cele mai puternice toxine descrise vreodată și este considerată de unii ca fiind cea mai otrăvitoare substanță existentă. Se estimează că, în cazul dispersării adecvate, un gram de toxină botulinică ar fi suficientă pentru a ucide un milion de persoane. Toxina botulinică este produsă de bacteria gram-pozitivă *C. botulinum*, formatoare de spori anaerobi (Cap. 45). Habitatul său natural este solul. Există șapte forme antigenice distincte ale toxinei botulinice, desemnate A-G. Majoritatea cazurilor umane care apar în mod natural sunt determinate de tipurile A, B și E. Antitoxina cu acțiune asupra uneia dintre acestea nu va avea niciun fel de activitate împotriva celorlalte. Toxina este o protează de 150 kDa, care conține zinc și care previne fuziunea intracelulară a veziculelor de acetilcolină cu membrana neuronului motor, prevenind astfel eliberarea acetilcolinei. În absența factorului declanșator al fibrelor musculare dependente de acetilcolină se instalează o paralizie flască. Cu toate că botulismul nu se transmite de la o persoană la alta, ușurința producerii toxinei, asociată cu o morbiditate ridicată și cu o mortalitate de 60-100%, fac din această substanță o armă biologică aproape ideală.

Botulismul poate rezulta din dezvoltarea infecției cu *C. botulinum* într-o rană sau în intestin, prin ingestia alimentelor contaminate sau prin inhalarea toxinei aerosolizate. Aceste ultime două forme sunt cele mai susceptibile moduri de transmitere în cadrul acțiunilor de bioterorism. Odată ce toxina este absorbită în fluxul sanguin, se leagă de membrana celulelor neuronale, pătrunde în celulă și clivează una dintre proteinele necesare pentru legarea intracelulară a veziculei sinaptice la membrana celulară, prevenind astfel eliberarea neurotransmițătorului la nivelul membranei celulelor musculare adiacente. Pacienții dezvoltă inițial multiple paralizii ale nervilor cranieni, care sunt urmate de o paralizie descendentă flască. Amploarea compromisului neuromuscular depinde de nivelul toxemiei. Majoritatea pacienților prezintă diplopie, disfagie,

dizartrie, gură uscată, ptoză, midriază, oboseală și slăbiciune a extremităților. Există minime efecte reale asupra sistemului nervos central și pacienții rareori prezintă modificări semnificative ale stării mintale. Cazurile severe pot include colapsul muscular complet, pierderea reflexului faringian și insuficiența respiratorie, care reclamă săptămâni sau luni de suport ventilator. Recuperarea necesită regenerarea de noi sinapse dintre neuronul motor și celulele musculare, un proces care poate dura săptămâni sau luni. În absența unor infecții secundare, care pot fi comune în timpul fazei prelungite de recuperare a acestei boli, pacienții rămân afebrili. Diagnosticul este suspectat pe considerente clinice și este confirmat printr-un test biologic pe șoareci sau prin imunodozarea toxinei.

TRATAMENT **Botulismul**

Tratamentul botulismului este în principal de tip suportiv și poate necesita intubație, ventilație mecanică și nutriție parenterală (tabelul 7-3). Dacă pacientul este diagnosticat destul de devreme, administrarea antitoxinei ecvine poate reduce gradul leziunilor nervoase și severitatea bolii. În prezent, prin intermediul CDC, este disponibilă o antitoxină botulinică heptavalentă (HBAT – *heptavalent botulinum antitoxin*), ca agent experimental pentru tratamentul cazurilor de botulism al adulților care apare în mod natural. HBAT conține ser de cal – fragmente de anticorpi derivați pentru toate cele șapte toxine botulinice cunoscute (A-G). Acesta este compus din <2% imunoglobulină intactă și din ≥90% fragmente de imunoglobuline Fab și F(ab')2. De obicei, pentru a neutraliza orice toxină circulantă este suficientă o doză unică de antitoxină. În cazul expunerii continue la toxină, poate fi necesară administrarea repetată. Având în vedere faptul că acest produs este derivat din ser de cal, în urma administrării trebuie urmărite eventualele reacții de hipersensibilitate, care includ boala serului și șocul anafilactic. Cu toate acestea, după instalarea leziunii axonului nervos există puține posibilități legate de terapia specifică. În această etapă, vigilența față de complicațiile secundare, precum infecțiile din timpul fazei prelungite de recuperare, prezintă cea mai mare importanță. Din cauza capacității lor de a agrava blocada neuromusculară, aminoglicozidele și clindamicina trebuie evitate în tratamentul acestor infecții.

Vaccinarea și prevenirea

Pentru personalul de laborator cu risc ridicat de expunere și în anumite contexte militare, ca vaccin a fost folosit un preparat toxoid botulinic; cu toate acestea, la momentul actual nu este disponibil în cantități care ar putea fi utilizate pentru populația generală. În prezent, recunoașterea timpurie a sindromului clinic și utilizarea corespunzătoare a antitoxinei ecvine reprezintă acțiunile de bază pentru prevenirea instalării bolii pe deplin conturate la persoanele expuse. Dezvoltarea anticorpilor monoclonali umani, ca un înlocuitor al anticorpilor antitoxinei ecvine, este un domeniu de interes al cercetării active.

AGENȚII DIN CATEGORIILE B ȘI C

Agenții din categoria B îi includ pe cei care sunt ușor sau moderat de ușor de diseminat și determină o morbiditate moderată și rate scăzute ale mortalității. O listă a agenților curenți din categoria B este prezentată în tabelul 7-2. După cum se poate observa, acesta include o gamă largă de microorganisme și de produse ale microorganismelor. Câțiva dintre acești agenți infecțioși au fost folosiți în atacuri bioteroriste, deși niciodată cu impactul agenților din categoria A descriși mai sus. Printre cele mai cunoscute au fost contaminarea produselor alimentare servite în restaurantele din Oregon, în anul 1984, cu *Salmonella typhimurium*, de către cultul religios Rajneeshee. În acest focar epidemic, pe care mulți îl consideră a fi primul atac bioterorist împotriva cetățenilor SUA, peste 750 de persoane au fost intoxicate și 40 au fost internate, într-un efort de a influența alegerile locale. Caracterul intenționat al acestui atac nu a fost recunoscut mai mult de un deceniu.

Agenții din categoria C sunt microorganismele cu al treilea nivel de prioritate în agenda bioterorismului. Acești agenți includ patogeni față de care imunitatea populației generale este scăzută sau lipsește, precum sindromul respirator acut sever (SARS), infecțiile cu coronavirus sau cu tulpini gripale cu potențial pandemic, care ar putea fi obținute din natură și diseminate în mod deliberat. Acești patogeni sunt caracterizați ca fiind relativ ușor de cultivat și difuzat, cu rate de morbiditate și de mortalitate ridicate, având un impact semnificativ asupra sănătății publice. În prezent, nu există nicio inventariere a agenților din categoria C.

PREVENIRE ȘI PREGĂTIRE/EDUCAȚIE

După cum s-a menționat anterior, o gamă largă și diversă de agenți dispun de potențialul de a fi utilizați într-un atac bioterorist. Spre deosebire de contextul militar al războiului biologic, caz în care obiectivul principal este de a provoca victime în masă în rândul forțelor combatante antrenate și cu stare bună de sănătate, obiectivele bioterorismului sunt de a prejudicia starea populației civile și de a induce teamă în rândul acestei mase populaționale. În timp ce armata are nevoie doar să pregătească trupele pentru a face față numărului limitat de agenți care reprezintă o amenințare legitimă a războiului biologic, sistemul de sănătate publică trebuie să instruiască întreaga populație civilă pentru a se apăra față de multitudinea agenților și a metodelor care ar putea fi utilizate într-un atac bioterorist. Această pregătire include anticiparea problemelor specifice pacienților foarte tineri și foarte bătrâni, femeilor gravide și celor imunocompromiși. Din acest punct de vedere, provocările sunt imense și imediate. În timp ce pregătirea militară pune accentul pe vaccinarea împotriva unui număr limitat de agenți, pregătirea civilă trebuie să se bazeze pe un diagnostic rapid și pe tratamentul unei game vaste de afecțiuni.

Personalul medical trebuie să mențină un nivel ridicat de suspiciune, deoarece manifestările clinice neobișnuite sau gruparea cazurilor de boli rare pot să nu fie deloc întâmplătoare, ci mai degrabă primul semn al unui eveniment bioterorist. Acest lucru este valabil mai ales când aceste boli apar în rândul unei populații de obicei sănătoase, când apare în mod surprinzător un număr mare de cazuri ale unei boli rare și când bolile frecvent observate în mediul rural apar în

rândul populației urbane. Având în vedere importanța unui diagnostic rapid și a tratamentului precoce pentru multe dintre aceste afecțiuni, este esențial ca echipa de îngrijire medicală să raporteze imediat autorităților locale și/sau către CDC (888-246-2675) orice caz suspect de bioterorism. S-a intensificat rețeaua de supraveghere a sănătății publice, pentru a facilita schimbul rapid de informații între agențiile de sănătate publică.

În prezent, pentru a asigura securitatea biomedicală a populației civile din Statele Unite, sunt în vigoare o serie de eforturi. Serviciul de Sănătate Publică își propune crearea unei forțe mobile foarte bine pregătite, care să poate fi ușor integrată. Strategic National Stockpile (SNS) menținută de CDC oferă acces rapid la cantitățile necesare de produse farmaceutice, antidoturi, vaccinuri, precum și de alte consumabile medicale care pot fi valoroase în caz de terorism biologic sau chimic. SNS are două componente de bază. Prima dintre acestea este formată din pachete inițiale – *push packages* – care pot fi dislocate oriunde în Statele Unite în termen de 12 ore. Aceste pachete conțin un set deja prestabilit de consumabile, produse farmaceutice și echipament medical, gata pentru livrarea imediată pe teren. Ele oferă tratament pentru o varietate de boli, având în vedere faptul că o amenințare reală nu ar putea fi identificată cu precizie în momentul expedierii rezervei. Conținutul truselor este actualizat permanent, pentru a avea garanția că ele reflectă nevoile actuale, determinate de evaluările privind amenințările asupra securității naționale; acestea includ antibiotice pentru tratamentul antraxului, al pestei și al tularemiei, precum și o doză de vaccin împotriva unei amenințări cu variolă. A doua componentă a SNS cuprinde stocurile gestionate de anumiți furnizori și constă în furnizarea de produse farmaceutice suplimentare, consumabile și/sau produse adaptate unui atac specific. Numărul medicamentelor și al vaccinurilor aprobate și avizate de FDA împotriva agenților incluși în categoriile A și B este în prezent limitat și nu reflectă totalitatea produselor farmaceutice actuale. Într-un efort de a accelera avizarea medicamentelor și a vaccinurilor suplimentare pentru aceste boli, în cazul în care nu pot fi efectuate pe om studii adecvate și controlate corespunzător din punctul de vedere al eficacității clinice, FDA are o regulă pentru avizarea unor astfel de contramăsuri îndreptate asupra agenților de bioterorism. Aceasta este denumită în mod obișnuit ca „regula animală". Astfel, pentru indicațiile în care studiile de teren referitoare la profilaxia sau tratamentul unei boli instalate în mod natural nu sunt fezabile, FDA se va baza doar pe dovezile obținute din studiile efectuate pe animalele de laborator. Pentru aplicarea acestei reguli, trebuie să se demonstreze că (1) nu sunt suficient de bine înțelese mecanismele fiziopatologice ale bolii date și tratamentul acesteia; (2) efectul intervenției este dovedit în mod independent pe cel puțin două specii de animale, incluzând speciile care este de așteptat să reacționeze printr-un răspuns predictiv pentru oameni; (3) studiul final pe animale este în mod clar legat de beneficiul dorit la om; și (4) datele furnizate prin studiul animalelor permit selectarea unei doze eficiente la om.

În cele din urmă, Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) a fost nominalizată în cadrul Department of Health and Human Services din SUA pentru a oferi o abordare integrată, sistematică privind dezvoltarea și achiziționarea de vaccinuri, medicamente, terapii și instrumente de diagnosticare necesare pentru urgențele medicale de sănătate publică. BARDA gestionează Proiectul Scutul Biologic (BioShield), o inițiativă fondată pentru a facilita cercetarea privind protecția împotriva atacului biologic în cadrul guvernului federal, pentru a crea o sursă stabilă de finanțare pentru achiziționarea de contramăsuri adresate agenților de bioterorism și pentru a crea o categorie de reguli de „autorizare pentru utilizarea de urgență", pentru a permite FDA aprobarea utilizării de contramăsuri fără aviz în perioadele de nevoi excepționale nesatisfăcute, așa cum ar putea apărea în contextul unui atac bioterorist.

În timp ce perspectiva unui atac deliberat asupra civililor cu agenți infecțioși care produc boli poate părea un act nefast, de neînțeles, istoria ne arată că reprezintă o acțiune ce a fost realizată în trecut și care, probabil, va fi efectuată din nou în viitor. Este responsabilitatea furnizorilor de servicii medicale să fie conștienți de această posibilitate, să fie capabili să recunoască semnele timpurii ale unui potențial atac bioterorist și să alerteze sistemul de sănătate publică și să răspundă rapid pentru a oferi îngrijire fiecărui pacient în parte. Printre site-urile web care includ informații actuale privind bioterorismul microbian pot fi enumerate www.bt.cdc.gov, www.niaid.nih.gov și www.cidrap.umn.edu.

SECȚIUNEA A II-A

FEBRA
ȘI ABORDAREA
PACIENTULUI FEBRIL

CAPITOLUL 8

FEBRA ȘI HIPERTERMIA

Charles A. Dinarello ▪ Reuven Porat

Temperatura corpului este controlată de hipotalamus. Neuronii situați atât în hipotalamusul anterior preoptic, cât și în hipotalamusul posterior primesc două tipuri de semnale: unul care provine de la nervii periferici, ce transmit informații de căldură/frig de la receptorii termici din piele, și celălalt de la temperatura sângelui care irigă regiunea. Aceste două tipuri de semnale sunt integrate de centrul de termoreglare din hipotalamus, pentru a menține temperatura normală. Într-un mediu cu temperatură neutră, rata metabolică a oamenilor produce mai multă căldură decât este necesară pentru a menține temperatura corpului în intervalul 36,5-37,5°C (97,7-99,5°F).

De obicei, temperatura normală a corpului este menținută, în pofida variațiilor de mediu, deoarece centrul de termoreglare hipotalamic echilibrează producția în exces de căldură, rezultată din activitatea metabolică din mușchi și ficat, cu disiparea căldurii din piele și plămâni. Conform studiilor efectuate asupra persoanelor sănătoase, cu vârste cuprinse între 18 și 40 de ani, temperatura medie orală este de 36,8° ± 0,4°C (98,2° ± 0,7°F), cu nivelurile cele mai scăzute la 6 a.m. și nivelurile cele mai ridicate la 4-6 p.m. Temperatura maximă orală normală este de 37,2°C (98,9°F) la 6 a.m., și de 37,7°C (99,9°F) la 4 p.m.; aceste valori definesc 99% dintre persoanele sănătoase. Având în vedere aceste studii, *o temperatură a.m. de >37,2°C (>98,9°F) sau o temperatură p.m. de >37,7°C (>99,9°F) definește o stare febrilă.* Variația normală a temperaturii pe parcursul unei zile este, în mod tipic, de 0,5°C (0,9°F). Cu toate acestea, în cazul unor persoane aflate în convalescență după o boală febrilă, această variație zilnică poate fi de aproximativ 1,0°C. În timpul unei boli febrile este de obicei menținută variația diurnă, dar la un nivel mai ridicat, febril. Variația zilnică a temperaturii pare să fie stabilită în etapa timpurie a copilăriei; în contrast, persoanele în vârstă pot prezenta o capacitate redusă de a dezvolta febră, cu valori modeste, chiar și în infecții severe.

Temperaturile rectale sunt în general cu 0,4°C (0,7°F) mai mari decât citirile orale. Cele mai mici citiri orale sunt probabil atribuite respirației de la nivelul gurii, un factor prezent la pacienții cu infecții respiratorii și respirație rapidă. Temperaturile esofagiene mai mici reflectă îndeaproape temperatura centrală. Termometrele timpanice (TM – *tympanic membrane*) măsoară căldura radiantă a membranei timpanice și a canalului auditiv adiacent, și afișează o valoare absolută (modul neajustat) sau o valoare calculată automat din citirea absolută, pe baza nomogramei temperaturii radiante, măsurată în raport de temperaturile reale de bază obținute în studiile clinice (modul ajustat). Aceste măsurători, deși convenabile, pot avea o variabilitate mai mare ca valorile orale sau rectale determinate direct. Studiile asupra adulților arată că citirile în modul neajustat sunt mai mici decât valorile înregistrate în mod ajustat, cu termometrele TM, și că valorile TM afișate în mod neajustat sunt cu 0,8°C (1,6°F) mai mici decât temperatura rectală.

În cazul femeilor care au menstruație, valoarea a.m. a temperaturii în cele două săptămâni dinaintea ovulației este în general mai scăzută; odată cu ovulația, valoarea crește cu aproximativ 0,6°C (1°F) și rămâne la acest nivel până la instalarea menstruației. În stare postprandială temperatura corpului poate fi ridicată. Sarcina și disfuncția endocrină afectează, de asemenea, temperatura corpului.

FEBRA VERSUS HIPERTERMIA

FEBRA

Febra reprezintă creșterea temperaturii corpului care depășește variația zilnică normală și apare alături de creșterea valorii de referință hipotalamice [de exemplu, de la 37°C la 39°C (de la 98,6°F la 102,2°F)]. Această schimbare a valorii de referință de la „normotermică“ la niveluri febrile se aseamănă foarte mult cu resetarea termostatului din locuință la un nivel mai mare, pentru a crește temperatura ambientală dintr-o încăpere. Odată ce valoarea de setare hipotalamică este ridicată, sunt activați neuronii centrului vasomotor și este inițiată vasoconstricția. Mai întâi persoanele menționează vasoconstricția din mâini și picioare. Șuntarea sângelui departe de periferie spre organele interne reduce în primul rând pierdea de căldură prin piele și persoana are senzația de rece. Pentru cele mai multe stări febrile, temperatura corpului crește cu 1-2°C (33,8-35,6°F). Frisoanele, care cresc producția musculară de energie termică, se pot declanșa în această fază; cu toate acestea, în cazul în care mecanismele de conservare a căldurii ridică suficient de mult temperatura sângelui, nu este necesară instalarea lor. De asemenea, producția de căldură de la nivelul ficatului, mecanism diferit de cel generat de frisoane, contribuie la creșterea temperaturii centrale. La om, ajustările comportamentale (de

exemplu, suplimentarea hainelor purtate sau a lenjeriei de pat) contribuie la creșterea temperaturii corpului prin reducerea pierderilor de căldură.

Procesele de conservare a căldurii (vasoconstricție) și producția de căldură (frisoane și creșterea termogenezei hepatice) continuă până când temperatura sângelui care irigă neuronii hipotalamici se potrivește cu noua setare a „termostatului". Odată ce se ajunge în acel punct, hipotalamusul menține temperatura la un nivel febril, prin aceleași mecanisme de echilibrare termică care funcționează în starea afebrilă. Atunci când valoarea de referință hipotalamică este din nou resetată la valori mai scăzute (fie ca răspuns la reducerea concentrației de pirogeni, fie prin utilizarea antipireticelor), sunt inițiate procesele de pierdere de căldură prin vasodilatație și transpirație. Pierderea de căldură prin cele două mecanisme continuă până când temperatura sângelui de la nivelul hipotalamusului coincide cu setarea inferioară. Modificările de comportament (de exemplu, îndepărtarea îmbrăcăminții) facilitează pierderea de căldură.

O febră de >41,5°C (>106,7°F) se numește *hiperpirexie*. Febra extraordinar de mare se poate instala la pacienții cu infecții severe, dar cel mai frecvent apare la pacienții cu hemoragii la nivelul sistemului nervos central (SNC). În epoca anterioară antibioticelor, febra generată de diferite boli infecțioase rareori depășea 41,1°C (106°F) și au existat speculații conform cărora acest „plafon termic" natural este mediat de neuropeptide care funcționează ca antipiretice centrale.

În cazuri rare, punctul de setare hipotalamică este crescut ca urmare a unor traumatisme locale, a hemoragiei, a unor tumori sau prin funcționarea defectuoasă intrinsecă a hipotalamusului. Uneori pentru a descrie temperatura ridicată cauzată de funcția hipotalamică anormală, este folosită sintagma *febră hipotalamică*. Cu toate acestea, temperatura corpului în cazul celor mai mulți pacienți cu leziuni hipotalamice are valori mai scăzute decât cele normale, și nu mai mari.

TABELUL 8-1

CAUZELE SINDROAMELOR HIPERTERMICE
Șocul caloric
Cu efort intens: efectuarea de efort în condiții de căldură mai mare decât cea normală și/sau de umiditate În lipsa efortului fizic intens: anticolinergicele, inclusiv antihistaminicele; medicamentele antiparkinsoniene; diureticele; fenotiazinele
Hipertermia indusă de medicamente
Amfetamina, cocaina, fenciclidina (PCP), metilendioximetamfemina (MDMA, „ecstasy"), dietilamida acidului lisergic (LSD), salicilații, litiul, anticolinergicele, simpatomimeticele
Sindromul neuroleptic malign
Fenotiazinele; butirofenonele, inclusiv haloperidolul și bromperidolul; fluoxetina; loxapinul; dibenzodiazepinele triciclice; metoclopramida; domperidona; tiotixenul; molindona; sistarea agenților dopaminergici
Sindromul serotoninergic
Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), antidepresivele triciclice
Hipertermia malignă
Anestezicele inhalatorii, succinilcolina
Endocrinopatii
Tireotoxicoza, feocromocitomul
Leziunile sistemului nervos central
Hemoragia cerebrală, status epilepticus, leziunea hipotalamică

Sursa: după FJ Curley, RS Irwin, JM Rippe și alții (eds): *Intensive Care Medicine*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1996.

HIPERTERMIA

Cu toate că majoritatea pacienților cu temperatură ridicată a corpului au febră, există situații în care valorile mari ale temperaturii nu reprezintă o stare piretică, ci de hipertermie (denumită și șoc caloric; **tabelul 8-1**). Hipertermia se caracterizează printr-o creștere necontrolată a temperaturii corpului, care depășește capacitatea organismului de a pierde căldură. Setarea centrului hipotalamic de termoreglare este neschimbată. Spre deosebire de febra din infecții, hipertermia nu implică molecule pirogene (vezi „pirogeni" mai jos). Expunerea la căldură exogenă și producerea de căldură endogenă sunt două mecanisme prin care se poate instala hipertermia, determinând temperaturi interne periculos de mari. Producția excesivă de căldură poate duce cu ușurință la hipertermie, în ciuda controlului fiziologic și comportamental al temperaturii corpului. De exemplu, efectuarea de activități sau de exerciții în medii supraîncălzite poate produce căldură mai rapid decât se poate pierde prin mecanismele periferice.

Șocul caloric în asociere cu un mediu supraîncălzit poate fi clasificat ca fiind cauzat sau nu de efort intens. Șocul caloric indus de efort se instalează de obicei la persoanele care efectuează efort la temperaturi ambientale și/sau umiditate ridicate. Într-un mediu uscat și în condiții de eficiență maximă, transpirația poate disipa aproximativ 600 kcal/oră, care necesită producerea a >1 L de sudoare. Chiar și în cazul persoanelor sănătoase, deshidratarea sau utilizarea de medicamente obișnuite (de exemplu, antihistaminice fără prescripție, cu efecte secundare anticolinergice) pot precipita un șoc caloric de efort (exerțional). *Șocul caloric non-exerțional* apare de obicei la persoane foarte tinere sau în vârstă, în special în timpul valurilor de căldură. Conform CDC, începând din anul 1979 până în 1997, în Statele Unite au existat 7.000 de decese atribuite prejudiciului generat de căldură. Persoanele în vârstă, cele imobilizate la pat, persoanele care iau medicamente anticolinergice, antiparkinsoniene sau diuretice și persoanele limitate la condiții de mediu slab ventilate și fără aer condiționat sunt cele mai sensibile.

Hipertermia indusă de medicamente a devenit tot mai frecventă, ca urmare a utilizării sporite de medicamente psihotrope prescrise și de droguri ilicite. Hipertermia indusă de medicamente poate fi cauzată de inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), de antidepresivele triciclice și de amfetamine și prin utilizarea ilicită a fenciclidinei (PCP), a dietilamidei acidului lisergic (LSD), a metilendioximetamfeminei (MDMA, „ecstasy") sau a cocainei.

Hipertermia malignă apare la persoanele cu o anomalie moștenită a reticulului sarcoplasmic musculo-scheletic, care determină o creștere rapidă a nivelului de calciu intracelular,

ca răspuns la halotan și la alte anestezice inhalatorii sau la succinilcolină. Temperatura ridicată, creșterea metabolismului muscular, rigiditatea musculară, rabdomioliza, acidoza și instabilitatea cardiovasculară se dezvoltă în câteva minute. Această afecțiune rară este adesea fatală. *Sindromului neuroleptic malign* apare în condițiile utilizării agenților neuroleptici (fenotiazine antipsihotice, haloperidol, proclorperazină, metoclopramidă) sau ale sistării medicamentelor dopaminergice și se caracterizează printr-o rigiditate musculară extrapiramidală („lead-pipe"), alte efecte secundare extrapiramidale, instabilitatea sistemului nervos autonom și hipertermie. Această afecțiune pare a fi cauzată de inhibarea receptorilor centrali dopaminergici din hipotalamus, ceea ce duce la generarea crescută de căldură și la scăderea disipării calorice. *Sindromul serotoninergic*, observat în asociere cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), cu IMAO și cu alte medicamente serotoninergice, are multe caracteristici care se suprapun celor ale sindromului neuroleptic malign (inclusiv hipertermia), dar se poate diferenția prin prezența diareei, a tremorului și a mioclonIei, mai degrabă decât a hipertoniei extrapiramidale. De asemenea, tireotoxicoza și feocromocitomul pot provoca termogeneză crescută.

Este important să se facă distincție între febră și hipertermie, deoarece hipertermia poate fi rapid fatală și în mod caracteristic nu răspunde la antipiretice. Cu toate acestea, într-o situație de urgență, stabilirea acestei distincții poate fi dificilă. De exemplu, în sepsisul sistemic, febra (hiperpirexia) poate avea un debut rapid și valorile temperaturii pot depăși 40,5°C (104,9°F). Adesea hipertermia este diagnosticată pe baza evenimentelor care preced imediat creșterea temperaturii centrale – de exemplu, expunerea la căldură sau tratamentul cu medicamente care interferează cu termoreglarea. La pacienții cu sindroame de șoc caloric și la cei care utilizează medicamente care blochează transpirația pielea este fierbinte, dar uscată, în timp ce într-o stare febrilă pielea poate fi rece, drept consecință a vasoconstricției. Antipireticele nu reduc temperatura ridicată din hipertermie, în timp ce în febră – și chiar și în hiperpirexie – doze adecvate de aspirină sau acetaminofen determină de obicei o anumită scădere a temperaturii corpului.

PATOGENEZA FEBREI

PIROGENII

Termenul de *pirogen* este utilizat pentru a descrie orice substanță care provoacă febră. Pirogenii *exogeni* provin din exteriorul pacientului; cei mai mulți sunt produse microbiene, toxine microbiene sau microorganisme în întregime. Exemplul clasic al unui pirogeni exogen este lipopolizaharida (endotoxină) produsă de toate bacteriile gram-negative. Produsele pirogene ale microorganismelor gram-pozitive includ enterotoxinele de *Staphylococcus aureus* și toxinele streptococice de grup A și B, denumite, de asemenea, *superantigene*. O toxină stafilococică de importanță clinică este cea asociată cu *S. aureus* izolat de la pacienții cu sindrom de șoc toxic. Produsele stafilococilor și ale streptococilor determină febră animalelor de laborator, atunci când sunt injectate intravenos, la concentrații de 1-10 μg/kg. Endotoxina este o moleculă cu efect intens pirogenic asupra oamenilor: când este injectată intravenos la voluntari, o doză de 2-3 ng/kg produce febră, leucocitoză, proteine de fază acută și simptome generalizate de indispoziție.

CITOKINELE PIROGENE

Citokinele sunt proteine de dimensiuni mici (masă moleculară 10.000-20.000 Da) care reglează procesele imune, inflamatoare și hematopoietice. De exemplu, leucocitoza crescută observată în numeroase infecții, cu neutrofilie absolută, este rezultatul citokinelor interleukină (IL) 1 și IL-6. Anumite citokine provocă, de asemenea, febră; denumite anterior *pirogene endogene*, acum ele sunt numite *citokine pirogene*. Citokinele pirogene includ IL-1, IL-6, factorul de necroză tumorală (TNF), factorul neurotrofic ciliar (CNTF) și interferonul α (IFN). (IL-18, un membru al familiei IL-1, nu pare a fi o citokină pirogenă.) Probabil există și alte citokine pirogene. Fiecare citokină este codificată de o genă separată și, în cazul fiecărei citokine pirogene, s-a demonstrat că provocă febră la animalele de laborator, cât și la om. Când sunt injectate oamenilor, IL-1 și TNF produc febră la doze mici (10-100 ng/kg); în contrast, în cazul IL-6, pentru producerea febrei este necesară o doză de 1-10 μg/kg. Un spectru larg de produse bacteriene și fungice induc sinteza și eliberarea de citokine pirogene, la fel ca virusurile. Cu toate acestea, în absența infecției microbiene, febra poate fi o manifestare a bolii. De exemplu, procesele inflamatoare, traumatismele, necroza tisulară și complexele antigen-anticorp pot induce producerea de IL-1, TNF și/sau IL-6, care – în mod individual sau în combinație – țintesc hipotalamusul, pentru a crește valoarea de referință la niveluri febrile.

RIDICAREA VALORII HIPOTALAMICE DE REFERINȚĂ SUB ACȚIUNEA CITOKINELOR

În timpul febrei, nivelurile de prostaglandină E_2 (PGE_2) sunt crescute în țesutul hipotalamic și în al treilea ventricul cerebral. Concentrațiile cele mai mari de PGE_2 sunt în apropierea organelor vasculare circumventriculare (*organum vasculosum al lamina terminalis* – „organul vascular al lamei terminale") – rețea de capilare extinse care înconjoară centrii hipotalamici de reglare. Distrugerea acestor organe reduce capacitatea pirogenilor de a produce febră. Cele mai multe studii pe animale au eșuat în încercarea de a demonstra, totuși, că citokinele pirogene trec din circulație în structurile propriu-zise ale creierului. Astfel, se pare că atât pirogenii exogeni, cât și cei endogeni interacționează cu endoteliul acestor capilare și că această interacțiune constituie primul pas în inițierea febrei – adică în creșterea pragului de referință la niveluri febrile.

Evenimentele-cheie în instalarea febrei sunt ilustrate în **fig. 8-1**. După cum s-a menționat, mai multe tipuri de celule pot produce citokine pirogene. Acestea, precum IL-1, IL-6 și TNF, sunt eliberate din celule și pătrund în circulația sistemică. Cu toate că efectele sistemice ale acestor citokine circulante determină febră prin inducerea sintezei de PGE_2, ele, de asemenea, induc prezența PGE_2 în țesuturile periferice. Creșterea nivelului PGE_2 în periferie se înregistrează în mialgiile nespecifice și în artralgiile care însoțesc adeseori febra. Se consideră că unele PGE_2 sistemice evită distrugerea la nivel pulmonar și găsesc cale de acces către hipotalamus prin intermediul arterei carotide interne. Cu toate acestea, ceea ce declanșează creșterea pragului hipotalamic de referință pentru temperatura centrală este creșterea nivelului de PGE_2 din creier.

Există patru receptori pentru PGE_2 și fiecare dă semnal celulei în diferite moduri. Dintre cei patru receptori,

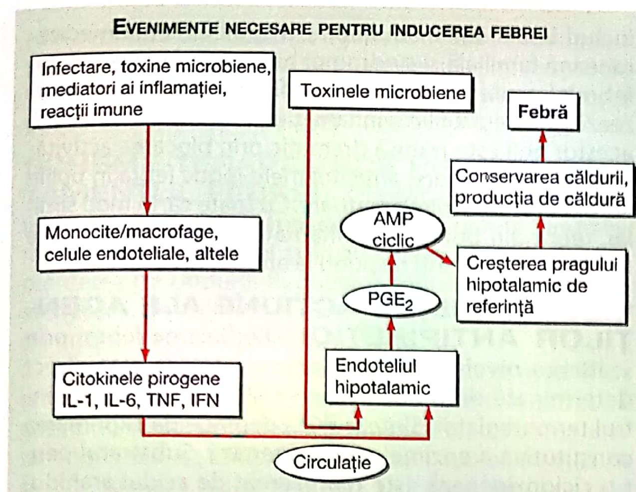


FIGURA 8-1
Cronologia evenimentelor necesare pentru inducerea febrei. AMP, adenozin 5'-monofosfat; IFN, interferon; IL, interleukină; PGE2, prostaglandina E_2; TNF, factorul de necroză tumorală.

al treilea (EP-3) este esențial pentru febră: atunci când, la șoareci, gena pentru acest receptor este eliminată după injectarea de IL-1 sau endotoxină, nu apare febra. Suprimarea altei gene a receptorilor de PGE_2 determină părăsirea mecanismului febrei în formă intactă. Deși PGE_2 este esențială pentru inducerea febrei, aceasta nu este un neurotransmițător. Mai degrabă, eliberarea de PGE_2 din zona cerebrală a endoteliului hipotalamic declanșează receptorul PGE_2 de pe celulele gliale și această stimulare conduce la eliberarea rapidă de adenozin 5'-monofosfat ciclic (AMP ciclic), care este un neurotransmițător. Așa cum se arată în fig. 8-1, eliberarea de AMP ciclic din celulele gliale activează terminațiile neuronale din centrul de termoreglare, care se extind în zonă. Creșterea nivelului de AMP ciclic este gândită pentru a contoriza modificările pragului hipotalamic de referință, direct sau indirect (prin inducerea eliberării de neurotransmițători). Pe endoteliul hipotalamic sunt situați receptori distincți pentru elementele microbiene. Acești receptori sunt denumiți receptori Toll-like și sunt similari în mai multe moduri cu receptorii IL-1. De asemenea, activarea directă a receptorilor Toll-like determină producția de PGE_2 și febră.

PRODUCȚIA CITOKINELOR LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Citokinele produse în creier pot explica hiperpirexia hemoragiei, a traumatismelor sau a infecției de la nivelul SNC. Infecțiile virale ale SNC induc producerea de celule microgliale și, posibil, sinteza neuronală de IL-1, TNF și IL-6. În cazul studiilor experimentale pe animalele, necesitatea unei anumite concentrații a citokinelor, prin injectare sistemică, pentru a provoca febra este de câteva ori mai mică decât în cazul injectării directe în masa cerebrală sau în ventriculele cerebrale. Prin urmare, citokinele produse în SNC pot crește pragul hipotalamic de referință, ocolind organele circumventriculare. Citokinele SNC sunt probabil responsabile, sunt responsabile pentru hiperpirexia declanșată de hemoragia, traumatismele sau infecția SNC.

ABORDAREA PACIENTULUI **Febră sau hipertermie**

EXAMENUL FIZIC Trebuie stabilită cronologia evenimentelor care au precedat febra (de exemplu, expunerea față de alte persoane infectate sau la vectorii bolii). Dispozitivele electronice pentru măsurarea temperaturii orale, timpanice și rectale sunt fiabile, dar, pentru a monitoriza o boală febrilă, ar trebui să fie utilizate în mod constant în același loc de măsurare. Mai mult decât atât, medicii trebuie să fie conștienți de faptul că nou-născuții, pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență hepatică sau renală cronică și cei cărora li se administrează glucocorticoizi pot avea infecții în absența febrei.

TESTELE DE LABORATOR Examinarea în vederea diagnosticării ar trebui să includă o numărătoare completă a elementelor sanguine; o evaluare diferențială trebuie efectuată manual sau cu un instrument sensibil la identificarea elementelor tinere sau în bandă, a granulațiilor toxice și a corpilor Döhle, care sunt sugestivi pentru infecția bacteriană. În cazul unor boli virale poate fi prezentă neutropenia.

Măsurarea citokinelor circulante la pacienții cu febră are o utilitate scăzută, deoarece nivelul citokinelor pirogene din circulație este adesea sub limita de detecție a testului sau nu coincide cu starea febrilă. În cazul pacienților cu valori scăzute ale febrei, cele mai valoroase determinări sunt ale proteinei C reactive și ale vitezei de sedimentare a hematiilor. Acești markeri ai proceselor inflamatoare sunt deosebit de utili în detectarea posibilei prezențe a unei boli oculte. Reactanții de fază acută sunt discutați în Cap. 16.

FEBRA LA PACIENȚII CĂRORA LI SE ADMINISTREAZĂ TERAPIE ANTICITOKINICĂ Odată cu utilizarea pe scară tot mai largă a anticitokinelor pentru a reduce activitatea IL-1, IL-6, IL-12 sau a TNF din boala Crohn, din artrita reumatoidă sau din psoriazis, trebuie avut în vedere potențialul acestor terapii de a diminua răspunsul febril. Administrarea cronică de anticitokine pentru a bloca activitatea acestor molecule are dezavantajul clinic particular de a scădea nivelul de apărare al gazdei, atât împotriva infecțiilor bacteriene, cât și a celor oportuniste. Infecțiile oportuniste raportate la pacienții tratați cu medicamente care neutralizează TNF-α sunt similare cu cele raportate în cadrul populației infectate cu HIV-1 (de exemplu, o nouă infecție cu sau reactivarea *Mycobacterium tuberculosis*, cu diseminare). În aproape toate cazurile raportate de infecție asociată tratamentului cu anticitokine, febra se numără printre semnele prezente. Cu toate acestea, măsura în care răspunsul febril este atenuat la acești pacienți rămâne necunoscută. Această situație este similară cu cea a pacienților care primesc tratament cu glucocorticoizi în doze mari sau cu agenți antiinflamatori, cum ar fi ibuprofen. Prin urmare, nivelurile scăzute ale febrei, în cazul pacienților care au primit tratamente cu anticitokine, trebuie să determine îngrijorare

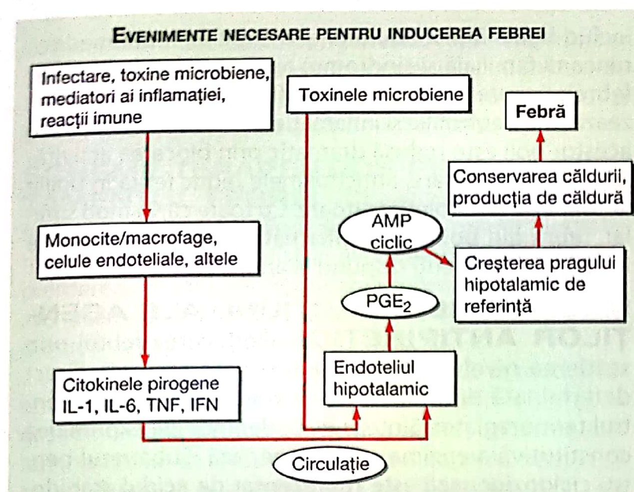


FIGURA 8-1
Cronologia evenimentelor necesare pentru inducerea febrei. AMP, adenozin 5'-monofosfat; IFN, interferon; IL, interleukină; PGE2, prostaglandina E_2; TNF, factorul de necroză tumorală.

al treilea (EP-3) este esențial pentru febră: atunci când, la șoareci, gena pentru acest receptor este eliminată după injectarea de IL-1 sau endotoxină, nu apare febra. Suprimarea altei gene a receptorilor de PGE_2 determină părăsirea mecanismului febrei în formă intactă. Deși PGE_2 este esențială pentru inducerea febrei, aceasta nu este un neurotransmițător. Mai degrabă, eliberarea de PGE_2 din zona cerebrală a endoteliului hipotalamic declanșează receptorul PGE_2 de pe celulele gliale și această stimulare conduce la eliberarea rapidă de adenozin 5'-monofosfat ciclic (AMP ciclic), care este un neurotransmițător. Așa cum se arată în fig. 8-1, eliberarea de AMP ciclic din celulele gliale activează terminațiile neuronale din centrul de termoreglare, care se extind în zonă. Creșterea nivelului de AMP ciclic este gândită pentru a contoriza modificările pragului hipotalamic de referință, direct sau indirect (prin inducerea eliberării de neurotransmițători). Pe endoteliul hipotalamic sunt situați receptori distincți pentru elementele microbiene. Acești receptori sunt denumiți receptori Toll-like și sunt similari în mai multe moduri cu receptorii IL-1. De asemenea, activarea directă a receptorilor Toll-like determină producția de PGE_2 și febră.

PRODUCȚIA CITOKINELOR LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Citokinele produse în creier pot explica hiperpirexia hemoragiei, a traumatismelor sau a infecției de la nivelul SNC. Infecțiile virale ale SNC induc producerea de celule microgliale și, posibil, sinteza neuronală de IL-1, TNF și IL-6. În cazul studiilor experimentale pe animalele, necesitatea unei anumite concentrații a citokinelor, prin injectare sistemică, pentru a provoca febra este de câteva ori mai mică decât în cazul injectării directe în masa cerebrală sau în ventriculele cerebrale. Prin urmare, citokinele produse în SNC pot crește pragul hipotalamic de referință, ocolind organele circumventriculare. Citokinele SNC sunt probabil responsabile, sunt responsabile pentru hiperpirexia declanșată de hemoragia, traumatismele sau infecția SNC.

ABORDAREA PACIENTULUI Febră sau hipertermie

EXAMENUL FIZIC Trebuie stabilită cronologia evenimentelor care au precedat febra (de exemplu, expunerea față de alte persoane infectate sau la vectorii bolii). Dispozitivele electronice pentru măsurarea temperaturii orale, timpanice și rectale sunt fiabile, dar, pentru a monitoriza o boală febrilă, ar trebui să fie utilizate în mod constant în același loc de măsurare. Mai mult decât atât, medicii trebuie să fie conștienți de faptul că nou-născuții, pacienții vârstnici, pacienții cu insuficiență hepatică sau renală cronică și cei cărora li se administrează glucocorticoizi pot avea infecții în absența febrei.

TESTELE DE LABORATOR Examinarea în vederea diagnosticării ar trebui să includă o numărătoare completă a elementelor sanguine; o evaluare diferențială trebuie efectuată manual sau cu un instrument sensibil la identificarea elementelor tinere sau în bandă, a granulațiilor toxice și a corpilor Döhle, care sunt sugestivi pentru infecția bacteriană. În cazul unor boli virale poate fi prezentă neutropenia.

Măsurarea citokinelor circulante la pacienții cu febră are o utilitate scăzută, deoarece nivelul citokinelor pirogene din circulație este adesea sub limita de detecție a testului sau nu coincide cu starea febrilă. În cazul pacienților cu valori scăzute ale febrei, cele mai valoroase determinări sunt ale proteinei C reactive și ale vitezei de sedimentare a hematiilor. Acești markeri ai proceselor inflamatoare sunt deosebit de utili în detectarea posibilei prezențe a unei boli oculte. Reactanții de fază acută sunt discutați în Cap. 16.

FEBRA LA PACIENȚII CĂRORA LI SE ADMINISTREAZĂ TERAPIE ANTICITOKINICĂ Odată cu utilizarea pe scară tot mai largă a anticitokinelor pentru a reduce activitatea IL-1, IL-6, IL-12 sau a TNF din boala Crohn, din artrita reumatoidă sau din psoriazis, trebuie avut în vedere potențialul acestor terapii de a diminua răspunsul febril. Administrarea cronică de anticitokine pentru a bloca activitatea acestor molecule are dezavantajul clinic particular de a scădea nivelul de apărare al gazdei, atât împotriva infecțiilor bacteriene, cât și a celor oportuniste. Infecțiile oportuniste raportate la pacienții tratați cu medicamente care neutralizează TNF-α sunt similare cu cele raportate în cadrul populației infectate cu HIV-1 (de exemplu, o nouă infecție cu sau reactivarea *Mycobacterium tuberculosis*, cu diseminare). În aproape toate cazurile raportate de infecție asociată tratamentului cu anticitokine, febra se numără printre semnele prezente. Cu toate acestea, măsura în care răspunsul febril este atenuat la acești pacienți rămâne necunoscută. Această situație este similară cu cea a pacienților care primesc tratament cu glucocorticoizi în doze mari sau cu agenți antiinflamatori, cum ar fi ibuprofen. Prin urmare, nivelurile scăzute ale febrei, în cazul pacienților care au primit tratamente cu anticitokine, trebuie să determine îngrijorare

considerabilă. Medicul trebuie să efectueze evaluări precoce și riguroase de diagnosticare a acestor pacienți.

TRATAMENT **Febră sau hipertermie**

DECIZIA DE A TRATA FEBRA Cele mai multe stări febrile sunt asociate cu infecții autolimitate, precum bolile virale comune. În cazul acestor infecții, utilizarea antipireticelor nu este contraindicată: nu există dovezi clinice semnificative conform cărora antipireticele ar întârzia soluționarea infecțiilor virale sau bacteriene și nici nu există dovezi că febra facilitează recuperarea din starea infecțioasă sau că acționează ca un adjuvant al sistemului imunitar. Pe scurt, tratamentul de rutină al febrei și al simptomelor sale cu antipiretice nu înrăutățește evoluția clinică și nu încetinește rezoluția infecțiilor virale și bacteriene comune.

Cu toate acestea, în cazul infecțiilor bacteriene, refuzul de a administra terapie antipiretică poate fi util în evaluarea eficacității unui anumit antibiotic, în special în absența unei culturi pozitive a microorganismului infectant. Prin urmare, utilizarea de rutină a antipireticelor poate masca o infecție bacteriană inadecvat tratată. În unele cazuri, lipsa administrării de antipiretice poate facilita diagnosticul unei boli febrile neobișnuite. Disocierea temperatură-puls (bradicardia relativă) caracterizează febra tifoidă, bruceloza, leptospiroza, unele febre induse de medicamente și febra produsă în mod artificial de către un pacient. La nou-născuți, vârstnici, pacienți cu insuficiență hepatică sau renală cronică și la pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi febra nu poate fi prezentă, în pofida infecției. Hipotermia poate fi observată la pacienții cu șoc septic.

Unele infecții prezintă modele caracteristice, în care episoadele febrile sunt separate prin intervale de temperatură normală. De exemplu, *Plasmodium vivax* provoacă febră în fiecare a treia zi, în timp ce în infecțiile cu *P. malariae* febra se instalează în fiecare a patra zi. O altă febră recidivantă este legată de infecția cu *Borrelia*, cu zile de febră urmate de o perioadă afebrilă de câteva zile și apoi o recădere cu zile de febră. În modelul Pel-Ebstein, febra cu durată de 3-10 zile este urmată de o perioadă afebrilă de 3-10 zile; acest model poate fi clasic pentru boala Hodgkin și pentru alte limfoame. În cazul neutropeniei ciclice, febra se instalează la fiecare 21 de zile și este însoțită de scăderea numărului de neutrofile. Nu există nicio periodicitate a febrei pacienților cu febră familială mediteraneană. Cu toate acestea, modelele menționate au o valoare limitată de diagnostic sau niciuna, comparativ cu testele specifice și rapide de laborator.

TERAPIA CU ANTICITOKINE PENTRU REDUCEREA FEBREI ÎN BOLILE AUTOIMUNE ȘI AUTOINFLAMATOARE Febra recurentă este înregistrată la un moment dat în cele mai multe dintre bolile autoimune, dar este constantă în toate bolile autoinflamatoare. De asemenea, cu toate că febra poate fi o manifestare a bolilor autoimune, febrele recurente sunt caracteristice bolilor autoinflamatoare. Bolile autoinflamatoare (**tabelul 8-2**) includ boala Still a adulților și a copiilor, febra mediteraneană familială și sindromul hiper-IgD. În plus față de febrele recurente, bolile autoinflamatoare se caracterizează prin neutrofilie și inflamație seroasă. Febra asociată acestor boli este redusă dramatic prin blocarea activității IL-1β. Prin urmare, anticitokinele reduc febra în bolile autoimune și autoinflamatoare. Cu toate că, în mod similar, febra din bolile autoinflamatoare este mediată de IL-1β, acești pacienți răspund la antipiretice.

MECANISME DE ACȚIUNE ALE AGENȚILOR ANTIPIRETICI Reducerea febrei prin scăderea nivelului hipotalamic de setare este direct determinată de reducerea nivelului de PGE_2 din centrul termoreglator. Sinteza PGE_2 depinde de exprimarea constitutivă a enzimei ciclooxigenază. Substratul pentru ciclooxigenază este reprezentat de acidul arahidonic eliberat din membrana celulară; această eliberare reprezintă etapa limitativă a vitezei de sinteză a PGE_2. De aceea, inhibitorii ciclooxigenazei sunt antipiretici puternici. Capacitatea antipiretică a diferitelor medicamente este direct corelată cu inhibarea ciclooxigenazei cerebrale. Acetaminofenul este un inhibitor slab al ciclooxigenazei din țesutul periferic și nu are o activitate antiinflamatoare remarcabilă; cu toate acestea, la nivelul creierului, acetaminofenul este oxidat de sistemul enzimatic al citocromului p450 și forma oxidată inhibă activitatea ciclooxigenazei. Mai mult decât atât, în creier, inhibarea unei alte enzime, COX-3, de către acetaminofen poate explica efectul antipiretic al acestui agent. Cu toate acestea, COX-3 nu se regăsește în afara SNC.

Aspirina administrată pe cale orală și acetaminofenul sunt la fel de eficiente în reducerea febrei la om. Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul și inhibitorii specifici ai COX-2, sunt, de asemenea, antipiretice excelente. Terapia cu doze cronice mari de antipiretice, precum aspirina sau orice AINS, nu reduce temperatura normală centrală a corpului. În acest fel, PGE2 pare să nu joace niciun rol în termoreglarea normală.

Ca antipiretice eficiente, glucocorticoizii acționează la două niveluri. În primul rând, similar inhibitorilor ciclooxigenazei, glucocorticoizii reduc sinteza de PGE_2 prin inhibarea activității fosfolipazei A_2, care este necesară pentru eliberarea acidului arahidonic din membrana celulară. În al doilea rând, glucocorticoizii blochează transcripția

TABELUL 8-2

BOLILE AUTOINFLAMATOARE
Boala Still a adulților și a copiilor
Sindroamele periodice asociate criopirinei (CAPS)
Febra mediteraneană familială
Sindromul hiper-IgD
Sindromul Behçet
Sindromul de activare a macrofagelor
Vasculita urticariană normocomplementemică
Miozita antisintetază
Sindromul PAPA[a]
Sindromul Blau
Artrita gutoasă

[a] Artrită piogenică, piodermită cangrenoasă și acnee.

ARNm pentru citokinele pirogene. Dovezile experimentale limitate indică faptul că ibuprofenul și inhibitorii de COX-2 reduc producția de IL-6, indusă de nivelul IL-1, și pot contribui la acțiunea antipiretică a AINS.

SCHEME TERAPEUTICE PENTRU TRATAMENTUL FEBREI Obiectivele tratamentului febrei sunt, în primul rând, de a reduce pragul hipotalamic de referință crescut și, în al doilea rând, de a facilita pierderea de căldură. Reducerea febrei cu antipiretice atenuează, de asemenea, simptomele sistemice precum durerea de cap, mialgiile si artralgiile.

Aspirina administrată oral și AINS reduc în mod eficient febra, dar pot afecta negativ trombocitele și tractul gastrointestinal. De aceea, este de preferat utilizarea acetaminofenului ca antipiretic. În cazul copiilor, trebuie să se întrebuințeze acetaminofenul sau ibuprofenul pe cale orală, deoarece aspirina crește riscul apariției sindromului Reye. Dacă pacientul nu poate lua antipiretice orale, pot fi utilizate AINS cu administrare parenterală și diferite antipiretice sub formă de supozitoare rectale.

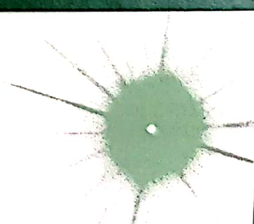
Tratamentul febrei este recomandat insistent în cazul unor pacienți. Febra crește cererea de oxigen (pentru fiecare creștere cu 1°C peste 37°C, se observă o amplificare cu 13% a consumului de oxigen) și poate agrava starea pacienților cu afectări preexistente cardiace, pulmonare sau ale funcției SNC. Copiii cu antecedente de convulsii febrile sau non-febrile ar trebui să fie tratați agresiv în vederea reducerii febrei. Cu toate acestea, la copiii susceptibili nu este clar ce anume declanșează convulsiile febrile și nu există nicio corelație între creșterea temperaturii absolute și debutul unor convulsii febrile.

În hiperpirexie, utilizarea păturilor de răcire facilitează reducerea temperaturii; cu toate acestea, dispozitivele menționate nu trebuie utilizate fără asocierea antipireticelor orale. La pacienții hiperpiretici, cu boli sau traumatisme ale SNC (hemoragie la nivelul SNC), prin reducerea temperaturii centrală sunt atenuate efectele negative ale temperaturii ridicate asupra creierului.

TRATAREA HIPERTERMIEI O temperatură centrală ridicată la un pacient cu un istoric specific (de exemplu, expunerea la un mediu supraîncălzit sau tratamentul cu medicamente anticolinergice, neuroleptice, antidepresive triciclice, succinilcolină sau halotan), alături de manifestări clinice corespunzătoare (piele uscată, halucinații, delir, dilatarea pupilelor, rigiditate musculară și/sau niveluri crescute ale creatinfosfokinazei) sugerează hipertermie. Antipireticele nu au nicio utilitate în tratarea hipertermiei. Răcirea fizică cu ajutorul unui burete umed, al ventilatoarelor, al păturilor de răcire și chiar al băilor de gheață trebuie inițiată imediat, în asociere cu administrarea de fluide IV și și de agenți farmacologici corespunzători (vezi mai jos). Dacă prin mijloace externe nu se realizează o răcire suficientă, scăderea temperaturii interne poate fi realizată prin lavaj gastric sau peritoneal cu soluție salină răcită. În condiții extreme, poate fi efectuată hemodializa sau chiar bypassul cardiopulmonar cu răcirea sângelui.

Hipertermia malignă ar trebui să fie tratată imediat prin întreruperea anesteziei și prin administrarea intravenoasă de dantrolen de sodiu. Doza recomandată de dantrolen este de 1-2,5 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 6 ore, cel puțin 24-48 de ore, până când, dacă este necesar, poate fi administrată sub formă orală. Dantrolen în doze similare este indicat în sindromul neuroleptic malign și în hipertermia indusă de medicamente și poate fi util chiar și în hipertermia sindromului serotoninic și în tireotoxicoză. De asemenea, sindromul neuroleptic malign poate fi tratat cu bromocriptină, levodopa, amantadină sau nifedipină sau prin inducerea paraliziei musculare cu pancuroniu și curara. Supradozajul antidepresivelor triciclice poate fi tratat cu fiziostigmină.

CAPITOLUL 9
FEBRA ȘI ERUPȚIILE



Elaine T. Kaye ■ Kenneth M. Kaye

Pacientul cu afecțiune acută, cu febră și erupții cutanate, reprezintă adesea pentru medici o provocare de diagnosticare. Aspectul distinctiv al unei erupții în acord cu un sindrom clinic poate înlesni un diagnostic prompt și instituirea unui tratament adecvat sau a unor intervenții esențiale de control al infecțiilor. Imagini reprezentative ale multor erupții discutate în acest capitol sunt incluse în Cap. 11.

ABORDAREA PACIENTULUI Febra și erupțiile

Un istoric complet al pacienților cu febră și erupții cutanate include următoarele informații relevante: statusul imun, medicamentele luate în ultima lună, istoricul privind anumite călătorii, starea imunizării, expunerea la animale domestice și la alte animale, antecedentele referitoare la mușcături/înțepături de animale (inclusiv artropode), existența anomaliilor cardiace, prezența materialului protetic, contactul recent cu persoane bolnave, precum și expunerea la boli cu transmitere sexuală. Istoricul ar trebui să includă, de asemenea, locul de debut, direcția și viteza de răspândire ale erupției.

O examinare fizică aprofundată atrage după sine examinarea îndeaproape a erupției cutanate, cu evaluarea și definirea precisă a caracteristicilor sale importante. În primul rând, este esențial a se determina *tipul* leziunilor care alcătuiesc erupția. *Maculele* sunt leziuni plane, definite de o suprafață de culoare modificată (de exemplu, un eritem cu accese intermitente de paloare). *Papulele* sunt leziuni proeminente, solide, sub 5 mm în diametru; *plăcile* sunt leziuni peste 5 mm în diametru, cu o suprafață plană, în platou; *nodulii* sunt leziuni peste 5 mm în diametru, cu o configurație mai rotunjită. *Urticaria* include papule sau plăci de culoare roz pal ce pot dobândi aspect circular (*ring-like*) pe măsură ce se extind; urticaria clasică (nonvasculitică) este tranzitorie, durează maxim 24 de ore în orice zonă definită. *Veziculele* (<5 mm) și *bășicile* (>5 mm) sunt leziuni circumscrise, elevate, care conțin fluide. *Pustulele* sunt leziuni proeminente, care conțin exsudat purulent; elementele veziculare, precum cele din varicelă sau herpes simplex, pot evolua spre pustule. *Purpura nepalpabilă* este o leziune plană, care este cauzată de sângerarea din piele. Dacă au mai puțin de 3 mm în diametru, leziunile purpurice sunt denumite *peteșii*; dacă diametrul depășește 3 mm, acestea sunt denumite *echimoze*. *Purpura palpabilă* este o leziune proeminentă, cauzată de inflamația peretelui vascular (vasculită), cu hemoragie secundară. Un *ulcer* este un defect al pielii care se extinde cel puțin în stratul superior al dermei și o *escară* (*tâche noire* – „pată neagră") este o leziune necrotică acoperită cu o crustă neagră.

Alte caracteristici definitorii ale erupțiilor cutanate includ *configurația* lor (inelară sau punctată), *dispunerea* leziunilor, precum și *distribuția* acestora (centrală sau periferică).

Pentru discuții suplimentare, vezi Cap. 15.

CLASIFICAREA ERUPȚIILOR

În acest capitol sunt analizate erupțiile cutanate care reflectă boli sistemice, dar nu include erupțiile cutanate localizate (celulita, impetigo), care pot fi, de asemenea, asociate cu febră (Cap. 22). Acest capitol nu intenționează să fie atotcuprinzător, dar acoperă cele mai importante și cele mai comune boli asociate cu febră și erupții cutanate. Rashul este clasificat aici pe baza morfologiei și a distribuției leziunilor. Din motive practice, acest sistem de clasificare se bazează pe prezentarea celor mai caracteristice boli. Cu toate acestea, morfologia poate varia, după cum și erupțiile cutanate evoluează și prezentarea afecțiunilor caracterizate prin erupții cutanate este supusă mai multor variații. De exemplu, erupția peteșială clasică din febra pătată a Munților Stâncoși (*Rocky Mountain spotted fever* – RMSF) (Cap. 79) poate fi inițial constituită din macule eritematoase care devin palide la compresie, distribuite perimetral; cu toate acestea, uneori erupțiile cutanate asociate RMSF pot să nu fie predominant acrale sau poate să nu se dezvolte nicio erupție cutanată.

Bolile cu febră și erupții cutanate pot fi clasificate în funcție de tipul erupției: maculo-papulară, distribuită central, periferică, eritematoasă descuamativă confluentă, veziculo-buloasă, de tip urticarian, nodulară, purpurică, ulcerată sau de tip escară. Bolile sunt enumerate în **tabelul 9-1** după aceste elemente de diferențiere și multe sunt evidențiate în text. Cu toate acestea, pentru o discuție mai detaliată asupra fiecărei boli asociate cu o erupție cutanată, cititorul găsește referințe în capitolul care tratează această boală specifică. (Capitolele de referință sunt citate în text și enumerate în tabelul 9-1.)

ERUPȚIILE MACULO-PAPULARE DISTRIBUITE CENTRAL

Erupțiile cutanate distribuite la nivel central, în care leziunile sunt în primul rând tronculare, sunt cele mai frecvente tipuri eruptive. Erupțiile cutanate din *rujeolă* (pojar) pornesc de la linia părului, în a 2-a, a 3-a zi de boală, și coboară de-a lungul corpului, fără interesarea palmelor și a tălpilor (Cap. 98). Inițial au aspect de leziuni eritematoase discrete care, odată cu răspândirea erupției, devin confluente. Petele Koplik (leziuni albe sau albăstrui, situate pe mucoasa bucală, de 1-2 mm, cu un halou eritematos) sunt patognomonice pentru pojar și pot fi depistate, în general, în primele două zile de la declanșarea simptomelor. Ele nu trebuie confundate cu petele Fordyce (glande sebacee ectopice), care nu au halouri eritematoase și se găsesc în gura persoanelor sănătoase. Petele Koplik se pot suprapune pentru scurt timp cu exantemul din pojar.

Rubeola (pojarul german) se extinde, de asemenea, de la linia părului în jos; cu toate acestea, spre deosebire de erupția cutanată din rujeolă, în rubeolă, pe măsură ce migrează, tinde să dispară din zonele afectate inițial și poate fi pruriginoasă (Cap. 99). Pot apărea petele Forchheimer (peteșii palatinale), dar sunt nespecifice, deoarece acestea apar, de asemenea, în mononucleoză (Cap. 86) și în scarlatină (Cap. 39). Adenopatia postauriculară și suboccipitală și artrita sunt frecvente la adulții cu rubeolă. Trebuie evitată expunerea femeilor gravide la persoanele bolnave, deoarece rubeola cauzează anomalii congenitale severe. Numeroase tulpini de enterovirusuri (Cap. 97), în principal echovirusurile și virusurile coxsackie, cauzează sindroame nespecifice de febră și erupții care pot mima rubeola sau rujeola. Pacienții cu mononucleoză infecțioasă provocată de virusul Epstein-Barr (Cap. 86) sau cu infecție primară cauzată de HIV (Cap. 93) pot prezenta faringită, limfadenopatie și un exantem maculo-papular nespecific.

Erupțiile cutanate din *eritemul infecțios* (a cincea boală), care este cauzat de parvovirusul uman B19, afectează în primul rând copiii cu vârsta de 3-12 ani; se dezvoltă după ce febra a evoluat cu un eritem roșu aprins, cu tentă strălucitoare, la nivelul obrajilor (aspect de „obraji pălmuiți"), cu paloare periorală (Cap. 89). O erupție mai difuză (adesea pruriginoasă) apare a doua zi pe trunchi și pe extremități și apoi

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții maculo-papulare distribuite central					
Meningococcemia[a] acută	—	—	—	—	48
Sindromul de hipersensibilitate indusă de medicamente/ reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DIHS/ DRESS)[b]	—	—	—	—	11
Rubeola (pojar, prima boală)	Paramixovirus	Leziuni discrete care devin confluente, ca erupții cutanate extinse, de la linia inferioară a părului, cu excluderea palmelor și a tălpilor; durează ≥3 zile; pete Koplik	Persoane neimunizate	Tuse, conjunctivită, coriză, stare de prostrație severă	98
Rubeola (pojarul german, a treia boală)	Togavirus	Se propagă de la linia părului în jos, se remite așa cum se răspândește; pete Forchheimer	Persoane neimunizate	Adenopatie, artrită	99
Eritemul infecțios (a cincea boală)	Parvovirusul uman B19	Aspect roșu aprins, de „obraz pălmuit", urmat de erupții cutanate reticulare, dantelate, care cresc și descresc timp de trei săptămâni; rar, sindrom papular-purpuric cu aspect „mănuși-șosete" pe mâini și picioare	Cel mai frecvent la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani; apare în timpul iernii și primăvara	Febră ușoară; artrită la adulți; erupții cutanate după rezoluția febrei	89
Exantemul subit (roseola, a șasea boală)	Virusul herpes uman 6	Erupție difuză maculo-papulară (care respectă trunchiul și gâtul); se soluționează în două zile	Afectează de obicei copiii <3 ani	Erupții cutanate după rezoluția febrei; similar exantemului Boston (echovirus 16); pot apărea convulsii febrile	87
Infecția primară cu HIV	HIV	Macule și papule nespecifice, difuze; mai puțin comune, ulcerații urticariene sau veziculare orale sau genitale	Persoanele recent infectate cu HIV	Faringită, adenopatii, artralgii	93
Mononucleoza infecțioasă	Virusul Epstein-Barr	Erupție maculo-papulară difuză (5% dintre cazuri; 90% în cazul în care se administrează ampicilină); urticarie, peteșii, în unele cazuri; edem periorbital (50%); peteșii palatale (25%)	Adolescenți, adulți tineri	Hepatosplenomegalie, faringită, limfadenopatie cervicală, limfocitoză atipică, anticorpi heterofili	86
Alte exanteme virale	Echovirusurile 2, 4, 9, 11, 16, 19 și 25; virusurile coxsackie A9, B1, B5; etc.	O gamă largă de manifestări la nivelul pielii, care pot mima rubeola sau rujeola	Afectează mai frecvent copiii decât adulții	Sindroame virale nespecifice	97

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții maculo-papulare distribuite central (*continuare*)					
Erupții exantematoase induse de medicamente	Medicamente (antibiotice, anticonvulsivante, diuretice etc.)	Macule roșu intens și papule intens pruriginoase, simetrice pe trunchi și extremități; pot deveni confluente	Se produce la 2-3 zile de la expunere, la persoanele sensibilizate anterior; în caz contrar, după 2-3 săptămâni (dar poate avea loc în orice moment, chiar și la scurt timp după ce medicamentul este întrerupt)	Manifestări diferite; febră și eozinofilie	—
Tifos epidemic	*Rickettsia prowazekii*	Erupție maculo-papulară care apare pe axile, se răspândește la trunchi și ulterior la extremități; de obicei respectă fața, palmele, tălpile; evoluează de la macule cu tentă diminuată la compresie la erupție confluentă cu peteșii; în tifosul recrudescent, erupții cutanate evanescente (boala Brill-Zinsser)	Expunerea organismului la păduchi; apariția de tifos recrudescent, ca recidivă după 30-50 de ani	Dureri de cap, mialgii; mortalitate 10-40% în cazurile netratate; prezentare clinică mai blândă în formă recrudescentă	79
Tifosul endemic (murin)	*Rickettsia typhi*	Erupție maculo-papulară, de obicei cu respectarea palmelor și a tălpilor	Expunere la puricii șobolanului sau ai pisicii	Cefalee, mialgie	79
Tifosul exfoliant	*Orientia tsutsugamushi*	Rash macular difuz, cu origine la nivelul trunchiului; escare la locul de inoculare a acarianului	Endemic în Pacificul de Sud, Australia, Asia, transmis prin acarieni	Cefalee, mialgie, adenopatie regională; în situația cazurilor netratate, mortalitate de până la 30%	79
Febra pătată cu *Rickettsia*	*Rickettsia conorii* (febra butonoasă), *Rickettsia australis* (tifosul de căpușă din Queensland de Nord), *Rickettsia sibirica* (căpușa tifosului siberian) etc.	Frecvent escare la locul de inoculare; erupție maculo-papulară (rar veziculară și peteșială) în zona proximală a extremităților, diseminare către trunchi și față	Expunere la căpușe; *R. conorii* în regiunea mediteraneană, India, Africa; *R. australis* în Australia; *R. sibirica* în Siberia, Mongolia	Dureri de cap, mialgii, adenopatie regională	79
Ehrlichioza[c] monocitotropică umană	*Ehrlichia chaffeensis*	Erupție maculo-papulară (40% din cazuri), implică trunchiul și extremitățile, poate avea aspect peteșial	Căpușe; cel mai frecvent în sud-estul SUA, sudul Vestului Mijlociu și regiunile Atlanticului central	Cefalee, mialgii, leucopenie	79
Leptospiroza	*Leptospira interrogans*	Erupție maculo-papulară; conjunctivită; în unele cazuri hemoragie sclerală	Expunerea la apa contaminată cu urină animală	Mialgii, meningită aseptică; *forma fulminantă*: febră ictero-hemoragică (boala Weil)	76

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții maculo-papulare distribuite central (*continuare*)					
Boala Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Papule care se extind, cu formarea de leziunii inelare eritematoase cu clarificare centrală (eritem migrator; diametru mediu, 15 cm), uneori cu inele concentrice, uneori cu centru indurat sau vezicular; în unele cazuri, multiple leziuni secundare de eritem migrator	Prin mușcătura căpușei vector	Dureri de cap, mialgii, frisoane, fotofobie cu instalare acută; afecțiuni ale SNC, boală miocardică; în unele cazuri, artrite săptămâni sau luni mai târziu	78
Boală cu erupții cutanate asociate căpușei de Sud (STARI – *Southern Tick-Associated Rash Illness*, boală Master)	*Borrelia lonestari*	Similar eritemului migrator din boala Lyme, cu câteva diferențe, printre care: multiple leziuni secundare mai puțin asemănătoare; leziunile tind să fie mai mici (diametrul mediu, 8 cm); mai probabil cu clarificare centrală	Prin mușcătura căpușei vector *Amblyomma americanum* (căpușa cu stea izolată – *Lone star tick*); întâlnită frecvent în regiunile în care boala Lyme este neobișnuită, incluzând regiunea de sud a Statelor Unite	Asemănătoare bolii Lyme: mai puține simptome, o probabilitate mai mare de a menționa pișcătura; fără alte urmări precum în boala Lyme	78
Febra tifoidă	*Salmonella typhi*	Macule eritematoase, palide prin compresie, și papule tranzitorii, 2-4 mm, de obicei pe trunchi (pete trandafirii)	Ingestie de alimente și apă contaminate (rar în Statele Unite)	Durere abdominală variabilă și diaree; cefalee, mialgii, hepatosplenomegalie	58
Febra Dengue[d]	Virusul Dengue (patru serotipuri; flavivirusuri)	Erupții cutanate tranzitorii în 50% din cazuri; inițial, înroșirea difuză a feței; la jumătatea bolii, debutul erupțiilor cutanate maculo-papulare, care încep pe trunchi și se extind centrifug către extremități și față; prurit, în unele cazuri hiperestezie; după remisiune, peteșii pe extremități	Apare în zonele tropicale și subtropicale; se transmite prin țânțari	Dureri de cap, dureri musculo-scheletice („febra oaselor rupte"); leucopenie; febră ocazional bifazică („în șa")	102
Febra mușcăturii de șobolan (sodoku)	*Spirillum minus*	Escară la locul mușcăturii; apoi erupții cutanate sub formă de pete violacee sau roșu-brun, care implică trunchiul și extremitățile	Mușcătură de șobolan; întâlnită în principal în Asia; rară în Statele Unite	Adenopatie regională, febră recurentă dacă nu este tratată	35
Febra recidivantă	Specii de *Borrelia*	Erupții cutanate centrale la sfârșitul episodului febril; în unele cazuri peteșii	Expunerea organismului la căpușe sau păduchi	Febră recurentă, dureri de cap, mialgii, hepatosplenomegalie	77

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții maculo-papulare distribuite central (*continuare*)					
Eritem marginat (reumatism articular acut)	*Streptococcus* de grup A	Papule eritematoase circulare și plăci care apar ca leziuni policiclice, în valuri, la nivelul trunchiului și al extremităților proximale; evoluție și remisiune în câteva ore	Pacienți cu reumatism articular acut	Faringita precede poliartrita, cardită, noduli subcutanați, coree	41
Lupus eritematos sistemic	Boală autoimună	Eritem macular și papular, de multe ori în zonele expuse la soare; leziuni lupoide discoidale (atrofie locală, aspect solzos, modificări pigmentare); telangiectazii periunghiale; erupții cutanate la nivelul pomeților; vasculita provoacă uneori urticarie, purpură palpabilă; în unele cazuri eroziuni orale	Cel mai frecvent la femei tinere până la vârsta mijlocie; erupțiile sunt precipitate de expunerea la soare	Artrită; afectare cardiacă, pulmonară, renală, hematologică și vasculitică	—
Boala Still	Boală autoimună	Papule eritematoase tranzitorii de 2 până la 5 mm, care apar odată cu creșterea febrei, pe trunchi, extremități proximale; leziuni evanescente	Copii și adulți tineri	Febră ridicată, cu valori de vârf, poliartrită, splenomegalie; viteza de sedimentare a hematiilor >100 mm/oră	—
Tripanosomiaza africană	*Trypanosoma brucei rhodesiense/ gambiense*	Rash macular pătat sau inelar eritematos și papular (tripanosomă), inițial pe trunchi; șancrul de la locul de inoculare a muștei țețe poate precede erupția cu câteva săptămâni	Inocularea de către musca țețe în Africa de Est (*T. brucei rhodesiense*) sau de Vest (*T. brucei gambiense*)	Afectare hemolimfatică, urmată de meningoencefalită; semnul Winterbottom (limfadenopatie posterocervicală) (*T. brucei gambiense*)	123
Faringita cu *Arcanobacterium*	*Archanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum*	Erupție maculo-papulară difuză, eritematoasă, care implică trunchiul și extremitățile în zona proximală; se poate descuama	Copii și adulți tineri	Faringită exsudativă, limfadenopatie	42
Erupții periferice					
Meningococemia cronică, infecția[a] gonococică diseminată, infecția[e] cu parvovirus uman B19	—	—	—	—	48, 49, 89
Febra pătată a Munților Stâncoși	*Rickettsia rickettsii*	Erupții cutanate care sunt inițiate la încheieturile mâinilor și ale gleznelor, cu răspândire centripetă; pe palme și tălpi apar mai târziu în cadrul bolii; evoluția leziunilor de la macule, care devin palide la compresie, la peteșii	Căpușa vector; răspândită pe scară largă, dar mai frecventă în sud-estul și în centrul zonei de sud-vest a Statelor Unite	Dureri de cap, mialgii, dureri abdominale; formele netratate au o mortalitate de 40%	79

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții periferice (*continuare*)					
Sifilis secundar	*Treponema pallidum*	Șancrul primar coincide în 10% din cazuri; erupție solzoasă papuloasă, de culoarea cuprului, difuză, dar proeminentă pe palme și pe tălpi; erupțiile cutanate la adulți niciodată veziculare; în unele cazuri, *condyloma latum*, pete mucoase și alopecie	Transmitere sexuală	Febră, simptome constituționale	74
Febra Chikungunya	Virusul Chikungunya	Erupție maculo-papulară, predominant pe extremitățile superioare și pe față, dar poate apărea și pe trunchi sau pe extremitățile inferioare	Înțepătura țânțarilor *Aedes aegypti* și *A. albopictus*; în principal în Africa și în regiunea Oceanului Indian	Artralgii poliarticulare migratorii severe, în special implicând articulațiile mici (adică de la nivelul mâinii, al încheieturilor mâinii și al gleznei)	102
Boala mână-picior-gură	Cea mai comună cauză, virusul Coxsackie A16	Veziculele sensibile, eroziuni bucale; papule de 0,25 cm pe mâini și picioare, cu marginea eritemului care evoluează în vezicule fragile	Vara și toamna; în primul rând, copiii cu vârsta <10 ani; mai mulți membri ai familiei	Febră tranzitorie	97
Eritemul multiform (EM)	Medicamente, infecții, cauze idiopatice	Leziuni în țintă (eritem central înconjurat de zonă de clarificare și o altă margine a eritemului) până în 2 cm; simetrice pe genunchi, coate, palme, tălpi; răspândire centripetă; aspect papular, uneori vezicular; forma extinsă care implică mucoasele este denumită *EM major*	Virusul herpes simplex sau infecție cu *Mycoplasma pneumoniae*; aport de medicamente (respectiv sulfonamide, fenitoină, penicilină)	50% tineri cu vârsta sub 20 de ani; în majoritatea formelor severe, frecvent febră, EM major, care poate fi confundat cu sindromul Stevens-Johnson (doar că în EM nu apar descuamări cutanate)	—[f]
Febra mușcăturii de șobolan (febra Haverhill)	*Streptobacillus moniliformis*	Erupție maculo-papulară la nivelul palmelor, al tălpilor și al extremităților; tinde să fie mai severă la articulații; erupția devine uneori generalizată; poate fi purpurică; se poate descuama	Mușcătura de șobolan, ingestia de alimente contaminate	Mialgii; artrită (50%); în unele cazuri recurența febrei	35
Endocardită bacteriană	*Streptococcus, Staphylococcus* etc.	*Evoluție subacută*: noduli Osler (noduli roz, duri, pe degetele mâinilor sau ale picioarelor); peteșii pe piele și mucoase; hemoragii în așchie. *Evoluție acută* (*Staphylococcus aureus*): leziuni Janeway (macule eritematoase nedureroase sau hemoragice, de obicei pe palme și tălpi)	Anomalii valvulare cardiace (*Streptococcus*), utilizare de droguri intravenoase	Suflu cardiac nou sau în schimbare	20

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Eriteme descuamative confluente					
Scarlatină (a doua afecțiune)	*Streptococcus* de grup A (exotoxine pirogene A, B, C)	Eritem palid la compresie, difuz, care este inițiat la nivelul feței și se răspândește spre trunchi și extremități; paloare periorală; textura pielii ca de „șmirghel"; accentuarea eritemului liniar la nivelul pliurilor cutanate (liniile Pastia); enantem alb care evoluează cu limbă roșie „căpșună"; descuamare în săptămâna a doua	Cel mai frecvent la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani; de obicei, urmează faringitei streptococice de grup A	Febră, faringită, cefalee	39
Boala Kawasaki	Cauză idiopatică	Erupții cutanate similare cu scarlatina (scarlatiniforme) sau cu eritemul multiform; fisuri ale buzelor, limbă zmeurie; conjunctivită; edem al mâinilor, picioarelor; descuamare ulterioară, în evoluția bolii	Copii <8 ani	Adenopatie cervicală, faringită, vasculita arterelor coronare	—
Sindromul de șoc toxic streptococic	*Streptococcus* de grup A (asociat cu tipul de exotoxină pirogenă A și/sau B sau chiar cu unele tipuri M)	Când este prezent, frecvent rash scarlatiniform	Se poate instala în condițiile infecțiilor severe streptococice de grup A (precum fasceita necrozantă, bacteriemie, pneumonie)	Insuficiență multiorganică, hipotensiune, rata mortalității de 30%	39
Sindromul de șoc toxic stafilococic	*S. aureus* (toxina 1 de sindrom de șoc toxic, enterotoxina B sau C)	Eritem difuz care implică palmele; eritem pronunțat al suprafețelor mucoase; conjunctivită; descuamare la 7-10 zile, în faza de boală	Colonizare cu *S. aureus* care produce toxină	Febră >39°C (102°F), hipotensiune arterială, disfuncție multiorganică	38
Sindromul stafilococic al pielii opărite	*S. aureus* de grup II	Eritem difuz friabil, de multe ori cu bășici și descuamare; semnul Nicolsky	Colonizare cu *S. aureus* producător de toxine; apare la copiii <10 ani (denumită „boală Ritter" la nou-născuți) sau la adulții cu disfuncție renală	Iritabilitate; secreții nazale sau conjunctivale	38

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Eriteme descuamative confluente (*continuare*)					
Sindromul eritrodermic exfoliativ	Psoriazis subiacent, eczemă, erupție medicamentoasă, micoză fungoidă	Eritem difuz (adesea descuamativ), intercalat cu leziunile afecțiunii de bază	De obicei apare la adulții de peste 50 de ani; mai frecvent la bărbați	Febră, frisoane (adică termoreglare dificilă); limfadenopatie	—
DIHS/DRESS	Anticonvulsivante aromatice; alte medicamente, incluzând sulfonamide, minociclină	Erupție maculo-papulară (simulând erupția medicamentoasă exantematoasă), uneori progresând către eritrodermie exfoliativă; edem profund, în special facial; se pot forma pustule	Persoane incapabile genetic de a detoxifica oxizii arenelor (anticonvulsivante), pacienți cu capacitate scăzută de *N*-acetilare (sulfonamide)	Limfadenopatie, insuficiență multiorganică (în special hepatică), eozinofilie, limfocite atipice; simulează starea de sepsis	—
Sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermală toxică (TEN)	Medicamente (80% dintre cazuri; frecvent, alopurinol, anticonvulsivante, antibiotice), infecții, mecanism idiopatic	Macule eritematoase și purpurice, uneori cu aspect de țintă, sau eritem difuz care progresează formând bule, cu formare de cruste și necrozarea întregului epiderm; semnul Nikolsky; sunt implicate suprafețe mucoase; TEN (necroză epidermală peste 30%) reprezintă forma agravată; SJS implică sub 10%; suprapunerea SJS/TEN implică 10-30% din epiderm	Frecvență scăzută la copii; întâlnită des la pacienții cu infecție cu HIV, LES, anumite tipuri de HLA sau acetilatori lenți	Deshidratare, sepsis, care rezultă uneori din lipsa de integritate a pielii; mortalitate de până la 30%	—
Erupții veziculo-buloase sau pustuloase					
Sindromul mână-picior-gură[g]; sindromul stafilococic al pielii opărite; necroliza epidermală toxică[b], DIHS/DRESS[b]	—	—	—	—	—[f]
Varicela (vărsatul de vânt)	Virusul varicelo-zosterian	Macule (2-3 mm), care evoluează în papule, apoi în vezicule (uneori ombilicate), pe o bază eritematoasă („stropi de rouă pe o petală de trandafir"); pustule care apoi formează cruste; leziunile apar grupate; pot implica scalpul, gura; intens pruriginoase	De obicei afectează copiii; 10% dintre adulți sunt susceptibili; cel mai frecvent spre finalul iernii și primăvara	Stare generală de rău; de obicei, la copii sănătoși, evoluție ușoară a bolii; forme mai severe, cu complicații, la adulții și copiii imunocompromiși	85

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții veziculo-buloase sau pustuloase (*continuare*)					
Foliculita cu *Pseudomonas* (de jacuzzi)	*Pseudomonas aeruginosa*	Leziuni pruriginoase, eritematoase foliculare, papulare, veziculare sau pustulare, care pot implica axilele, fesele, abdomenul și în special zonele acoperite de costumele de baie; se pot manifesta ca noduli izolați indurați pe suprafețele palmare sau plantare (ultima variantă denumită „sindromul piciorului cald cu *Pseudomonas*“)	Prin utilizarea căzilor cu hidromasaj sau a bazinelor de înot; apare în focare	Dureri de urechi, ochi inflamați și/ sau gâtul; în general autolimitată	57
Variola	Virusul variola major	Macule roșii pe limbă, cerul gurii, care evoluează spre papule și vezicule; maculele cutanate evoluează în papule, apoi vezicule, apoi pustule, timp de o săptămână, cu formarea ulterioară de leziuni crustoase; leziunile apar inițial pe față și se răspândesc centrifug, din zona trunchiului spre extremități; diferă de varicelă prin faptul că (1) leziunile pielii orice zonă sunt în același stadiu de dezvoltare și (2) există o distribuție a leziunilor preponderent pe față și extremități (inclusiv palme, tălpi)	Persoanele neimunizate expuse la variolă	Prodrom febril, cefalee, dureri de spate, mialgii; vărsături în 50% din cazuri	7
Infecția primară cu virusul herpes simplex (HSV)	HSV	Eritem urmat rapid de aspectul distinctiv al *veziculelor grupate*, care pot evolua în pustule care ulcerează, în special pe suprafețele mucoaselor; leziuni la locul de inoculare: în mod obișnuit, gingivo-stomatită pentru HSV-1 și leziuni genitale pentru HSV-2; forme recurente mai blânde (de exemplu, herpesul labial nu implică mucoasa orală)	Pentru HSV-1, infecție primară, cel mai frecvent la copii și adulți tineri, și HSV-2 în rândul adulților tineri activi sexual; fără febră în infecțiile recurente	Limfadenopatie regională	84

(*continuare*)



TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții veziculo-buloase sau pustuloase (*continuare*)					
Infecția diseminată cu virusul herpetic	Virusul varicelo-zosterian sau HSV	Vezicule care pot evolua la pustule și ulcerații; leziuni individuale similare pentru virusul varicelo-zosterian și HSV. *Zosterul cutanat diseminat*: >25 de leziuni care se extind spre periferia dermatomului implicat. *HSV*: leziuni muco-cutanate extinse, progresive, care pot să apară în absența diseminării, uneori difuzează în pielea eczematoasă (eczema herpetică); diseminare viscerală a HSV poate să apară doar însoțită de boală muco-cutanată localizată; în boala neonatală diseminată, când sunt prezente, leziunile cutanate sunt de ajutor în stabilirea diagnosticului, dar erupțiile cutanate lipsesc în foarte puține cazuri	Pacienți cu imunosupresie, eczeme; nou-născuți	În unele cazuri, implicarea organelor viscerale (în special a ficatului); boala nou-născutului este în mod particular severă	84, 85, 31
Rickettsioza variceliformă	*Rickettsia akari*	Escara depistată la locul de mușcătură a acarienilor; erupții cutanate generalizate care implică fața, trunchiul, extremitățile; pot implica palmele și tălpile; <100 de papule și plăci (2-10 mm); vârful leziunilor dezvoltă vezicule care pot evolua în pustule	Observată în mediul urban; transmisă de acarienii șoarecelui	Dureri de cap, mialgii, adenopatie regională; boală cu evoluție blândă	79
Pustuloză eruptivă acută generalizată (AGEP)	Medicamente (cele mai multe anticonvulsivante și antimicrobiene); viral, de asemenea	Pustule nefoliculare sterile, de mici dimensiuni, pe piele eritematoasă, edematoasă; începe pe față și la nivelul pliurilor corpului, apoi devine generalizată	Apare la 2-21 de zile după inițierea tratamentului medicamentos, depinzând de sensibilizarea anterioară	Febră acută, prurit, leucocitoză	–
Infecție diseminată cu *Vibrio vulnificus*	*V. vulnificus*	Leziuni eritematoase care evoluează în bule hemoragice și apoi în ulcere necrotice	Pacienți cu ciroză hepatică, diabet, insuficiență renală; expunere prin ingestie de fructe de mare de apă sărată contaminate	Hipotensiune; mortalitate 50%	61
Ectima cangrenoasă	*P. aeruginosa*, alți bacili gram-negativi, fungi	Plăci indurate care evoluează în bule hemoragice sau pustule ce formează cruste, rezultând formarea de escare; halou eritematos; cel mai frecvent în zona axilară, inghinală, în regiunile perianale	Afectează de obicei pacienții neutropenici; apare la mai puțin de 28% din persoanele cu bacteriemie cu *Pseudomonas*	Semne clinice de sepsis	57

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții asemănătoare urticariei					
Vasculita urticariană	Boala serului, de multe ori din cauza unei infecții (incluzând hepatita B virală, enterovirală, parazitară), medicamente; boli ale țesutului conjunctiv	Plăci asemănătoare urticariei eritematoase, edematoase, pruriginoase sau cu senzație de arsură; spre deosebire de urticarie: durata tipică a leziunilor depășește 24 de ore (până la 5 zile) și lipsa completă a albirii leziunilor prin compresie din cauza hemoragiei	Pacienți cu boala serului (inclusiv cei cu hepatită B), cu afecțiuni ale țesutului conjunctiv	Febră variabilă; artralgii/artrită	–[f]
Erupții nodulare					
Infecție diseminată	Fungi (de exemplu, candidoză, histoplasmoză, criptococoză, sporotricoză, coccidioidomicoză); micobacterii	Noduli subcutanați (până la 3 cm); fluctuanți, drenaj comun cu micobacterii; noduli necrotici (extremități, regiunile periorbitale sau nazale) în general cu *Aspergillus, Mucor*	Gazdele imunocompromise (respectiv beneficiarii de transplant de măduvă osoasă, pacienții tratați cu chimioterapie, pacienții infectați cu HIV, alcoolicii)	Manifestările diferă în funcție de organism	–[f]
Eritemul nodos (paniculita septală)	Infecții (de exemplu, streptococice, fungice, micobacteriene, cu *Yersinia*); medicamente (de exemplu, sulfonamide, peniciline, contraceptive orale); sarcoidoza; cauzele idiopatice	Noduli subcutanați mari, de culoare violacee, neulcerativi; bine definiți, fragili; de obicei pe zona inferioară a picioarelor, dar și la nivelul extremităților superioare	Mai frecvent la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de ani	Artralgii (50%); manifestările variază cu starea asociată	–[f]
Sindromul Sweet (dermatoză neutrofilică acută febrilă)	Infecție cu *Yersinia*; tulburări limfoproliferative; cauze idiopatice	Noduli edematoși fini, de culoare roșie sau violacee, care dau impresia de vezicule; de obicei pe față, gât, extremități superioare; atunci când sunt situați pe extremitățile inferioare, pot mima eritemul nodos	Mai frecvent la femei și la persoanele în vârstă de 30-60 de ani; 20% din cazuri sunt asociate cu boli maligne (bărbații și femeile din acest grup sunt afectați în mod egal)	Dureri de cap, artralgii, leucocitoză	–
Angiomatoza bacilară	*Bartonella henselae, B. quintana*	Numeroase forme, inclusiv eritematoasă, noduli vasculari plani; leziuni exofitice, friabile; plăci eritematoase (pot fi uscate, solzoase); noduli subcutanați (pot fi eritematoși)	De obicei pacienți cu infecții cu HIV	În unele cazuri, pelioza ficatului și a splinei; leziunile pot implica mai multe organe; bacteriemie	65

(*continuare*)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții purpurice					
Febra pătată a Munților Stâncoși, febra mușcăturii de șobolan, endocardita[g]; tifosul epidemic[e]; febra dengue[d]; infecția cu parvovirusul uman B19[e]	—	—	—	—	—[f]
Meningococemia acută	*Neisseria meningitidis*	Inițial de culoare roz, leziunile maculo-papulare evoluează în peteșii; peteșiile devenind rapid numeroase, uneori extinzându-se și devenind veziculare; trunchiul și extremitățile sunt cel mai frecvent implicate; pot apărea pe față, mâini, picioare; pot include purpura fulminantă (vezi în continuare), care reflectă coagularea diseminată intravasculară	Cel mai frecvent la copii, persoane cu asplenie sau deficit de componente terminale ale complementului (C5-C8)	Hipotensiune, meningită (uneori precedate de infecții ale tractului respirator superior)	48
Purpura fulminans	Coagulare intravasculară diseminată severă	Echimoze mari, cu forme neregulate, care evoluează brusc în bășici hemoragice și apoi în leziuni necrotice negre	Persoanele cu sepsis (de exemplu, care implică *N. meningitidis*), boli maligne sau traumatisme masive; pacienții asplenici cu risc crescut de sepsis	Hipotensiune arterială	16, 48
Meningococemia cronică	*N. meningitidis*	Varietate de erupții recurente, incluzând forme maculo-papulare roz; nodulare (de obicei, la extremitățile inferioare); peteșiale (uneori dezvoltând centre veziculare); zone purpurice cu zone centrale gri-albastru pal	Persoane cu deficit de complement	Febră, uneori intermitentă; artrită, mialgii, dureri de cap	48
Infecția gonococică diseminată	*Neisseria gonorrhoeae*	Papule (1-5 mm), care evoluează în 1-2 zile în pustule hemoragice cu centre necrotice gri; veziculele hemoragice apar rar; leziuni (de obicei, mai puțin de 40) distribuite perimetral în apropierea articulațiilor (mai frecvent la extremitățile superioare)	Persoane active sexual (mai des femei), unele cu deficit de complement	Febră cu valori scăzute, tenosinovită, artrită	49

(continuare)

TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții purpurice (*continuare*)					
Erupții peteșiale enterovirale	De obicei, echovirusul 9 sau virusul coxsackie A9	Leziuni peteșiale diseminate (de asemenea, pot fi maculo-papulare, veziculare sau urticariene)	De multe ori apare în focare	Faringită, dureri de cap; meningită aseptică cu echovirus 9	97
Febra hemoragică virală	Arbovirusuri (inclusiv dengue) și arenavirusuri	Erupție peteșială	Rezidenții din sau călătorii în zone endemice sau alte modalități de expunere la virus	Triada formată din febră, stare de șoc și hemoragia mucoaselor sau a tractului gastrointestinal	102, 103
Purpura trombotică trobocitopenică/ sindromul uremic hemolitic	Idiopatic, *Escherichia coli* O157:H7 (toxina Shiga), medicamente	Peteșii	Persoanele cu gastroenterită cu *E. coli* O157: H7 (în special copii), chimioterapia cancerului, infecția cu HIV, bolile autoimune; gravidele/femeile postpartum	Febră (nu întotdeauna prezentă), anemie hemolitică, trombocitopenie, disfuncție renală, disfuncție neurologică; probele de coagulare normale	54, 59
Vasculita vaselor mici cutanate (vasculita leucocitoclastică)	Infecții (incluzând *Streptococcus* de grup A, hepatita virală), medicamente, produse chimice, alergeni alimentari, cauzele idiopatice	Leziuni purpurice palpabile care apar în mănunchiuri pe picioare sau în alte zone dependente; pot deveni veziculare sau ulcerative; de obicei, se remit în 3-4 săptămâni	Apare într-un spectru larg de boli, inclusiv boala țesutului conjunctiv, crioglobulinemia, tumorile maligne, purpura Henoch-Schönlein (HSP); mai frecventă la copii	Febră, stare generală de rău, artralgii, mialgii; în unele cazuri vasculită sistemică; implicare renală, articulară și gastrointestinală frecvent observate în HSP	—
Erupții cu ulcerații și/sau escare					
Tifosul descuamativ, febre pătate rickettsiale, febra mușcăturii de șobolan[e]; rickettsioza variceliformă, ectima gangrenoasă[h]	—	—	—	—	—[f]
Tularemia	*Francisella tularensis*	Forma ulcero-glanulară: papule fine eritematoase, care evoluează în ulcerații necrotice fine, cu margini mai proeminente; în 35% din cazuri pot să apară erupții (maculo-papulare, veziculo-papulare, acneiforme, urticariene, eritem nodos sau eritem multiform)	Expunere la căpușe, mușcături de muște, animalele infectate	Febră, durere de cap, limfadenopatie	63

(*continuare*)



TABELUL 9-1

BOLILE ASOCIATE CU FEBRĂ ȘI ERUPȚII CUTANATE (*CONTINUARE*)

BOALA	ETIOLOGIE	DESCRIERE	GRUP AFECTAT/ FACTORI EPIDEMIOLOGICI	SINDROMUL CLINIC	CAPITOL
Erupții cu ulcerații și/sau escare (*continuare*)					
Antraxul	*Bacillus anthracis*	Papule pruriginoase cu tendință de extindere, care evoluează în ulcer nedureros de 1-3 cm, înconjurat de vezicule care ulterior dezvoltă o escară centrală cu edem; cicatrice reziduală	Expunerea la animale infectate sau de produse de origine animală sau alte modalități de expunere la spori de antrax	Limfadenopatie, durere de cap	7

[a] Vezi „Erupția purpurică."
[b] Vezi „Eritemul descuamativ confluent".
[c] În erlichioza granulocitară umană sau anaplasmoză (cauzată de *Anaplasma phagocytophilum*, cel mai frecvent în zona superioară a regiunilor centrale de vest și în regiunile de nord-est ale Statelor Unite) erupțiile cutanate sunt rare.
[d] Vezi „Febra hemoragică virală" sub „Erupțiile purpurice" pentru febra hemoragică dengue/sindromul de șoc dengue.
[e] Vezi „Erupțiile maculo-papulare distribuite central".
[f] Vezi capitolele de etiologie specifică.
[g] Vezi „Erupțiile periferice".
[h] Vezi „Erupțiile pustuloase sau veziculo-buloase".

evoluează rapid într-o erupție reticulară dantelată, care poate crește și se estompează (în special odată cu schimbarea temperaturii) pe parcursul a trei săptămâni. Adulții cu boala a cincea prezintă adesea artrită și, în cazul femeilor gravide, în asociere cu această afecțiune se poate dezvolta hidropsul fetal.

Exantemul subit (roseola) este cauzat de virusul herpetic uman 6 și este cel mai frecvent în rândul copiilor cu vârsta <3 ani (Cap. 87). Ca și în eritemul infecțios, erupția apare de obicei după ce febra a diminuat. Se compune din macule și papule de 2-3 mm, roz-trandafirii, care rareori fuzionează, apar inițial pe trunchi și uneori pe extremități (cruțând fața) și se estompează în termen de două zile.

Cu toate că reacțiile medicamentelor determină numeroase manifestări, inclusiv urticaria, *erupțiile* exantematoase *induse de medicamente* sunt cele mai frecvente și sunt adesea dificil de diferențiat de exantemele virale. Erupțiile provocate de medicamente sunt de obicei mai intens eritematoase și pruriginoase ca exantemele virale, dar această distincție nu este sigură. Un istoric referitor la noile medicamente utilizate și absența stării de prostrație pot ajuta la stabilirea diferenței dintre o erupție cutanată legată de medicamente și o erupție de altă etiologie. Rash-ul poate persista cel mult două săptămâni după ce este întreruptă administrarea agentului cauzal. Unele grupuri populaționale sunt mai predispuse ca altele la erupții cutanate cauzate de droguri. Dintre pacienții infectați cu HIV, 50-60% dezvoltă o erupție cutanată, ca răspuns la sulfamide; 90% din pacienții cu mononucleoză cauzată de virusul Epstein-Barr, în condițiile în care le este administrată ampicilină, evoluează cu erupție cutanată.

În evaluarea persoanelor cu erupții maculo-papulare distribuite la nivel central ar trebui să fie luate în considerare și *bolile determinate de rickettsii* (Cap. 79). Contextul curent pentru declanșarea epidemiei de tifos este un cadru de război sau de catastrofă naturală, în care oamenii sunt expuși păduchilor de corp. *Tifosul endemic* sau *leptospiroza* (aceasta din urmă cauzată de o spirochetă) (Cap. 76) poate fi observată în mediul urban, unde proliferează rozătoarele. În afara Statelor Unite, alte boli rickettsiale provoacă un sindrom al febrei pătate și ar trebui să fie avute în vedere în cazul rezidenților din sau al turiștilor în zonele endemice. În mod similar, *febra tifoidă*, o boală care nu este produsă de rickettsii, cauzată de *Salmonella typhi* (Cap. 58), este de obicei dobândită în timpul deplasărilor în afara Statelor Unite. Febra dengue, cauzată de transmiterea de către țânțari a flavivirusurilor, se întâlnește în regiunile tropicale și subtropicale ale lumii (Cap. 102).

Anumite erupții maculo-papulare distribuite la nivel central au caracteristici distinctive. Eritemul migrator, erupții cutanate ale bolii Lyme (Cap. 78) se manifestă în mod tipic, prin plăci inelare izolate sau multiple. Dacă nu sunt tratate, leziunile eritemului migrator dispar de obicei într-o lună, dar pot persista mai mult de un an. Boala eruptivă asociată căpușei din sud (STARI – *southern tick-associated rash illness*) prezintă o erupție cutanată asemănătoare eritemului migrator, dar este mai puțin severă ca boala Lyme și de multe ori apare în regiunile în care boala Lyme nu este endemică. *Eritemul marginat*, erupția febrei reumatice acute (Cap. 41), are un model distinct de extindere și de deplasare a leziunilor inelare tranzitorii.

Bolile vasculare de colagen pot provoca febră și erupții cutanate. Pacienții cu *lupus eritematos sistemic* dezvoltă, în mod tipic, o erupție eritematoasă definită net pe obraji (erupție cutanată malară), cu o distribuție sub formă de fluture, precum și multe alte manifestări cutanate. *Boala Still* se caracterizează printr-o erupție evanescentă pe trunchi și în regiunea proximală a extremităților, de culoarea somonului, care coincide cu vârfurile de febră.

ERUPȚIILE PERIFERICE

Aceste erupții cutanate se aseamănă prin faptul că înainte de răspândirea centripetă sunt mai proeminente sau

sunt inițiate în zonele periferice (acrale). În RMSF (*Rocky Mountain spotted fever* – febra pătată a Munților Stâncoși) sunt esențiale diagnosticul precoce și tratamentul (Cap. 79), ca urmare a prognosticului său grav în cazul în care rămâne netratată. Leziunile evoluează de la formele maculare la cele de tip peteșial, începând de la încheieturi și glezne, se răspândesc centripet și apar pe suprafețele palmelor și ale tălpilor doar mai târziu în desfășurarea bolii. Erupțiile cutanate din *sifilisul secundar* (Cap. 74), care pot fi generalizate, dar sunt proeminente pe palme și tălpi, ar trebui să fie avute în vedere în diagnosticul diferențial al pitiriazisului rozat, îndeosebi la pacienții activi sexual. Febra Chikungunya (Cap. 102), care se transmite în Africa și regiunea Oceanului Indian prin înțepătura de țânțar, este asociată cu o erupție maculo-papulară și cu artralgii severe poliarticulare ale articulațiilor mici. *Boala mână-picior-gură* (Cap. 97), cel mai frecvent cauzată de virusul coxsackie A16, se distinge prin vezicule friabile, distribuite periferic și în gură; focarele apar frecvent în cadrul familiilor. Leziunile țintă clasice de *eritem multiform* apar simetric pe coate, genunchi, palme, tălpi și față. În cazurile severe, aceste leziuni se răspândesc difuz și implică suprafețele mucoaselor. În *endocardită*, leziunile se pot dezvolta pe mâini și picioare (Cap. 20).

ERITEMUL DESCUAMATIV CONFLUENT

Aceste erupții constau într-un eritem difuz, urmat frecvent de descuamare. Erupțiile cauzate de *Streptococcus* de grup A sau de *Staphylococcus aureus* sunt mediate de toxine. Scarlatina (Cap. 39) urmează de obicei faringitei; pacienții au aspect îmbujorat, limbă zmeurie și peteșii accentuate la nivelul faldurilor corpului (liniile Pastia). *Boala Kawasaki* în rândul populației pediatrice este caracterizată prin fisurarea buzelor, limbă zmeurie, conjunctivită, adenopatie și uneori anomalii cardiace. *Sindromul șocului toxic streptococic* (Cap. 39) se manifestă cu hipotensiune arterială, insuficiență multiplă de organ și de multe ori cu o infecție severă cu streptococ de grup A (de exemplu, fasceita necrozantă). *Sindromul șocului toxic stafilococic* (Cap. 38) prezintă, de asemenea, hipotensiune arterială și insuficiență multiplă de organe dar, de obicei, este evidențiată doar colonizarea cu *S. aureus* – o infecție cu *S. aureus* care nu este severă. *Sindromul stafilococic al pielii opărite* (Cap. 38) este depistat în principal la copiii și la adulții imunocompromiși. Eritemul generalizat este adesea evident în timpul fazei prodromale caracterizate prin febră și stare de rău; sensibilitatea accentuată a pielii este caracteristică. În etapa exfoliativă, prin presiune laterală ușoară, pielea poate forma bășici (semnul Nikolsky). Într-o formă ușoară, o erupție scarlatiniformă mimează scarlatina, dar pacientul nu prezintă limbă zmeurie sau paloare periorală. Spre deosebire de sindromul stafilococic al pielii opărite, în care planul de clivaj este situat superficial în epiderm, *necroliza epidermică toxică*, o formă accentuată a sindromului Stevens-Johnson, implică formarea crustelor la nivelul întregului epiderm, determinând o afecțiune gravă. *Sindromul eritrodermic exfoliativ* este o reacție gravă asociată cu toxicitate sistemică care, de multe ori, este determinată de eczeme, psoriazis, o reacție la medicamente sau o micoză fungoidă. Sindromul de hipersensibilitate indusă de medicamente (DIHS – *drug-induced hypersensitivity syndrome*), ca urmare a utilizării antiepilepticelor și a antibioticelor, inițial pare să fie similar unei reacții exantematoase la medicament, dar poate progresa spre eritrodermie exfoliativă; aceasta este însoțită de insuficiență multiorganică și are o rată asociată de mortalitate de aproximativ 10%.

ERUPȚIILE PUSTULOASE SAU VEZICULO-BULOASE

Varicela (Cap. 85) este extrem de contagioasă, de multe ori apare în timpul iernii sau primăvara. În orice moment, la nivelul unei anumite regiuni a corpului, leziunile varicelei sunt în diferite stadii de dezvoltare. În cazul gazdelor imunocompromise poate lipsi baza eritematoasă caracteristică veziculelor variceloase sau pot avea aspect hemoragic. Leziunile din foliculita cu *Pseudomonas* „de jacuzzi" (Cap. 57) sunt, de asemenea, pruriginoase și pot fi similare cu cele ale varicelei. Cu toate acestea, foliculita de jacuzzi se întâlnește în general, în focare după baie în căzile de hidromasaj sau în bazinele de înot și leziunile apar în regiunile acoperite de costumele de baie. Leziunile din *variolă* (Cap. 7) par asemănătoare cu cele ale varicelei, dar, într-o anumită regiune a corpului, toate sunt în același stadiu de dezvoltare. Leziunile variolei sunt mai proeminente pe față și extremități, în timp ce leziunile varicelei sunt mai reliefate pe trunchi. *Infecția virală cu herpes simplex* (Cap. 84) se caracterizează prin vezicule grupate în mod distinctiv pe o bază eritematoasă. Infecția primară cu herpes este însoțită de febră și de stare de toxicitate, în timp ce boala recurentă are o evoluție mai ușoară. *Rickettsioza variceliformă* (Cap. 79) este adesea înregistrată în mediul urban și se caracterizează prin vezicule urmate de pustule. Se poate distinge de varicelă prin prezența escarei la locul de formare a leziunii de către căpușa șoarecelui și prin existența unei papule/plăci la baza fiecărei vezicule. *Pustuloza eruptivă generalizată acută* (AGEP – *acute generalized eruptive pustulosis*) ar trebui să fie luată în calcul la persoanele care prezintă episoade acute de febră și cărora li se administrează medicamente noi, în special agenți anticonvulsivanți sau antimicrobieni. Infecția diseminată cu *Vibrio vulnificus* (Cap. 61) sau *ectima gangrenoasă* cu *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 57) ar trebui să fie suspectată la persoanele imunodeprimate cu sepsis și cu bule hemoragice.

ERUPȚIILE ASEMĂNĂTOARE URTICARIEI

Indivizii cu urticarie clasică („eczemă/blândă") au de obicei o reacție de hipersensibilitate, fără febră asociată. În prezența febrei, erupțiile asemănătoare urticariei sunt de obicei cauzate de *vasculita urticariană*. Spre deosebire de leziunile individuale ale urticariei clasice, care durează maxim 24 de ore, aceste leziuni se pot menține 3-5 zile. Etiologia include boala serului (adesea indusă de medicamente, precum penicilinele, sulfonamidele, salicilații sau barbituricele), boala țesutului conjunctiv (de exemplu, lupusul eritematos sistemic sau sindromul Sjögren) și infecțiile (de exemplu, cu virusul hepatitei B, enterovirusuri sau paraziți). Malignitățile, în special limfomul, pot fi asociate cu febră și urticarie cronică.

ERUPȚIILE NODULARE

La gazdele imunocompromise, leziunile nodulare reprezintă de multe ori o infecție diseminată. Pacienții cu *candidoză* diseminată (frecvent cauzată de *Candida tropicalis*) pot avea o triadă formată din febră, mialgii și noduli eruptivi (Cap. 110). Leziunile diseminate din *criptococoză* (Cap. 109)

pot semăna cu cele sesizate în molluscum contagiosum (Cap. 88). Necroza nodulilor trebuie să determine suspiciunea de *aspergiloză* (Cap. 111) sau de *mucormicoză* (Cap. 112). *Eritemul nodos* prezintă noduli fini, dureroși, localizați pe membrele inferioare. *Sindromul Sweet* ar trebui să fie suspectat la persoanele cu noduli și plăci multiple, de multe ori într-atât de edemațiate, încât au aspect de vezicule sau bule. Sindromul Sweet poate afecta persoanele sănătoase sau pe cele cu boli limfoproliferative.

ERUPȚIILE PURPURICE

Meningococemia acută (Cap. 48) este prezentă în mod clasic la copii ca o erupție peteșială, dar leziunile inițiale pot apărea ca macule a căror culoare poate fi estompată sau ca urticarie. RMSF (febra pătată a Munților Stâncoși) ar trebui să fie suspectată în cadrul diagnosticului diferențial al meningococemiei acute. *Infecția cu echovirusul 9* (Cap. 97) poate mima meningococemia acută; pacienții trebuie tratați ca și în cazul în care aceștia ar avea sepsis bacterian, deoarece diferențierea promptă a acestor boli poate fi imposibilă. Zonele echimotice extinse din *purpura fulminantă* (Cap. 16 și 48) reflectă coagularea intravasculară diseminată severă care stă la bază, care poate avea cauze infecțioase sau neinfecțioase. Leziunile din *meningococemia cronică* (Cap. 48) au morfologie variabilă, inclusiv cu aspect peteșial. Nodulii purpurici se pot dezvolta pe picioare și se aseamănă cu cei din eritemul nodos, fiind lipsiți de sensibilitate accentuată. Leziunile *gonococcemiei diseminate* (Cap. 49) sunt distincte, cu rare pustule hemoragice, situate de obicei în apropierea articulațiilor. Leziunile meningococemiei cronice și cele ale gonococcemiei pot fi imperceptibile din punctul de vedere al aspectului și al distribuției. *Febra hemoragică virală* (Cap. 102 și 103) ar trebui să fie suspectată la pacienții cu un istoric recent legat de călătorie și cu o erupție cutanată peteșială. *Purpura trombotică trobocitopenică* și *sindromul hemolitic uremic* (Cap. 54 și 59) sunt strâns legate și sunt cauze neinfecțioase ale febrei și peteșiilor. *Vasculita cutanată a vaselor mici* (vasculita) se manifestă de obicei prin purpură palpabilă și prezintă o mare varietate de cauze.

ERUPȚIILE CU ULCERAȚII SAU ESCARE

Prezența unui ulcer sau a escarelor, în condițiile unei erupții cu caracter mai răspândit, poate oferi un indiciu important de diagnostic. De exemplu, într-un context corespunzător, existența unei escare poate sugera diagnosticul de *tifos exfoliant* sau de rickettsioză variceliformă (Cap. 79). În contextul altor afecțiuni (de exemplu, antrax) (Cap. 7), prezența unui ulcer sau a unei escare poate fi singura manifestare cutanată.

CAPITOLUL 10
FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ

Jeffrey A. Gelfand ■ Michael V. Callahan

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Febra de origine necunoscută (FON) a fost definită de Petersdorf și Beeson în anul 1961 ca (1) temperatură peste 38,3°C (101°F) în repetate rânduri, (2) o durată a febrei mai mare de 3 săptămâni și (3) eșecul de a stabili un diagnostic, în ciuda investigării bolnavului timp de o săptămână. Cu toate că această clasificare a rezistat peste 30 de ani, Durack și Street au propus un sistem revizuit de clasificare a FON care contorizează mai bine bolile ce nu au caracter endemic și cele emergente, tehnologiile îmbunătățite de diagnostic și reacțiile adverse față de noile intervenții terapeutice. Această clasificare actualizată include (1) formele clasice ale FON, (2) FON de origine nosocomială, (3) FON neutropenică și (4) FON asociată infecției cu HIV.

FON clasică corespunde îndeaproape definiției sale inițiale, diferențiindu-se numai din punctul de vedere al cerinței prealabile privind investigarea timp de o săptămână în spital. Noua definiție este mai cuprinzătoare, prevăzând trei vizite în ambulatoriu sau trei zile de internare în spital fără elucidarea unei cauze sau o săptămână de investigații „inteligente și invazive" în ambulatoriu. În cazul unui pacient internat în spital care primește îngrijire acută și la care infecția nu se manifestă sau nu prezintă culturi pozitive la internare, se stabilește diagnosticul de *FON nosocomială* când, în mai multe rânduri, este înregistrată o temperatură mai mare de 38,3°C (≥101°F). Cerința minimă pentru acest diagnostic face referire la trei zile de investigații, incluzând incubarea culturilor cel puțin două zile. *FON neutropenică* este definită

ca o temperatură ≥38,3°C (≥101°F), în mai multe rânduri, la un pacient al cărui număr de neutrofile este <500/μL sau este de așteptat să scadă la acel nivel în 1-2 zile. Diagnosticul de FON neutropenică este invocat în cazul în care, după trei zile de investigații, nu este identificată o cauză specifică, incluzând și incubarea culturilor cel puțin două zile. *FON asociată cu HIV* este definită printr-o temperatură de ≥38.3°C (≥101°F), de mai multe ori, într-un interval mai mare de patru săptămâni, pentru pacienții din ambulatoriu, sau >3 zile, pentru pacienții spitalizați cu infecție cu HIV. Acest diagnostic este invocat dacă investigațiile corespunzătoare cu durată mai mare de trei zile, inclusiv incubarea culturilor două zile, nu dezvăluie nicio sursă.

Adoptarea în literatura de specialitate a acestor categorii ale FON a permis o compilare mai rațională a datelor privind aceste grupuri disparate. În continuarea acestui capitol, discuția se va concentra pe FON clasică a pacientului adult, cu excepția cazului în care se specifică altfel.

CAUZELE FORMELOR DE FON CLASICE

Tabelul 10-1 rezumă rezultatele mai multor studii extinse privind FON, efectuate de la apariția perioadei antibioticelor, incluzând un studiu prospectiv efectuat pe 167 pacienți adulți cu FON, care a cuprins toate cele opt spitale universitare din Olanda și a folosit un protocol standardizat în care primul autor a analizat cazul fiecărui pacient în parte. Concomitent cu utilizarea pe scară largă a antibioticelor, au fost dezvoltate tehnologii de diagnosticare din ce în ce mai utile, invazive sau neinvazive. Noile studii reflectă nu numai modelele conform cărora se modifică boala, ci, de asemenea, și impactul tehnicilor de diagnostic care fac posibilă eliminarea din categoria FON a numeroși pacienți cu boli specifice. Utilizarea ubicuă a antibioticelor cu spectru larg de acțiune poate reduce numărul infecțiilor care cauzează FON. Disponibilitatea largă a ecografiei, CT, RMN, a scanării cu radionuclizi, a scanării tomografice cu emisie de pozitron (PET) a îmbunătățit detectarea infecțiilor localizate, a neoplasmelor oculte și a limfoamelor pacienților considerați anterior cu diagnosticul de FON. De asemenea, disponibilitatea pe scară largă a testării imunologice extrem de specifice și sensibile a redus numărul cazurilor nedetectate de boală Still la adulți, de lupus eritematos sistemic și de poliarterită nodoasă.

Infecții precum tuberculoza extrapulmonară și – în zonele endemice – febra tifoidă și malaria rămân cauzele principale ale FON diagnosticabile. Sindroamele prelungite de mononucleoză cauzate de virusul Epstein-Barr, de citomegalovirus (CMV) sau de HIV sunt greșit considerate posibile cauze de FON din cauza răspunsurilor întârziate ale anticorpilor. Abcesele intraabdominale (uneori localizate inadecvat) și abcesele renale, retroperitoneale și paraspinale continuă să fie dificil de diagnosticat. Malacoplakia renală, cu plăci sau noduli submucoși care implică tractul urinar, poate provoca FON fatală dacă nu este tratată; este asociată cu infecție bacteriană intracelulară, este observată la pacienții cu defecte de distrugere bacteriană intracelulară și este tratată cu fluorochinolone sau trimetoprim-sulfametoxazol. Ocazional pot fi implicate alte organe. În special în cazul în care au fost implantate dispozitive protetice, trebuie să fie suspicionată osteomielita. Cu toate că o cultură cu adevărat negativă este rară în endocardita infecțioasă, fără îndoială că oricine poate fi indus în eroare de o formă mascată de endocardită cauzată de microorganismele grupului HACEK caracterizate prin activitate redusă, cu rată de creștere lentă și dificilă [*Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter* (fostă *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*], de speciile de *Bartonella* (anterior, *Rochalimaea*), de speciile de *Legionella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila psittaci* și de fungi. Prostatita, abcesele dentare, sinuzita și colangita continuă să fie surse de febră ocultă.

Afecțiunile fungice, cea mai însemnată fiind histoplasmoza care implică sistemul reticuloendotelial, pot provoca FON, în special în afara regiunilor endemice în care aceste boli pot fi recunoscute mai ușor. FON ulterioară călătoriei în

TABELUL 10-1

FON CLASICE ALE ADULȚILOR

AUTORI (ANUL PUBLICĂRII)	INTERVALUL STUDIULUI	NUMĂRUL DE CAZURI	INFECȚII (%)	NEOPLASME (%)	BOLI INFLAMATOARE NEINFECȚIOASE (%)	CAUZE DIVERSE (%)	CAUZE NEDIAGNOSTICATE (%)
Petersdorf și Beeson (1961)	1952–1957	100	36	19	19[a]	19[a]	7
Larson și Featherstone (1982)	1970–1980	105	30	31	16[a]	11[a]	12
Knockaert și Vanneste (1992)	1980–1989	199	22.5	7	23[a]	21,5[a]	25,5
de Kleijn și colaboratorii (1997, Part I)	1992–1994	167	26	12,5	24	8	30
Bleeker-Rovers și colaboratorii (2007)	2003–2005	73	16	7	22[b]	4	51

[a] Datele neprelucrate ale autorilor, reclasificate pentru a se adapta categoriilor modificate de diagnostic.
[b] Bolile țesutului conjunctiv.
Sursa: modificat după EM de Kleijn *et al*: Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 76: 392, 1997.

regiuni neotropicale și în zona de sud-vest a deșertului Statelor Unite, chiar și pentru perioade foarte scurte, ar trebui să determine evaluarea neîntârziată pentru paracoccidioidomicoză, respectiv pentru coccidioidomicoză. Popularitatea în creștere a călătoriilor întâmplătoare, cu caracter de aventură, în rândul cetățenilor din țările occidentale a determinat creșterea incidenței cazurilor de FON cauzate de infecții endemice cu transmitere prin vectori, altfel mai puțin frecvente, demne de menționat fiind febra Chikungunya și tifosul exfoliativ. FON însoțită de cefalee ar trebui să determine examinarea imediată a lichidului cefalorahidian pentru *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* și pentru tripanosomiazele dobândite în călătorie. Malaria (care poate fi o consecință a transfuziilor, a incapacității de a lua un agent profilactic prescris sau a infecției cu o tulpină de *Plasmodium* rezistentă la tratament) continuă să fie o cauză de FON, în special a tipului asincron. O infecție asociată protozoarelor, babesioza, poate provoca FON și este în creștere din punctul de vedere al distribuției geografice și al incidenței, în special în rândul persoanelor în vârstă și imunodeprimate.

În majoritatea seriilor anterioare, după infecții, neoplasmele au fost următoarea cea mai comună cauză a FON (tabelul 10-1). În seriile mai recente, o scădere a procentului cazurilor de FON cauzate de neoplasme a fost atribuită îmbunătățirii performanțelor tehnologiilor de diagnosticare, în special ale tomografiei de înaltă rezoluție, ale RMN, ale scanării PET și ale analizelor pentru depistarea antigenului tumoral. Această observație nu diminuează importanța cercetării neoplaziei în evaluarea diagnostică inițială a unui pacient cu febră. Un număr de pacienți incluși în aceste serii au prezentat arterită temporală, boala Still a adultului, febră determinată de medicamente și febră fictivă. În cadrul seriilor recente, aproximativ 25-50% din cazurile de FON au rămas nediagnosticate. Sintagma *boli inflamatoare neinfecțioase* se aplică bolilor reumatologice sau vasculitice sistemice, precum polimialgia reumatică, lupusul și boala Still a adulților, precum și bolilor granulomatoase, precum sarcoidoza, boala Crohn, hepatita granulomatoasă.

În cazul pacienților vârstnici, boala multisistemică este cea mai frecventă cauză a FON, arterita cu celule gigantice fiind principala entitate etiologică în cadrul acestei categorii. La pacienții cu vârsta >50 de ani, această boală explică 15-20% din cazurile de FON. Tuberculoza este cea mai frecventă infecție care determină vârstnicilor FON și, în cadrul acestei grupe de vârstă, cancerul de colon este o cauză importantă de FON asociată tumorilor maligne.

În variate studii, nenumărate boli au fost grupate ca „diverse". În cadrul acestei liste sunt incluse febra medicamentoasă, embolia pulmonară, febra fictivă, sindroamele ereditare de febră periodică [febra familială mediteraneană, sindromul hiper-IgD, sindromul periodic asociat receptorului factorului de necroză tumorală (TNF) (de asemenea cunoscut sub numele de TRAPS sau ca febra hiberniană familială), urticaria familială la rece și sindromul Muckle-Wells)] și bolile congenitale de tezaurizare lizozomală, precum boala Gaucher și boala Fabry.

În orice caz de febră prelungită trebuie să fie luată în considerare o etiologie legată de medicamente. Acestea pot determina orice model febril. Practic toate clasele de medicamente pot provoca febră, dar agenții antimicrobieni (în special antibioticele beta-lactamice), medicamentele cardiovasculare (de exemplu, chinidina), medicamentele antineoplazice și cele care acționează asupra sistemului nervos central (de exemplu, fenitoina) sunt cauze deosebit de frecvente. Utilizarea inhibitorilor de TNF pentru tratamentul bolilor inflamatoare a generat forme atipice de tuberculoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză și infecție cu virusul JC, asociate cu FON.

Este evident că, dacă durata febrei crește, probabilitatea unei cauze infecțioase scade, chiar și pentru etiologiile infecțioase mai indolente (de exemplu, bruceloza, paracoccidioidomicoza, malaria cauzată de *Plasmodium malariae*). Într-o serie de 347 de pacienți raportați National Institutes of Health în intervalul 1961-1977, doar 6% au prezentat o infecție (**tabelul 10-2**). O proporție semnificativă (9%) au avut febră factiția – adică stări febrile cauzat fie de false elevații ale temperaturii, fie de o boală autoindusă. Un număr substanțial dintre aceste cazuri artificiale erau femei tinere cu profesii în domeniul sănătății. Este demn de remarcat faptul că 8% din pacienții cu febră prelungită (dintre care unii au avut rezultate complet normale ale funcției hepatice) au avut hepatită granulomatoasă și 6% au avut boala Still a adultului. După o anchetă prelungită, 19% din cazuri nu aveau încă un diagnostic specific. Un total de 27% dintre pacienți nu au avut febră reală pe durata monitorizării sau au avut un ritm circadian al temperaturii exagerat, fără frisoane, puls ridicat sau alte anomalii.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Mai mult de 200 de afecțiuni pot fi luate în considerare în diagnosticul diferențial al FON clasic la adulți; cele mai frecvente dintre acestea sunt enumerate în **tabelul 10-3**. Această listă este valabilă în principal pentru țările occidentale, precum Statele Unite. Promovarea diagnosticului de FON trebuie să țină cont cu atenție de țara de origine a pacientului, de călătoriile recente și cele cu destinații izolate, la distanță (inclusiv serviciile precedente în

TABELUL 10-2

CAUZELE FON CU DURATĂ MAI MARE DE 6 LUNI

CAUZE	CAZURI (%)
Nu au fost identificate	19
Alte cauze	13
Cauzele false	9
Hepatită granulomatoasă	8
Neoplasm	7
Boala Still	6
Infecție	6
Boală vasculară de colagen	4
Febra familială mediteraneană	3
Fără febră[a]	27

[a] Fără febră reală observată pe parcursul a 2-3 săptămâni de monitorizare a bolnavului. Include pacienții cu ritm circadian exagerat.

Sursa: Din cadrul unui studiu asupra a 347 de pacienți raportați National Institutes of Health, în intervalul anilor 1961-1977, cu un diagnostic prezumtiv de FON cu durată mai mare de șase luni (R. Aduan și colab. Prolonged feverof unknown origin, *Clin Res* 26:558A, 1978).

CAUZE DE FON LA ADULȚII DIN STATELE UNITE

Infecții

Infecții piogenice localizate
- Abces al bursei omentale
- Abces dentar
- Abces hepatic
- Abces pancreatic
- Abces perinefritic/intrarenal
- Abces prostatic
- Abces subfrenic
- Abces tubo-ovarian
- Apendicită
- Boala zgârieturii de pisică
- Boală inflamatoare pelviană
- Colangită
- Colecistită
- Diverticulită/abces
- Limfadenită mezenterică
- Malacoplakia renală
- Osteomielită
- Sinuzită
- Tromboflebită supurativă

Infecții intravasculare
- Aortită bacteriană
- Endocardită bacteriană
- Infecția cateterului vascular

Infecții bacteriene sistemice
- Bartoneloză
- Boala Lyme
- Boala zgârieturii de pisică/angiomatoză bacilară (Bartonella *henselae)*
- *Bruceloză*
- Febra mușcăturii de șobolan
- Febră recidivantă
- Febră tifoidă
- Gonococcemia
- Infecția cu *Yersinia*
- *Infecție* cu Camp*ylobacter*
- Legioneloză
- Leptospiroză
- Listerioză
- Melioidoză
- Meningococemie
- Salmoneloză
- Sifilis
- Tularemie
- Vibrioză

Infecții micobacteriene
- Alte infecții micobacteriene atipice
- Infecții cu *M. avium/M. intracellulare*
- Tuberculoză

Alte infecții bacteriene
- Actinomicoză
- Angiomatoză bacilară
- Boala Whipple
- Nocardioză

Infecții cu rickettsii
- Anaplasmoză
- Ehrlichioză
- Febra pătată a Munților Stâncoși
- Febra Q
- Rickettsioza variceliformă
- Tifosul exfoliativ
- Tifosul murin

Infecții cu micoplasma

Infecții cu Chlamydia
- Infecția TWAR (*Chlamydophila pneumoniae*)
- Limfogranulomul veneric
- Psitacoză

Infecții virale
- Coriomeningită limfocitară
- Febra Chikungunya
- Febra căpușei de Colorado
- Febră dengue
- Hepatitele A, B, C, D și E
- Infecția cu citomegalovirus
- Infecția cu Coxsackie de grup B
- Infecția cu parvovirusul B19
- Infecția cu picornavirusuri
- Infecția cu virusul Epstein-Barr
- Infecția cu virusul herpetic uman 6
- Infecția HIV

Infecții fungice
- Aspergiloză
- Blastomicoză
- Candidoză
- Coccidioidomicoză
- Criptococoză
- Histoplasmoză
- Infecția cu *Pneumocystis*
- Mucormicoză
- Paracoccidioidomicoză
- Sporotricoză

Infecții parazitare
- Amebiază
- Babesioză
- Boala Chagas
- Leishmanioză
- Malarie
- Strongiloidoză
- Toxocarioză
- Toxoplasmoză
- Trichineloză

Infecții prezumate, agent nedeterminat
- Boala Kawasaki (sindrom adenopatic cutaneomucos)
- Limfadenită necrozantă Kikuchi

Tumori

Maligne
- Cancer de colon
- Cancer pancreatic
- Carcinom cu celule renale
- Carcinom de vezică biliară
- Granulomatoză limfomatoidă
- Hepatom
- Histiocitoză malignă
- Leucemie
- Limfom Hodgkin
- Limfom imunoblastic cu celule T
- Limfom non-Hodgkin
- Sarcom

Benigne
- Angiomiolipom renal
- Boala Castleman
- Mixom atrial

Hipertermia habituală
- (Accentuarea ritmului circadian)

Boli de colagen vasculare/ hipersensibilitate
- Aortită Takayasu
- Arterita cu celule gigantice/polimialgia reumatică
- Artrită reumatoidă
- Boala Behçet
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv
- Boala Still a adulților
- Boala Weber-Christian
- Eritemul multiform
- Eritemul nodos
- Granulomatoza cu poliangeită
- Lupus eritematos sistemic
- Pneumopatie de hipersensibilitate
- Poliarterită nodoasă
- Policondrită recidivantă
- Reumatism articular acut
- Sindrom Schnitzler
- Vasculită de hipersensibilitate

Boli granulomatoase
- Boala Crohn
- Granulomul liniei mediane
- Hepatită granulomatoasă
- Sarcoidoza

Condiții diverse
- Ciroză Laennec
- Disecție de aortă
- Embolie pulmonară recurentă
- Febră medicamentoasă
- Gută
- Hematoame
- Hemoglobinopatii
- Infarct/necroză tisulară
- Sindromul PFPA: febră periodică, adenită, faringită, afte
- Sindromul postinfarct miocardic
- Tiroidită subacută (de Quervain)

Boli metabolice moștenite
- Boala Fabry
- Febra familială mediteraneană
- febră periodică
- Hiperimunoglobulinemie D și
- Hipertrigliceridemie tip V
- Insuficiență suprarenaliană
- Neutropenie ciclică
- Sindromul Muckle-Wells
- Sindromul periodic asociat receptorului factorului de necroză tumorală (febra hiberniană familială)
- Surditate, urticarie și amiloidoză
- Urticarie familială la rece

Tulburări ale termoreglării

Centrale
- Accident vascular cerebral
- Disfuncție hipotalamică
- Encefalită
- Tumoare cerebrală

Periferice
- Feocromocitom
- Hipertiroidism

Febre false

FON „afebrilă" (<38,3°C)

Sursă: modificat după RK Root, RG Petersdorf, în JD Wilson și colab. (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 1991.

teatre de război străine), de expunerile la condiții de mediu neobișnuite asociate călătoriilor sau hobby-urilor (de exemplu, speologie, vânătoare și safari) și de animalele de companie. Numărul tot mai mare de străini care se întorc din itinerarii exotice subliniază necesitatea unui istoric detaliat referitor la deplasare și la activitățile asociate, în vederea stabilirii contextului febrei nediagnosticate, la fel ca și schimbările demografice ale călătorilor înșiși. De exemplu, un număr tot mai mare de călători sunt imunodeprimați, sunt supuși unei intervenții care modifică evoluția bolii, cum ar fi supresia TNF-α, sau și-au restabilit recent imunitatea. Imigranții cu febră inexplicabilă, inclusiv cetățenii naturalizați care și-au părăsit țările de origine în urmă cu zeci de ani, ar trebui să fie atent intervievați în ceea ce privește expunerile din copilărie, incluzând imunizarea cu vaccinuri vii nestandardizate sau neidentificate. În cazul indivizilor născuți în străinătate și al veteranilor războaielor străine, infecțiile subclinice pot fi demascate la decenii după expunere, de noi condiții maligne sau imunosupresoare. Diagnosticul diferențial al FON trebuie, de asemenea, să țină cont de modificările survenite în gama vectorilor artropode sau de posibilitatea ca vectorii facultativi locali să fi devenit infectați cu agenți patogeni, anterior non-endemici. Evaluarea FON, în funcție de resursele cadrului medical, presupune încredere sporită în istoricul și examenul clinic. Ar putea fi necesară intervievarea membrilor familiei și a contactelor profesionale apropiate pacienților. În cazul în care determinările de laborator și studiile imagistice nu pot fi realizate, diagnosticul poate fi facilitat prin maximizarea calității și a acurateții abordărilor disponibile la nivel local (de exemplu, cultivarea sângelui centrifugat, lizat, și efectuarea examinării microscopice de către personalul de laborator cu experiență). Bolile infecțioase emergente pot fi incluse la prima prezentare ca FON, sub forma unor grupuri de cazuri care provin din regiuni izolate; clarificarea poate fi obținută prin contactarea epidemiologilor locali.

Posibilitatea declanșării unor activități teroriste internaționale și interne care implică eliberarea intenționată de agenți infecțioși, dintre care mulți determină boli care prezintă febră prelungită, subliniază necesitatea de a obține un istoric aprofundat privind mediul, ocupația sau profesia, cu notificarea rapidă a autorităților din domeniul sănătății publice în cazurile de etiologie suspectă (Cap. 7). Mai mult decât atât, răspândirea globală a tehnologiilor de inginerie genetică ridică posibilitatea ca agenții tradiționali – incluzând agenții categoriilor A, B și C ai CDC (vezi Tabelul 7-2) – să se poată dezvolta, sustrăgându-se imunității dobândite prin vaccinare, sau ca microorganismele noi recombinante să poată fi proiectate pentru a produce răspunsuri clinice sau de laborator care să sfideze abordările actuale de diagnostic.

STUDII SPECIALIZATE DE DIAGNOSTICARE

FON clasică

În **fig. 10-1** este prezentată o diagramă pe etape a fluxului care specifică derularea activității de diagnostic și managementul terapeutic al FON. În această diagramă se face referire la „potențiale indicii de diagnostic", după cum subliniază Kleijn și colaboratorii; aceste particularități pot fi constatări-cheie incluse în istoric (de exemplu, cele referitoare la călătorie), semne localizate sau simptome de bază. Anumite

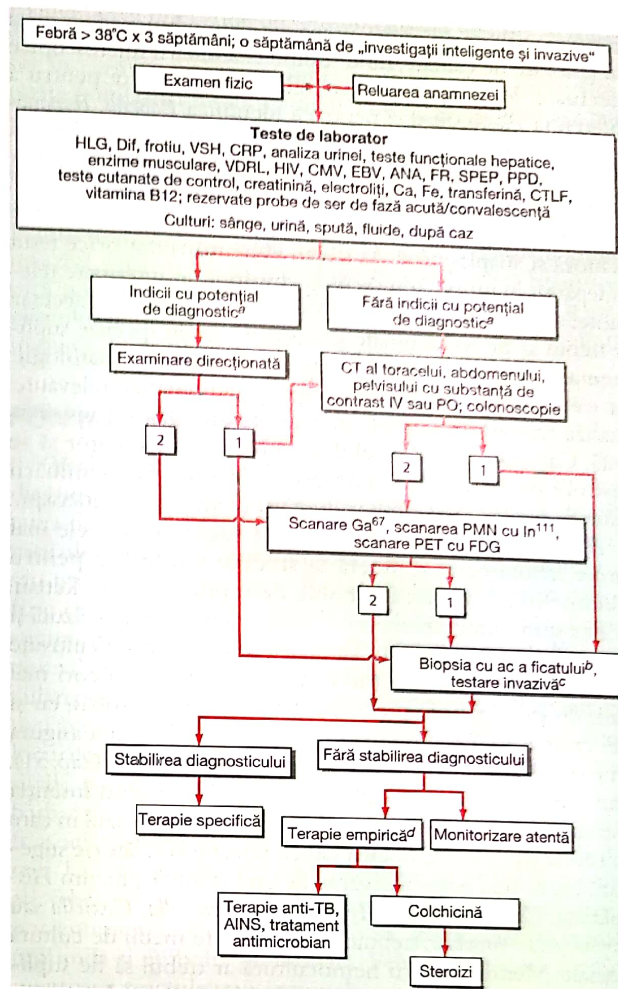


FIGURA 10-1

Abordarea pacientului cu FON clasic. [a] „Indiciile cu potențial de diagnostic", așa cum au subliniat Kleijn și colaboratorii (1997, partea a II-a), pot fi constatări-cheie incluse în istoric, semne localizate sau simptome de bază. [b] Biopsia cu ac a ficatului, precum și orice alt tip de țesut semnalat de „indicii cu potențial de diagnostic". [c] Testarea invazivă ar putea implica laparoscopie. [d] Terapia empirică reprezintă o ultimă soluție, având în vedere prognosticul bun al majorității pacienților cu FON persistentă fără precizarea unui diagnostic. *Abrevieri:* ANA, anticorpi antinucleari; HLG, numărătoarea completă a celulelor sangvine; CMV, citomegalovirus; CRP, proteina C-reactivă; CT, tomografie computerizată; Dif, diferențial; EBV, virusul Epstein-Barr; VSH, viteza de sedimentare a hematiilor; FDG, fluorodeoxiglucoză F18; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; PET, tomografie cu emisie de pozitron; PMN, leucocite polimorfonucleare; PPD, derivat proteic purificat; FR, factorul reumatoid; SPEP, electroforeza proteinelor serice; TB, tuberculoză; TIBC (CTLF), capacitatea totală de legare a fierului; VDRL, teste ale laboratorului de cercetare a bolilor venerice.

manevre specifice de diagnostic devin critice în evoluțiile cu febră prelungită. Dacă este suspectată febra factică, trebuie supravegheată determinarea și temperatura corpului trebuie măsurată simultan cu cea a urinei. Pentru *Plasmodium*, frotiurile de sânge trebuie să fie examinate în picătură groasă;

frotiurile subțiri de sânge, preparate prin tehnici adecvate și cu colorare de calitate, fiind supuse examinării microscopice efectuate de un specialist, ar trebui să fie folosite pentru a diferenția *Plasmodium* și pentru a identifica *Babesia, Trypanosoma, Leishmania, Leptospira, Rickettsia* și *Borrelia*. Colorarea specializată a celulelor mononucleare și a granulocitelor poate ajuta la identificarea bacteriilor intracelulare, a amastigotelor protozoarelor și a corpurilor de incluziune din ehrlichioză și anaplasmoză. Ar trebui să fie reanalizat orice țesut îndepărtat în timpul intervenției chirurgicale anterioare relevante; ar trebui să fie solicitate secțiuni și, dacă este necesar, ar trebui să fie reexaminate și efectuate studii speciale suplimentare pe blocurile parafinate ale materialului patologic. Ar trebui să fie reanalizate imaginile radiografice relevante; analiza rapoartelor radiologice anterioare poate fi insuficientă. Cât mai curând posibil ar trebui ca în laborator să se păstreze probe de ser și conservate în vederea examinării viitoare, pentru evidențierea creșterii titrurilor de anticorpi.

Aglutininele la cald este o sintagmă vagă, care, în cele mai multe laboratoare, se referă la studiile serologice pentru salmoneloză, bruceloză și bolile determinate de rickettsii. Aceste studii sunt rareori utile, având o sensibilitate scăzută și o specificitate variabilă. În laborator ar trebui să fie cultivate probe multiple de sânge (nu mai puțin de trei și rareori mai mult de șase, inclusiv probe pentru cultură anaerobă), cu și fără creșterea CO_2, timp de 2-3 săptămâni, pentru a asigura timp suficient creșterii oricărui organism HACEK (Cap. 51). Este esențial ca laboratorul să fie informat privind intenția testării pentru microorganismele neobișnuite. În cazul în care un istoric privind expunerea sau cu referire la călătorie sugerează cauze mai puțin frecvente de endocardită, precum *Histoplasma, Chlamydophila, Mycoplasma, Bartonella, Coxiella* sau *Tropheryma whipplear*, trebuie să fie utilizate medii de cultură speciale. Mediile pentru hemocultură ar trebui să fie suplimentate cu L-cisteină sau piridoxal pentru a ajuta la izolarea variantelor nutriționale ale streptococilor. Tehnicile de cultură a sângelui prin liză-centrifugare trebuie utilizate atunci când este presupusă terapia antimicrobiană sau antifungică anterioară sau când este suspectată o infecție cu micobacterii atipice. Trebuie menționat faptul că obținerea unor culturi succesive pozitive pentru mai multe microorganisme poate reflecta autoinjectarea substanțelor de contaminare. Culturile secrețiilor sinusale și ale celor pulmonare, permisive pentru mai multe linii celulare, se pot dovedi utile în identificarea de noi virusuri respiratorii implicate în FON. Este indicată efectuarea de uroculturi, incluzând culturi pentru micobacterii, fungi și CMV. În condițiile febrei recurente cu meningită limfocitară (meningita Mollaret), lichidul cefalorahidian poate fi testat pentru virusul herpetic, cu utilizarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru a amplifica și a detecta acidul nucleic viral (Cap. 84). A fost dezvoltată grila secvențelor ADN ale oligonucleotidului, cu furnizarea unui semnal multiplexat folosind amplificarea PCR și probe care conțin sonde pentru toate speciile de virus recunoscute și găzduite de vertebrate și până la 135 de genuri și specii bacteriene, 73 fungice și 63 parazitare, dar încă nu a fost aprobată pentru utilizarea clinică. Validarea clinică continuă a acestor grile de secvențe ADN va diminua în continuare procentul FON nediagnosticate de etiologie infecțioasă.

În orice analiză a FON ar trebui să fie determinată viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Creșterea frapantă a VSH/ESR (*erythrocyte sedimentation rate*) și anemia sunt frecvent observate în bolile cronice, în asociere cu arterita cu celule gigantice sau cu polimialgia reumatică, cauze frecvente ale FON în cazul pacienților cu vârste >50 de ani. Boala Still este sugerată de creșteri ale VSH, leucocitoză și anemie și este adesea însoțită de artralgii, poliserozită (pleurită, pericardită), limfadenopatie, splenomegalie și erupții cutanate. Nivelul proteinei C-reactive poate fi un instrument util de referință încrucișată pentru VSH și este un indicator mai sensibil și specific al răspunsului inflamator metabolic de „fază acută". Pentru a exclude alte boli vasculare de colagen și vasculita, trebuie măsurați anticorpii antinucleari, anticorpii citoplasmatici antineutrofilici, factorul reumatoid și crioglobulinele serice. Nivelurile crescute în ser ale enzimei de conversie a angiotensinei poate indica sarcoidoza. Cu rare excepții, testul cutanat în care este utilizat derivatul proteic purificat cu rezistență mediată (PPD) ar trebui să fie folosit pentru a diferenția pacienții cu FON clasică de cei cu tuberculoză. Ar trebui să fie utilizate testele de control concurente, precum testul cutanat la antigenului parotiditei epidemice (Aventis-Pasteur, Swiftwater, PA). Ar trebui să se țină cont de faptul că atât testul cutanat la tuberculină PPD (TST), cât și testele de control pot genera rezultate fals-negative la pacienții cu tuberculoză miliară, sarcoidoză, boală Hodgkin, malnutriție sau SIDA. Pentru diagnosticul tuberculozei, FDA a aprobat două teste de determinare a γ-interferonului eliberat în plasmă. Aceste teste – testul QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) și testul TB T-SPOT – măsoară producerea de interferon γ de către limfocitele T, după expunerea la antigenii *M. tuberculosis*. În urma comparațiilor directe, sensibilitatea testului QFT-GIT a fost statistic similară cu cea a TST pentru detectarea infecției la persoanele cu tuberculoză netratată, confirmată prin cultură. Testul QFT-GIT are o specificitate mai mare, este mai puțin influențat de infecția anterioară cu micobacterii netuberculoase și nu este modificat de vaccinarea anterioară cu bacilul Calmette-Guérin (BCG); testele TST sunt afectate în mod variabil de acești factori. Repetarea testului QFT-GIT nu accentuează răspunsul *in vitro*, în timp ce injectarea de PPD pentru TST poate stimula răspunsurile ulterioare ale TST, în primul rând la persoanele care au fost infectate cu micobacterii netuberculoase sau vaccinate cu BCG. Rezultatele negative ale testului QFT-GIT – ca și în cazul TST – nu exclud definitiv diagnosticul de tuberculoză.

Metodele neinvazive trebuie să includă un studiu cu substanță de contrast al tractului gastrointestinal superior, cu examinarea întregului intestin subțire și colonoscopie, pentru a vizualiza ileonul terminal și cecul (depistarea precoce a unui limfom sau a bolii Crohn subclinice). Colonoscopia este recomandată în special la vârstnici. Dacă apar simptome noi, trebuie repetată radiografia pulmonară. Secreția de spută trebuie indusă prin nebulizare ultrasonică pentru culturi, citologie și diagnostic molecular. Dacă apar semne și simptome pulmonare se recomandă bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar pentru culturi, PCR și examen citologic. De asemenea, trebuie efectuată CT spiral de înaltă rezoluție abdominal și toracic.

Dacă se suspectează o leziune spinală sau paraspinală, oricum, RMN-ul este preferat. Investigațiile de rezonanță magnetică pot fi superioare CT pentru a demonstra abcesele intraabdominale și disecția aortică, dar utilitatea comparativă a RMN și CT în diagnosticul FON este necunoscută. În prezent, CT abdominal cu substanță de contrast trebuie

utilizat, cu excepția situațiilor în care RMN-ul este indicat în mod specific. Arteriografia poate fi utilă pentru pacienții la care este suspectată vasculita necrozantă sistemică. Pot fi vizualizate anevrisme saculare, cel mai frecvent la nivelul vaselor renale sau hepatice, și, atunci când biopsia este dificil de efectuat, poate permite diagnosticarea arteritei. Ecografia abdomenului este utilă pentru investigarea tractului hepatobiliar, a rinichilor, a splinei și a pelvisului. Ecocardiografia poate fi de ajutor în evaluarea endocarditei bacteriene, a pericarditei, a endocarditei trombotice non-bacteriene și a mixoamelor atriale. În cazul acestor leziuni este preferată ecocardiografia transesofagiană.

Procedurile de scanare utilizând radionuclizi precum technețiu (Tc) 99m sulf coloid, galiu (Ga) 67 citrat sau indiu (In) 111 – leucocitele marcate pot fi utile în identificarea și/sau localizarea proceselor inflamatoare, precum aortita sau un abces. În cadrul unui studiu, scintigrafia cu Ga a oferit informații utile de diagnostic în aproape o treime dintre cazuri și s-a sugerat că această procedură, în situația în care niciun organ specific nu este suspectat ca fiind anormal, ar putea fi utilizată înaintea oricăror alte tehnici imagistice. Este posibil ca, în cazul FON, scanarea PET, care oferă rezultate mai rapide (ore, față de zile), să se dovedească și mai sensibilă și mai specifică decât scanarea cu Ga67. Scanarea osoasă cu Tc-99m trebuie efectuată pentru a identifica osteomielita sau metastazele osoase; scanarea cu Ga67 poate fi utilizată pentru a identifica sarcoidoza sau infecția cu *Pneumocystis* (Cap. 114) la nivelul plămânilor sau boala Crohn în abdomen. Scanarea globulelor albe (WBC) marcate cu In111 poate fi utilizată pentru localizarea abceselor. În cadrul acestor scanări, constatările fals-pozitive și fals-negative sunt comune. Scanarea PET utilizând fluorodeoxiglucoza F18 (FDG) pare a fi superioară altor forme de imagistică nucleară. FDG utilizată în scanarea PET se acumulează la nivelul tumorilor și a inflamațiilor și chiar s-a dovedit concentrarea fiabilă în zonele de vasculită. Prin urmare, în vederea stabilirii diagnosticului de FON, dacă este disponibilă, scanarea PET FDG ar trebui să fie selectată, în defavoarea scanării cu Ga67.

Dacă investigațiile menționate anterior nu sunt relevante și dacă febra este prelungită, pentru examinarea cazurilor de FON trebuie să fie luată în calcul efectuarea biopsiei hepatice și a măduvei osoase. Hepatita granulomatoasă a fost diagnosticată prin biopsie hepatică, chiar și atunci când enzimele hepatice s-au încadrat la valori normale și niciun alt indiciu diagnostic nu semnala prezența unei boli hepatice. Toate biopsiile trebuie cultivate pentru bacterii, micobacterii și fungi. De asemenea, în lipsa unor indicii privind interesarea măduvei osoase, biopsia acesteia (nu doar simpla aspirare) pentru histologie și culturi dă posibilitatea unei diagnosticări (chiar și) tardive în derularea examinărilor. Când este posibil, trebuie păstrată o secțiune a blocului de țesut pentru secțiuni sau colorații suplimentare. În cadrul unor centre de cercetare, tehnologia PCR face posibilă în unele cazuri identificarea și diferențierea ADN-ului micobacterian din țesuturile fixate, înglobate în parafină. Astfel, pe baza examinării țesuturilor patologice fixate pe termen lung poate fi uneori obținut un diagnostic retrospectiv. La un pacient cu vârsta peste 50 de ani (sau, ocazional, la un pacient mai tânăr), cu simptome și rezultate de laborator corespunzătoare, „biopsia oarbă" a uneia sau a ambelor artere temporale poate stabili diagnosticul de arterită. Evidențierea unei zone de sensibilitate sau cu pulsații diminuate ar trebui să ghideze selectarea locului pentru biopsie. În cazul în care ganglionii sunt măriți, biopsia acestora poate fi utilă, dar nodulii limfatici inghinali sunt adesea palpabili și rareori sunt relevanți pentru diagnostic.

Când toate celelalte procedee de diagnostic au eșuat, a fost efectuată laparotomia exploratorie, dar a fost în mare măsură înlocuită de tehnici imagistice și de biopsii ghidate. Pentru studiile de citologie peritoneală, ca o abordare minim invazivă, poate fi folosit lavajul peritoneal. Biopsia laparoscopică poate oferi o mai adecvată eșantionare ghidată a ganglionilor limfatici sau a ficatului, cu o morbiditate mai puțin invazivă.

FON nosocomială

(Vezi, de asemenea, Cap. 14) Considerațiile primare în diagnosticarea FON nosocomiale sunt date de susceptibilitatea de bază a pacientului, cuplată cu potențialele complicații ale spitalizării. Zona inițială a intervenției chirurgicale sau procedurale este locul în care trebuie inițiat examenul fizic și de laborator pentru abcese, hematoame sau corpuri străine infectate. Peste 50% dintre pacienții cu FON nosocomiale sunt infectați. Sunt suspectate atât liniile intravasculare, cât și flebita septică și protezele. În acest cadru, cea mai bună abordare este îndreptarea întregii atenții asupra locurilor în care pot fi izolate infecții oculte, precum sinusurile pacienților intubați sau un abces de prostată la un bărbat cu cateter urinar. Colita cu *Clostridium difficile* poate fi asociată cu febră și leucocitoză, înainte de debutul diareei. La aproximativ 25% din pacienții cu FON nosocomiale febra are o cauză neinfecțioasă. Printre aceste cauze se pot enumera colecistita acalculoasă, tromboflebita venoasă profundă și embolia pulmonară. Febra de origine medicamentoasă, reacțiile transfuzionale, reacția de sevraj la alcool/droguri, insuficiența suprarenală, tiroidita, pancreatita, guta și pseudoguta se numără printre cele mai frecvente cauze posibile de luat în considerare. La fel ca în FON clasice, reluarea cu atenție accentuată a examinării fizice, cuplată cu tehnici țintite de diagnostic, este imperativă. Este obligatorie efectuarea de culturi multiple din sânge, plăgi și fluide/secreții. Ritmul testelor de diagnostic este accelerat și pragul procedurilor – scanarea CT, ecografia, scanarea leucocitelor cu In111, studiile venoase neinvazive – este scăzut. Chiar și în aceste condiții, 20% din cazurile de FON nosocomiale pot trece nediagnosticate.

Ca măsuri de diagnostic, manevrele terapeutice trebuie să fie prompte și decisive, deoarece mulți pacienți sunt deja în stare critică. Trebuie să fie schimbate liniile IV (și cultivate), medicația, sistată timp de 72 de ore și, în cazul în care bacteriemia, fungemia sau persistența ridicată a încărcării virale sunt o amenințare, inițiată terapia empirică. În multe afecțiuni intraspitalicești, terapia cu antibiotice empirice pentru FON nosocomiale include acum vancomicina, pentru acoperirea *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, și piperacilină/tazobactam, ticarcilină/clavulanat, imipenem sau meropenem, pentru acoperirea cu spectru larg a bacteriilor gram-negative. Ghidurile practice care acoperă multe dintre aceste probleme au fost publicate în comun de Infectious Diseases Society of America (IDSA) și de American College of Critical Care Medicine și pot fi accesate pe site-ul IDSA (www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines).

FON neutropenică

(Vezi, de asemenea, Cap. 12) Pacienții cu neutropenie sunt predispuși la infecții bacteriene și fungice focale, la infecții bacteriemice, la infecții care interesează cateterele (incluzând tromboflebita septică), precum și la infecții perianale. Infecțiile cu *Candida* și *Aspergillus* sunt comune. În cadrul acestui grup, infecțiile cu virusul herpes simplex sau CMV sunt uneori cauze ale FON. Deși la acești pacienți durata bolii poate fi scurtă, consecințele infecției netratate pot fi catastrofale; 50-60% din pacienții febrili cu neutropenie sunt infectați și 20% sunt de tip bacteriemic. IDSA a publicat orientări extinse de practică ce acoperă acești pacienți neutropenici în stare critică (www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines). În cazul lor, mucozita severă, profilaxia cu chinolone, colonizarea cu *S. aureus* meticilino-rezistent, infecțiile legate în mod evident de cateter sau hipotensiunea arterială dictează utilizarea de antibiotice precum vancomicină plus ceftazidim, cefepim sau de carbapenem, cu sau fără un aminoglicozid, pentru a oferi o acoperire empirică față de sepsisul bacterian.

FON asociată infecției cu HIV

Infecția exclusivă cu HIV poate fi o cauză a febrei. Etiologia infecțioasă variază în funcție de gradul imunosupresiei și de regiunea geografică. Infecția determinată de *Mycobacterium avium* sau *M. intracellulare*, tuberculoză, toxoplasmoză, infecția cu CMV, infecția cu *Pneumocystis*, salmoneloza, criptococoza, histoplasmoza, strongiloidoza, limfomul non-Hodgkin și febra medicamentoasă (de o importanță deosebită), toate, sunt posibile cauze ale FON. Infecția micobacteriană poate fi diagnosticată prin culturi de sânge și prin biopsii hepatice, ale măduvei osoase și ale ganglionilor limfatici. Pentru a identifica ganglionii mediastinali măriți trebuie efectuată CT toracică. Analizele serologice pot dezvălui antigenul *Cryptococcus* și scanarea Ga67 poate ajuta la identificarea infecțiilor pulmonare cu *Pneumocystis*. FON are o etiologie infecțioasă în cazul a >80% dintre pacienții infectați cu HIV, dar febra medicamentoasă și limfomul rămân cauze importante. Tratamentul FON asociate infecției cu HIV depinde de mai mulți factori și este discutat în Cap. 93.

TRATAMENT Febra de origine necunoscută

Accentul se pune pe FON clasică. Alți factori de influență asupra FON – neutropenia, infecția cu HIV, un context nosocomial – afectează foarte mult ecuația riscului și dictează terapia bazată pe probabilitatea incidenței diferitelor cauze de febră și pe riscurile și beneficiile calculate ale unei abordări empirice. Vârsta și starea fizică a pacientului sunt factori de risc; drept urmare, pacientul fragil, în vârstă, trebuie să beneficieze de terapie empirică mai devreme decât tânărul viguros.

Accentul pus pe pacienții cu FON clasică este evidențiat prin continua observare și examinare, cu evitarea terapiei empirice șoc. Terapia cu antibiotice (chiar și pentru tuberculoză) poate modifica în mod irevocabil posibilitatea de a obține culturi ale bacteriilor cu dezvoltare dificilă sau ale micobacteriilor și conturează deznodământul final. Cu toate acestea, de exemplu, instabilitatea semnelor vitale sau neutropenia sunt indicații pentru instituirea terapiei empirice cu o fluorochinolonă plus piperacilină sau a schemei de tratament menționate anterior (vezi „FON nosocomială", abordată mai devreme în capitol). Ciroza, asplenia, afecțiunile care modifică terapia biologică, utilizarea intercurentă a medicației imunosupresoare, călătoriile exotice sau expunerea la condițiile de mediu (de exemplu, peșteri), toți acești factori pot înclina balanța spre adoptarea urgentă a terapiei antiinfecțioase empirice. În cazul în care TST este pozitiv sau dacă pacientul prezintă hepatită granulomatoasă sau alte boli granulomatoase cu anergie (și pare puțin probabil să fie incriminată sarcoidoza), atunci trebuie efectuat un studiu terapeutic pentru tuberculoză, cu un tratament care este de obicei administrat până la șase săptămâni. Lipsa unui răspuns favorabil legat de febră în toată această perioadă sugerează un diagnostic alternativ.

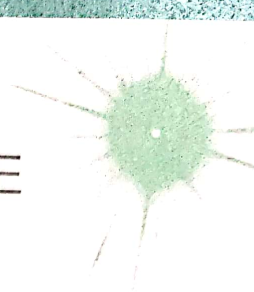
Răspunsul febrei reumatice și al bolii Still la aspirină și la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate fi exploziv. Efectele glucocorticoizilor asupra arteritei temporale, a polimialgiei reumatice și a hepatitei granulomatoase sunt la fel de evidente. Colchicina este extrem de eficientă în prevenirea atacurilor de febră familială mediteraneană, dar efectul este neînsemnat odată ce un atac este în curs de desfășurare. Capacitatea glucocorticoizilor și a AINS de a masca febra, permițând în paralel răspândirea infecției, dictează ca utilizarea lor să fie evitată, cu excepția cazului în care infecția este în mare parte exclusă și cu excepția situației în care boala inflamatoare este probabilă și debilitantă sau implică un risc crescut.

Atunci când, după o examinare prelungită (>6 luni), nu este identificată nicio sursă de bază a FON, prognosticul este în general bun, cu toate că febra poate fi supărătoare pentru pacient. În astfel de circumstanțe, simptomele debilitante sunt tratate cu AINS, iar în ultimă instanță sunt utilizați glucocorticoizii. Inițierea terapiei empirice nu marchează sfârșitul procesului de diagnosticare; mai degrabă, angajează medicul la o persistentă reinterpretare atentă și evaluare. Răbdarea, compasiunea, echilibrul, vigilența și flexibilitatea raționamentului sunt atribute indispensabile clinicianului în abordarea cu succes a FON.

MULȚUMIRI

Dr. Sheldon M. Wolff, acum decedat, a fost unul dintre autorii unei versiuni anterioare a acestui capitol. Acest capitol îi este dedicat. Contribuțiile substanțiale ale dr. Charles A. Dinarello la acest capitol publicat în edițiile anterioare ale Harrison's Principles of Internal Medicine *sunt primite cu recunoștință.*

CAPITOLUL 11



ATLAS DE ERUPȚII CUTANATE ASOCIATE CU FEBRĂ

Kenneth M. Kaye ■ Elaine T. Kaye

Datorită faptului că există un diagnostic diferențial foarte larg, prezentarea unui pacient cu febră și erupții cutanate reprezintă adesea o provocare dificil de diagnosticat, chiar si pentru cei mai isteți și experimentați clinicieni. Eliminarea rapidă a diagnosticelor diferențiale prin prompta recunoaștere a principalelor caracteristici ale unei erupții cutanate poate rezulta în terapii benefice și chiar salvatoare de viață. Acest atlas prezintă imagini de calitate înaltă a unei varietăți de erupții cutanate, ce au o etiologie infecțioasă și care sunt adesea asociate cu febra.

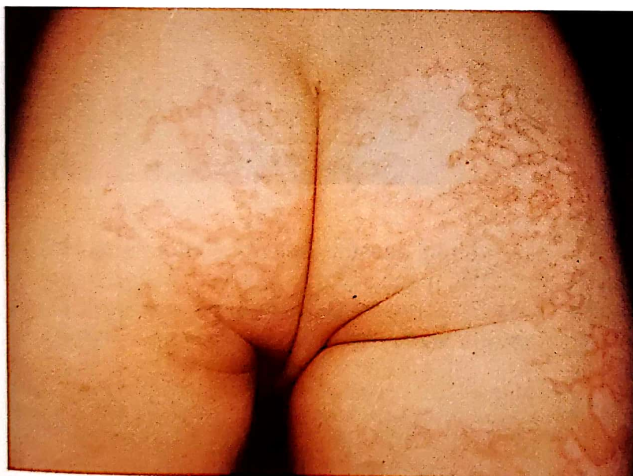


FIGURA 11-1
Erupții cutanate reticulare dantelate în cadrul unui **eritem infecțios** (a cincea boală) cauzat de parvovirusul B19.



FIGURA 11-2
Petele Koplik, care se manifestă sub formă de leziuni albe sau cenușii, cu un halou eritematos pe mucoasa bucală, apar de obicei în primele două zile de la declanșarea simptomelor de rujeolă și se pot suprapune, pentru scurt timp, cu exantemul pojarului. Prezența haloului eritematos diferențiază petele Koplik de petele Fordyce (glande sebacee ectopice), care apar în cavitatea bucală a persoanelor sănătoase. (*Sursă: Centers for Disease Control and Prevention.*)



FIGURA 11-3
În **rujeolă**, leziunile eritematoase discrete devin confluente pe față și pe gât, cu 2-3 zile înainte ca erupția cutanată să se extindă în jos, spre trunchi și brațe, zone în care leziunile rămân discrete. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 5-a, New York, McGraw-Hill, 2005, p 788.*)



FIGURA 11-4
În **rubeolă**, exantemul eritematos se extinde de la linia părului în jos și se remite în același sens în care se răspândește. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-5
Exanthema subitum (exantemul subit – roseola) apare cel mai frecvent la copiii mici. Un exantem maculo-papular difuz succede rezoluției febrei. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-6
Pe trunchiul și brațul acestui pacient cu **infecție cu HIV primară** sunt vizibile macule și papule eritematoase. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 5-a, New York, McGraw-Hill, 2005.*)



FIGURA 11-7
Această **erupție exantematoasă indusă de medicamente** constă din macule și papule eritematoase viu colorate, dintre care unele sunt confluente, distribuite simetric pe trunchi și extremități. Erupția a fost cauzată de ampicilină. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson. Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 5-a, New York, McGraw-Hill, 2005.*)



FIGURA 11-8
Erythema migrans (eritemul migrator) reprezintă manifestarea cutanată precoce a bolii Lyme și este caracterizată prin zone inelare eritematoase, însoțite frecvent de o papulă eritematoasă centrală la locul de inoculare al căpușei. (*Prin amabilitatea Yale Resident's Slide Collection, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-9
Petele trandafirii sunt evidente ca macule eritematoase pe trunchiul acestui pacient cu **febră tifoidă**. (*Sursă: Centers for Disease Control and Prevention.*)



FIGURA 11-10
Lupus eritematos sistemic cu eritem malar proeminent, solzos. De asemenea, este comună implicarea altor zone expuse la soare.



FIGURA 11-11
Lupus eritematos acut la nivelul zonei superioare a toracelui, cu elemente eritematoase viu colorate și papule și plăci ușor edematoase, coalescente. (*Prin amabilitatea dr. Robert Swerlick, cu permisiunea.*)

FIGURA 11-12
Lupus eritematos discoid. Plăcile de culoare violet, hiperpigmentate, atrofice, adeseori cu indicii de obturare foliculară (ceea ce poate duce la formarea de cicatrice), sunt caracteristice acestei forme cutanate de lupus. (*Prin amabilitatea dr. Marilynne McKay, cu permisiunea*.)

FIGURA 11-14
Impetigo reprezintă o infecție superficială determinată de streptococi grup A sau de *Staphylococcus aureus*, constând din cruste de culoarea mierii și eroziuni eritematoase care secretă lichid. Ocazional, pot fi observate leziunile buloase. (*Prin amabilitatea dr. Maria Spraker, cu permisiunea*.)

FIGURA 11-13
Erupțiile cutanate din **boala Still** prezintă, în mod tipic, papule efemere, eritematoase, situate pe trunchi și în regiunile proximale ale extremităților, care apar odată cu creșterea febrei. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea*.)

FIGURA 11-15
Erizipelul este o infecție streptococică grup A care afectează dermul superficial și este format din plăci bine delimitate, eritematoase, edematoase, calde.



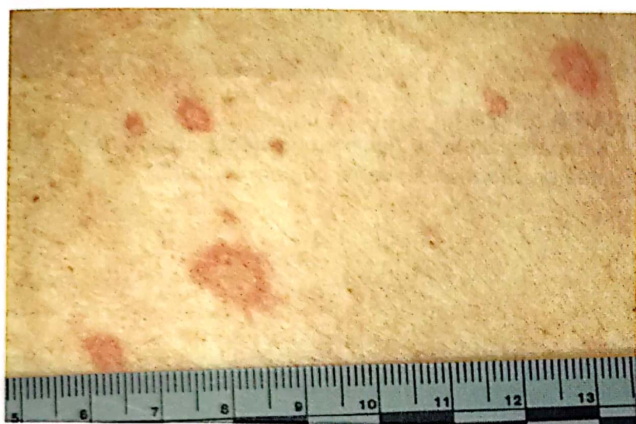


FIGURA 11-16
Sus: leziuni peteșiale caracteristice **febrei pătate a Munților Stâncoși,** situate pe partea inferioară a picioarelor și pe tălpile unui pacient tânăr, care nu prezintă alte acuze. *Jos*: imagine de detaliu a leziunilor aceluiași pacient. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-17
Sifilis primar cu șancru ferm, nedureros.



FIGURA 11-18
Sifilis secundar, în care este evidențiată erupția tronculară papulo-scuamoasă.



FIGURA 11-19
Sifilisul secundar afectează de obicei palmele și tălpile, cu papule elevate, ferme, de culoare roșie-brună.





FIGURA 11-20
Condiloma lata sunt plăci umede, situate la nivelul pliurilor, cu aspect verucos, caracteristice sifilisului secundar.



FIGURA 11-22
Leziuni peteșiale la un pacient cu **rujeolă atipică**. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-21
Pete mucoase pe limba unui pacient cu **sifilis secundar**. (*Prin amabilitatea lui Ron Roddy, cu permisiunea.*)

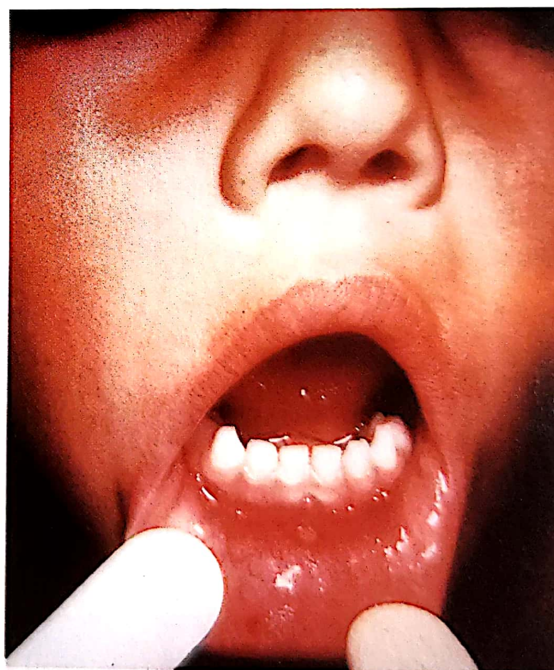


FIGURA 11-23
Veziculele sensibile și eroziuni în gura unui pacient cu boala mână-picior-gură. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-24
Embolie septică cu hemoragie și infarct în contextul unei **endocardite acute** cu *Staphylococcus aureus*. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-25
Eritemul polimorf este caracterizat prin mai multe plăci eritematoase, cu o morfologie asemănătoare unei ținte sau unui iris și, de obicei, reprezintă o reacție de hipersensibilitate la medicamente sau infecții (în special la virusul herpes simplex). (*Prin amabilitatea Yale Resident's Slide Collection, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-26
Exantem în scarlatină. Eritemul fin, punctiform, a devenit confluent (scarlatiniform); accentuarea eritemului liniar la nivelul faldurilor corpului (liniile Pastia) este vizualizată în această imagine. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ediția a 6-a, New York, McGraw-Hill, 2009.*)



FIGURA 11-27
Eritemul care se transformă în bășici, rezultând descuamarea întregului strat al epidermei apare în **necroliza epidermică toxică**. Această reacție este cauzată de o sulfonamidă. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ediția a 5-a, New York, McGraw-Hill, 2005.*)



FIGURA 11-28
Eritemul difuz cu descuamare este prezent la acest pacient cu psoriazis și cu **sindromul eritrodermiei exfoliative.** *(Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 6-a, New York, McGraw-Hill, 2009.)*



FIGURA 11-30
Fisurarea buzelor și exantemul eritematos sunt evidente la acest pacient cu **boala Kawasaki.** *(Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.)*



FIGURA 11-29
Acest copil cu **sindromul pielii opărite de origine stafilococică** ilustrează descuamarea generalizată. *(Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 6-a, New York, McGraw-Hill, 2009.)*

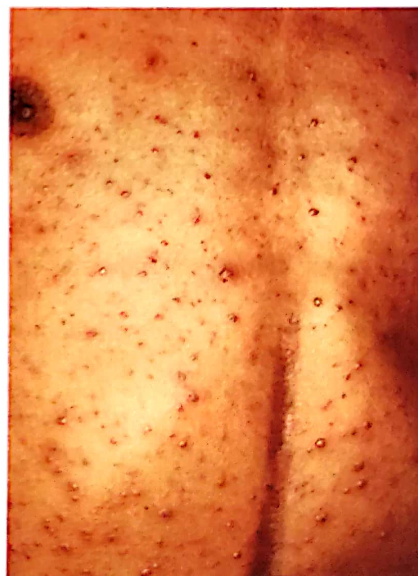


FIGURA 11-31
Numeroase leziuni caracteristice **varicelei** în diferite stadii de evoluție: vezicule, situate pe o bază eritematoasă, vezicule ombilicate și leziuni crustoase. *(Prin amabilitatea R. Hartman, cu permisiunea.)*



FIGURA 11-32
Detaliu asupra leziunilor din **zona zoster diseminată**. De observat leziunile în diferite stadii de evoluție, incluzând pustule și cruste. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-33
La acest pacient infectat cu HIV, se pot vizualiza leziunile din **herpes zoster** ca vezicule hemoragice și pustule situate pe o bază eritematoasă, grupate, respectând distribuția dermatomului.







FIGURA 11-34
Sus: escara de la locul mușcăturii acarianului la un pacient cu **rickettsioză variceloasă**. *Mijloc*: leziuni papulo-veziculare pe trunchiul aceluiași pacient. *Jos*: detaliu asupra leziunii aceluiași pacient. (*Retipărită după A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002*)



FIGURA 11-35
Ectima gangrenoasă la un pacient cu neutropenie și bacteriemie cu *Pseudomonas aeruginosa*.



FIGURA 11-36
Urticaria prezintă papule și plăci caracteristic discrete și confluente, eritematoase și edematoase.

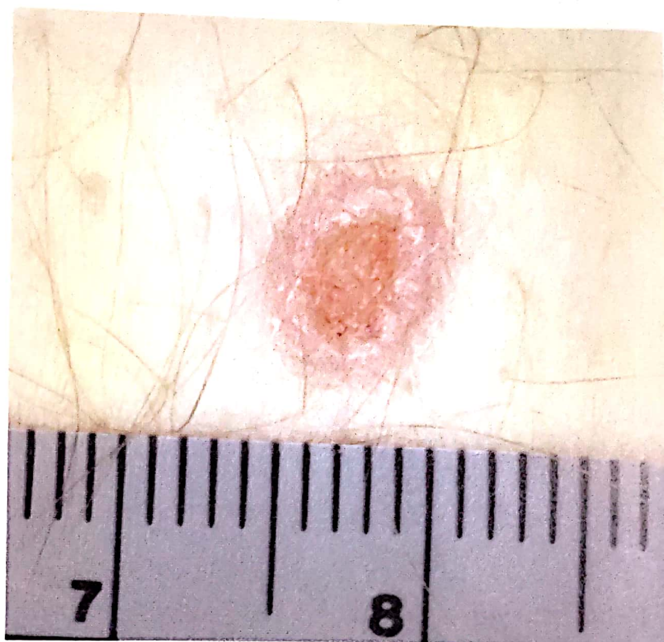


FIGURA 11-37
Infecție criptococică diseminată. Un primitor al unui transplant hepatic a dezvoltat șase leziuni cutanate, similare cu cea din imagine. Biopsia și testarea antigenului seric au demonstrat prezența *Cryptococcus*. Caracteristicile importante ale leziunilor includ papule cu aspect cărnos, benign, cu ombilicare centrală, asemănătoare cu molluscum contagiosum. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea*.)

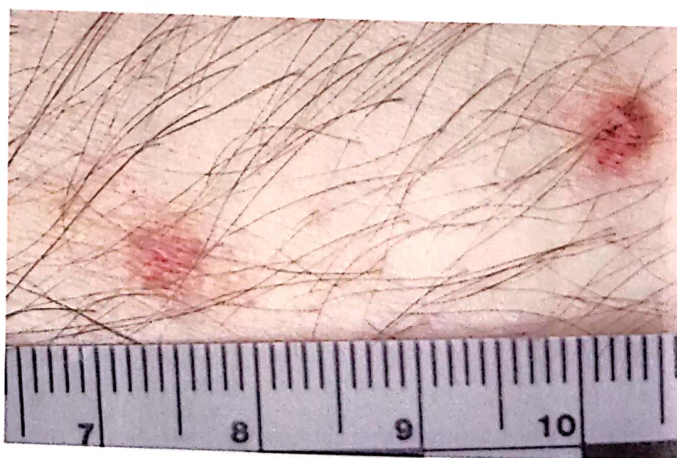


FIGURA 11-38
Candidoză diseminată. Leziuni nodulare sensibile, eritematoase, dezvoltate la un pacient cu neutropenie și leucemie, căruia i s-a administrat chimioterapie de inducție. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea*.)



FIGURA 11-39
Infecție diseminată cu *Aspergillus*. Acest pacient cu neutropenie, supus unui transplant de celule stem hematopoietice, a dezvoltat multiple leziuni necrotice. Leziunea din fotografie este situată pe fața internă a coapsei și are câțiva centimetri în diametru. Biopsia a demonstrat că zona de infarct a fost cauzată de *Aspergillus fumigatus*. (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-40
Eritemul nodos este o paniculită caracterizată prin noduli și plăci sensibile, profunde, aflate, de obicei, la nivelul extremităților inferioare. (*Prin amabilitatea dr. Robert Swerlick, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-41
Sindromul Sweet: placă eritematoasă indurată, cu margine pseudo-veziculară. (*Prin amabilitatea dr. Robert Swerlick, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-42
Meningococemie fulminantă, cu suprafețe purpurice extinse, neregulate. (*Prin amabilitatea dr. Stephen E. Gellis, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-43
Pe piciorul acestui pacient cu **meningococemie cronică** sunt observate leziunile papulare eritematoase.



FIGURA 11-45
La acest pacient cu **vasculită cutanată a vaselor mici**, la nivelul gambelor, se pot palpa papulele purpurice. (*Prin amabilitatea dr. Robert Swerlick, cu permisiunea.*)

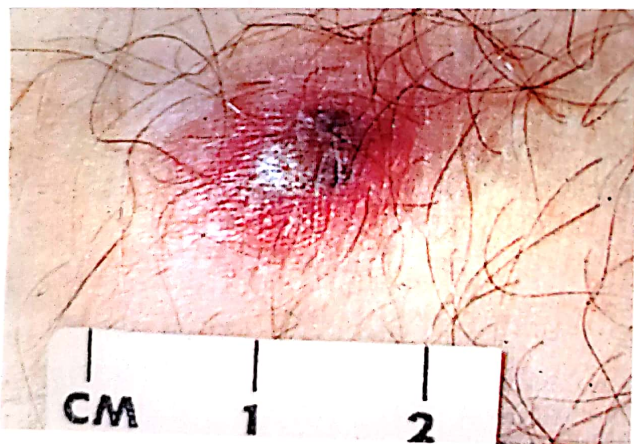


FIGURA 11-44
Gonococcemia diseminată a pielii se manifestă sub formă de papule hemoragice și pustule cu zone centrale purpurice, într-o distribuție centrifugală. (*Prin amabilitatea dr. Daniel M. Musher, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-46
Degetul mare al unui pacient cu un ulcer necrotic cauzat de **tularemie**. (*Sursa: Centers for Disease Control and Prevention.*)

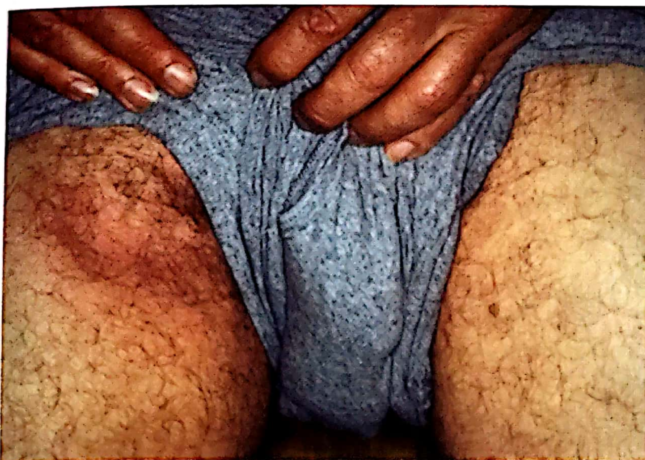


FIGURA 11-47
Bărbat în vârstă de 50 de ani, care a dezvoltat febră ridicată și limfadenopatie inghinală masivă după vindecarea unui ulcer de mici dimensiuni, de la nivelul piciorului. A fost diagnosticat cu **tularemie.** (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiunea.*)



FIGURA 11-48
Șancru tripanosomal dureros format la locul mușcăturii muștei țețe, pe fața dorsală a piciorului. Prin aspirația ulcerului s-a stabilit diagnosticul de infecție cu *Trypanosoma brucei*. (*Prin amabilitatea dr. Edward T. Ryan. N Engl J Med 346: 2069, 2002; cu permisiunea.*)

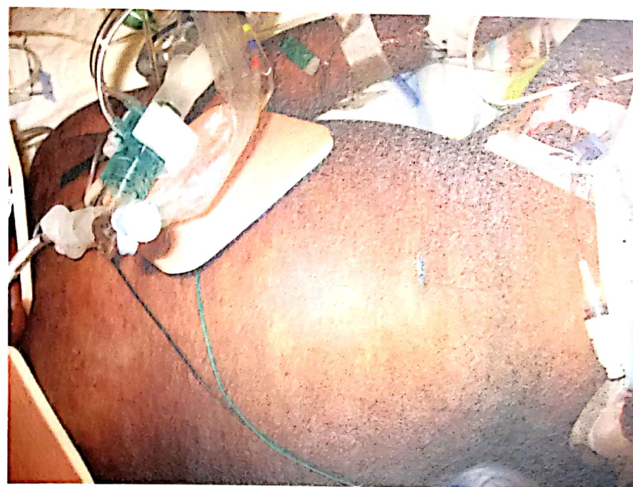


FIGURA 11-49
Sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente (DIHS/DRESS): acest pacient a dezvoltat o erupție progresivă cu descuamare precoce, după administrarea de fenobarbital. De asemenea, s-au asociat limfadenopatia și hepatomegalia. (*Prin amabilitatea dr. Peter Lio, cu permisiunea.*)

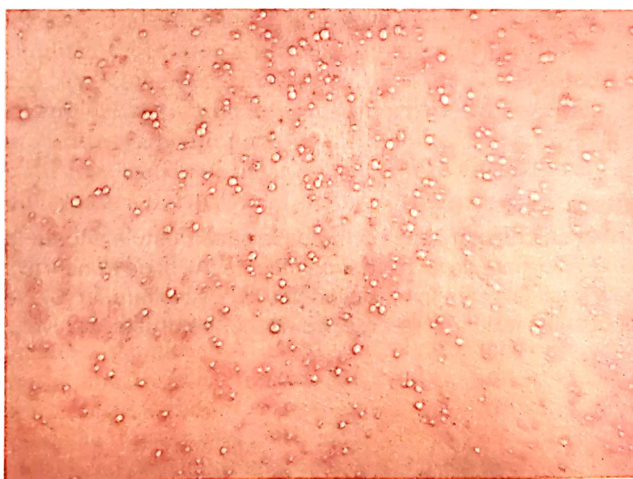
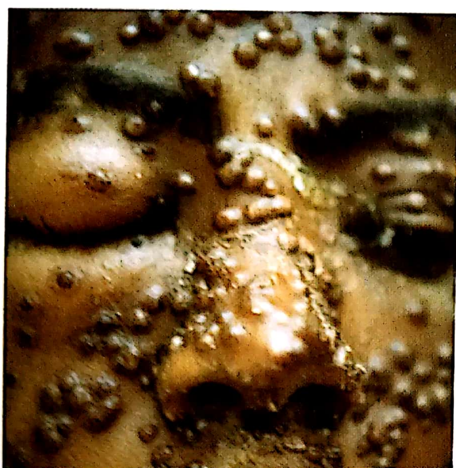
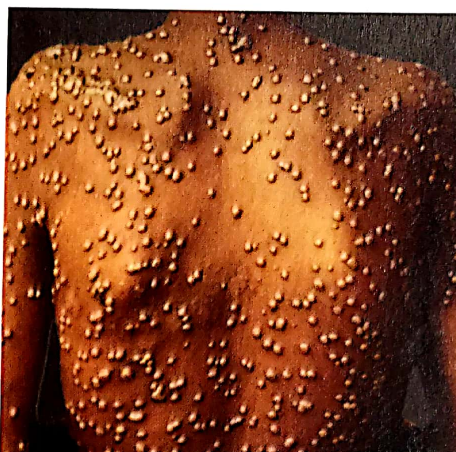


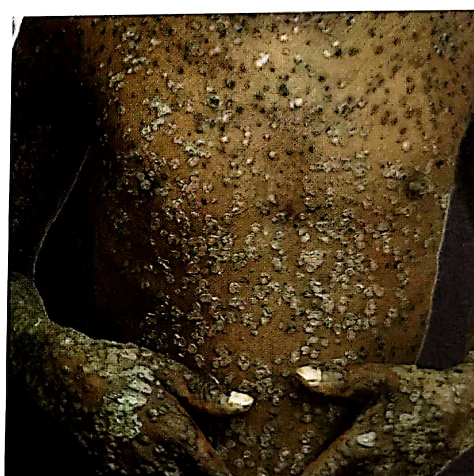
FIGURA 11-50
La acest pacient cu **pustuloză eruptivă generalizată acută (AGEP)** se pot observa numeroase pustule nefoliculare, de mici dimensiuni, pe un fond de eritem. Erupția cutanată s-a declanșat inițial la nivelul pliurilor corpului și a progresat, acoperind trunchiul și fața. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 6-a, New York, McGraw-Hill, 2009, p. 561.*)



A



B

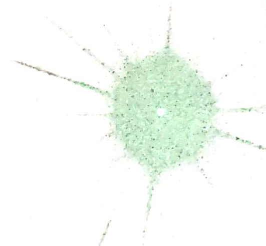


C

FIGURA 11-51
Variola se caracterizează prin numeroase pustule situate la nivelul feței, care devin ulterior confluente (**A**), și pe trunchi (**B**). Toate pustulele sunt în același stadiu de dezvoltare. În (**C**), se pot observa leziuni vindecate, cu aspect de cruste, la nivelul trunchiului, al brațelor și al palmelor. (*Retipărită după K Wolff, RA Johnson: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 6-a, New York, McGraw-Hill, 2009, p. 780.*)

CAPITOLUL 12

INFECȚIILE PACIENȚILOR CU BOLI NEOPLAZICE



Robert Finberg

Infecțiile sunt o cauză frecventă de deces și o cauză și mai frecventă de morbiditate a pacienților cu o mare varietate de neoplasme. Examinările din cadrul autopsiilor arată că cele mai multe decese în contextul leucemiei acute și jumătate dintre decesele cazurilor de limfom sunt cauzate, în mod direct, de infecții. De asemenea, odată cu intensificarea curelor de chimioterapie, pacienții cu tumori solide sunt mai predispuși la deces ca urmare a infecțiilor. Din fericire, progresul abordărilor legate de prevenirea și tratamentul complicațiilor infecțioase din cancer a scăzut ratele de mortalitate asociate cu infecția și, probabil, va continua să facă acest lucru. Această realizare a rezultat în urma a trei etape majore:

1. Conceptul de antibiotice „timpurii empirice“ a redus ratele de mortalitate în rândul pacienților cu leucemie și bacteriemie de la 84%, în 1965, la 44%, în 1972. Această îmbunătățire dramatică este atribuită intervenției urgente cu tratament antimicrobian adecvat.
2. Terapia antifungică „empirică“ a redus incidența infecțiilor fungice diseminate; în condițiile studiilor, ratele mortalității variază acum de la 7% la 21%. Un agent antifungic este administrat – pe baza unei infecții fungice susceptibile – pacienților neutropenici care, după 4-7 zile de tratament cu antibiotice, rămân febrili, dar nu au culturi pozitive. În cadrul unui studiu, rata de supraviețuire de șapte zile a fost de circa 85% la pacienții care au prezentat febră și neutropenie, ca urmare a chimioterapiei antineoplazice și care au necesitat terapie antifungică.
3. Utilizarea antibioticelor la pacienții neutropenici afebrili, ca profilaxie cu spectru larg împotriva infecțiilor, pe lângă alte efecte, a scăzut atât mortalitatea, cât și morbiditatea. Abordarea actuală a tratamentului pacienților sever neutropenici (de exemplu, cei care au primit doze mari de chimioterapie pentru leucemie sau limfoame de grad înalt) se bazează pe terapia inițială profilactică, administrată la debutul neutropeniei, pe terapia antibacteriană „empirică“ ulterioară, direcționată asupra microorganismelor a căror implicare, în lumina descoperirilor fizice (de cele mai multe ori, febra izolată), este probabilă și, în final, pe terapia antifungică „empirică“, bazată pe probabilitatea cunoscută conform căreia, după 4-7 zile de tratament antibacterian cu spectru larg, infecțiile fungice devin o problemă serioasă.

Predispoziția fizică la infecție a pacienților cu cancer **(tabelul 12-1)** poate fi rezultatul producerii unei breșe la nivelul pielii, din cauza procesului neoplazic. De exemplu, un carcinom cu celule scuamoase poate provoca invazia locală a epidermului, fapt care permite accesul bacteriilor la țesutul subcutanat și creează condiții de dezvoltare a celulitei. Obturarea artificială a unui orificiu natural, anterior accesibil, poate predispune, de asemenea, la infecții; de exemplu, obstrucționarea unui ureter, ca urmare a prezenței unei tumori, poate provoca infecții ale tractului urinar, iar obstrucția canalului biliar poate provoca colangită. O parte din apărarea normală a gazdei împotriva infecțiilor depinde de golirea continuă a unor viscere; fără evacuare, cele câteva bacterii prezente, ca urmare a bacteriemiei sau a tranzitului local, se pot multiplica și pot provoca boli.

O problemă similară poate afecta pacienții a căror integritate a ganglionilor limfatici a fost afectată de o intervenție chirurgicală radicală, în special pe cei cărora li s-au practicat disecții complete ganglionare. O problemă clinică frecventă după mastectomia totală este dezvoltarea celulitei (de obicei, cauzată de streptococi sau stafilococi), din cauza limfedemului și/sau a drenajului limfatic inadecvat. În cele mai multe circumstanțe, această problemă poate fi abordată prin măsuri locale menite să prevină acumularea de lichid și afectarea pielii, dar, în cazurile refractare, este necesară profilaxia cu antibiotice.

O problemă comună, care pune în pericol viața multor pacienți cu neoplasme, este pierderea capacității celulelor reticuloendoteliale de a reține microorganismele după splenectomie, care poate fi efectuată ca parte a managementului leucemiei cu celule păroase, a leucemiei limfocitare cronice (LLC), a leucemiei mielocitare cronice (LMC) și a bolii Hodgkin. Chiar și după terapia curativă pentru boala de bază, lipsa splinei predispune astfel pacienții la infecții rapid fatale. Pierderea splinei prin traumatisme predispune gazda normală în mod similar la infecții ample, pe tot parcursul vieții. Pacientul splenectomizat ar trebui să fie informat cu privire la riscurile de infectare cu anumite microorganisme, precum protozoarul *Babesia* (cap. 120) și *Capnocytophaga*

TABELUL 12-1

ÎNTRERUPEREA BARIERELOR NORMALE, CARE POATE PREDISPUNE PACIENȚII CU NEOPLASME LA INFECȚII

TIPUL DE APĂRARE	LEZIUNI SPECIFICE	CELULE IMPLICATE	MICROORGANISME	CANCER ASOCIAT	BOALA
Barieră fizică	Întreruperea continuității pielii	Celulele epiteliale ale pielii	Stafilococi, streptococi	La nivelul capului și al gâtului, carcinomul cu celule scuamoase	Celulită, infecție extinsă a pielii
Drenajul colecțiilor fluide	Ocluzia orificiilor ureterale, a ductului biliar, a colonului	Celulele epiteliale luminale	Bacili gram-negativi	Renal, ovarian, al arborelui biliar, afectare metastatică a numeroase forme de cancer	Bacteriemie masivă, rapidă; infecția tractului urinar
Acțiunea ganglionilor limfatici	Disecție ganglionară	Ganglionii limfatici	Stafilococi, streptococi	Chirurgia cancerului mamar	Celulită
Eliminarea microorganismelor de splină	Splenectomie	Celulele reticuloendoteliale splenice	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Boala Hodgkin, leucemia, purpura trombocitopenică idiopatică	Sepsis invaziv, rapid
Fagocitoză	Lipsa granulocitelor	Granulocite (neutrofile)	Stafilococi, streptococi, microorganisme enterice, fungi	Leucemiile mielocitare acute și limfocitare acute cu celule păroase	Bacteriemie
Imunitate umorală	Lipsa anticorpilor	Celulele B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia limfocitară cronică, mielomul multiplu	Infecții cu microorganisme încapsulate, sinuzită, pneumonie
Imunitate celulară	Lipsa celulelor T	Celulele T și macrofagele	*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, virusul herpetic, fungi, alți paraziți intracelulari	Boala Hodgkin, leucemia, limfomul cu celule T	Infecții cu bacterii intracelulare, fungi, paraziți

canimorsus, o bacterie prezentă în gura animalelor (cap. 35 și 51). Din moment ce bacteriile încapsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*) sunt microorganismele cel mai frecvent asociate cu sepsisul postsplenectomie, persoanele cu acest tip de intervenție ar trebui sa fie vaccinate (și revaccinate; **tabelul 12-2** și cap. 4.) împotriva polizaharidelor capsulare ale acestor microorganisme. Numeroși clinicieni recomandă administrarea pacienților splenectomizați a unei rezerve reduse de antibiotice eficiente împotriva *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* și *H. influenzae*, pentru a preveni instalarea unui sepsis rapid, fulminant, în cazul în care aceștia nu se pot prezenta pentru îngrijiri medicale imediat după debutul febrei sau al altor semne sau simptome de infecție bacteriană. Opțiunea rezonabilă pentru acest scop o reprezintă câteva comprimate de amoxicilină/acid clavulanic.

Nivelul suspiciunii de infecție cu anumite microorganisme ar trebui să depindă de tipul de cancer diagnosticat **(tabelul 12-3)**. Diagnosticul de mielom multiplu sau LLC trebuie să alerteze clinicianul asupra posibilității unei stări de hipogamaglobulinemie. În timp ce terapia de substituție cu imunoglobuline poate fi eficientă, în cele mai multe cazuri, antibioticele profilactice sunt o metodă mai convenabilă și mai ieftină, eliminând infecțiile bacteriene la pacienții cu LLC și cu hipogamaglobulinemie. Pacienții cu leucemie limfocitară acută (LLA), pacienții cu limfom non-Hodgkin și toți pacienții cu neoplasme tratați cu glucocorticoizi în doză mare (sau cure de chimioterapie care conțin glucocorticoizi) trebuie să primească profilaxie cu antibiotice pentru infecția cu *Pneumocystis* **(tabelul 12-3)**, pe toată durata chimioterapiei. Pe lângă susceptibilitatea determinată de expunerea la anumite microorganisme infecțioase, pacienții cu cancer sunt predispuși la a manifesta infecțiile într-o manieră caracteristică. De exemplu, febra, în general un semn al infecției gazdelor normale, continuă să fie un indicator demn de încredere al pacienților neutropenici. În contrast, pacienții care primesc glucocorticoizi și agenți care afectează funcția celulelor T și secreția de citokine, în absența febrei, pot prezenta infecții grave. În mod similar, pacienții neutropenici se prezintă, de obicei, cu celulită fără purulență și cu pneumonie fără spută sau chiar fără elemente radiologice caracteristice (vezi în continuare).

Utilizarea anticorpilor monoclonali care vizează celulele B și T, precum și a medicamentelor care interferează

TABELUL 12-2

VACCINAREA PACIENȚILOR CU NEOPLASME CĂRORA LI SE ADMINISTREAZĂ TRATAMENT CHIMIOTERAPIC[a]

	UTILIZARE ÎN CAZUL PACIENȚILOR INDICAȚI		
VACCIN	**CHIMIOTERAPIE INTENSIVĂ**	**BOALA HODGKIN**	**TRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPOETICE**
Difterie – tetanos[b]	Seria inițială și, după necesitate, doze suplimentare	Nicio recomandare specială	Trei doze la interval de 6-12 luni după efectuarea transplantului
Poliomelită[c]	De completat seria inițială și doze suplimentare	Fără recomandări speciale	Se administrează trei doze la interval de 6-12 luni după efectuarea transplantului
Haemophilus influenzae tip b conjugat	Seria inițială și, pentru copii, doze suplimentare	Imunizare înainte de efectuarea tratamentului și doză suplimentară după 3 luni	Se administrează trei doze la interval de 6-12 luni după efectuarea transplantului
Virusul papiloma uman	Trei doze pentru fete și femei cu vârsta până în 26 de ani	Trei doze pentru fete și femei cu vârsta până în 26 de ani	Trei doze pentru fete și femei cu vârsta până în 26 de ani
Hepatita A	Conform recomandărilor pentru gazdele sănătoase, în raport cu ocupația și cu stilul de viață	Conform recomandărilor pentru gazdele sănătoase, în raport cu ocupația și cu stilul de viață	Conform recomandărilor pentru gazdele sănătoase, în raport cu ocupația și cu stilul de viață
Hepatita B	Conform recomandărilor pentru gazdele sănătoase	Conform recomandărilor pentru gazdele sănătoase, în raport cu ocupația și cu stilul de viață	Se administrează 3 doze la interval de 6-12 luni după efectuarea transplantului
Pneumococic polizaharidic 23-valent[d]	La fiecare 5 ani	Imunizare înainte de efectuarea tratamentului și doză suplimentară după 3 luni	Se administrează 1 sau 2 doze la interval de 6-12 luni după efectuarea transplantului
Vaccin[e] meningococic 4-valent	Va fi administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în regiuni endemice, incluzând studenții cazați în cămine	Va fi administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în regiuni endemice, incluzând studenții cazați în cămine	Va fi administrat pacienților splenectomizați și celor care trăiesc în regiuni endemice, incluzând studenții cazați în cămine
Antigripal	Imunizare sezonieră	Imunizare sezonieră	Imunizare sezonieră
Rujeolă/oreion/rubeolă	Contraindicat	Contraindicat pe durata chimioterapiei	După 24 de luni, pacienților fără boală grefă-contra-gazdă
Virusul[f] varicelo-zosterian	Contraindicat[g]	Contraindicat	Contraindicat

[a] Ultimele recomandări ale Advisory Committee on immunization Practices și ale CDC pot fi găsite pe http://www.cdc.gov/vaccines.
[b] În prezent, pentru adulți, este recomandată combinația Td (diftero-tetanic). În trecut, vaccinurile antipertussis nu au fost recomandate persoanelor > 6 ani. Cu toate acestea, datele recente indică faptul că DTPa (diftero-tetano-pertussis acelular) este atât un produsul sigur, cât și eficace pentru adulți. În momentul de față, pentru adulți, se recomandă o singură doză suplimentară.
[c] Vaccinul cu virus viu este contraindicat; se va utiliza un vaccin inactivat.
[d] În prezent, vaccinul pneumococic conjugat care include șapte serotipuri este recomandat numai copiilor.
[e] Vaccinul meningococic conjugat (MCV4) este recomandat adulților cu vârsta sub 55 de ani și vaccinul meningococic polizaharidic (MPSV4) se administrează celor cu vârsta peste 56 de ani.
[f] Include atât vaccinul împotriva varicelei, pentru copii, cât și vaccinul împotriva zoster, pentru adulți.
[g] Contactați producătorul pentru mai multe informații privind utilizarea la copiii cu leucemie limfocitară acută.

cu episoadele de transducție a semnalului limfocitelor, este asociată cu reactivarea infecțiilor latente. Utilizarea rituximab, anticorpul anti-CD20 (o proteină de suprafață a celulelor B), este asociată cu dezvoltarea reactivării tuberculozei, precum și a hepatitei B, a infecției cu virusul citomegalic (CMV) și a altor infecții latente. La fel ca beneficiarii transplantului de organe (cap. 13), pacienții cu testele derivatelor proteice purificate pozitive și cu infecție virală de bază trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru riscul reactivării bolii.

SINDROAMELE SISTEMICE SPECIFICE

SINDROAME CUTANATE SPECIFICE

Leziunile cutanate sunt frecvente la pacienții cu cancer și apariția acestor leziuni poate permite diagnosticul infecției bacteriene sau fungice sistemice. În timp ce celulita cauzată de microorganismele pielii, precum *Streptococcus* sau *Staphylococcus*, este comună, pacienții neutropenici – respectiv, cei cu < 500 de leucocite polimorfonucleare funcționale

TABELUL 12-3

INFECȚIILE ASOCIATE CU TIPURI DE CANCER SPECIFICE

TIP DE CANCER	MODIFICAREA IMUNOLOGICĂ DE BAZĂ	MICROORGANISMELE CARE DETERMINĂ INFECȚIA
Mielomul multiplu	Hipogamaglobulinemie	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia limfocitară cronică	Hipogamaglobulinemie	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemia mielocitară sau limfocitică acută	Granulocitopenie, leziuni ale pielii și ale mucoaselor	Bacterii extracelulare gram-pozitive și gram-negative, fungi
Boala Hodgkin	Funcționare anormală a celulelor T	Patogeni intracelulari (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*)
Limfomul non-Hodgkin și leucemia limfocitară acută	Chimioterapie care include glucocorticoizi, disfuncția celulelor T și B	*Pneumocystis*
Tumorile de colon și rectale	Anomalii locale[a]	*Streptococcus bovis* (bacteriemie)
Leucemia cu celule păroase	Funcționare anormală a celulelor T	Patogeni intracelulari (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*)

[a] Motivul acestei asocieri nu este bine definit.

(PMN)/μL – și pacienții cu drenaj sanguin sau limfatic alterat pot dezvolta infecții cu microorganisme insolite. La pacienții imunocompromiși, macule sau papule aparent inofensive pot fi primul semn de sepsis bacterian sau fungic (**fig. 12-1**). În cazul unei gazde neutropenice, o maculă progresează rapid în *ecthyma gangrenosum* (fig. 11-35), o leziune, de obicei, nedureroasă, rotundă, necrotică, constând dintr-o escară centrală neagră sau neagră-cenușie, cu eritem înconjurător. *Ecthyma gangrenosum*, localizată în zone lipsite de presiune (spre deosebire de leziunile necrotice asociate cu lipsa circulației), este adesea asociată cu bacteriemie determinată de *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 57), dar poate fi cauzată și de alte bacterii.

Candidemia (cap. 110) este, de asemenea, asociată cu o varietate de boli ale pielii (fig. 11-38) și, în mod obișnuit, se prezintă ca o erupție cutanată maculo-papulară. Biopsia „punch“ (prin „perforare“) a pielii poate fi cea mai bună metodă de diagnostic. Celulita, o inflamație acută diseminată a pielii, este cel mai adesea cauzată de infecția cu *Streptococcus* grup A sau *Staphylococcus aureus*, microorganisme virulente prezente în mod normal pe piele (cap. 22). Cu toate că, în gazdele normale, celulita tinde să fie circumscrisă, în cazul pacienților neutropenici, acesta se poate răspândi rapid. O discontinuitate mică a pielii poate facilita răspândirea celulitei, care se caracterizează prin durere și eritem; la pacienții afectați, adesea lipsesc semnele infecției



A



B

FIGURA 12-1

A. Papule asociate bacteriemiei cu *Escherichia coli* la un pacient cu leucemie limfocitară neutropenică acută.
B. Aceeași leziune a doua zi.

(de exemplu, purulența). Ceea ce reprezintă un furuncul pentru o gazdă normală, în cazul unui pacient cu leucemie poate determina amputarea, ca urmare a infecției necontrolate. Un răspuns dramatic la o infecție, altfel, cel mai probabil, banală într-o gazdă normală, poate marca primul semn de leucemie. Din fericire, pacienții granulocitopenici sunt susceptibili de a fi infectați cu anumite tipuri de organisme (**tabelul 12-4**); în acest fel, selectarea unui tratament antibiotic este oarecum ușurată față de alte condiții (vezi „Terapia antibacteriană" mai târziu în acest capitol). Este esențial ca celulita să fie identificată rapid și să fie tratată agresiv. Pacienții neutropenici sau care, din alte considerente, au primit anterior antibiotice pot dezvolta celulită cu microorganisme neobișnuite (de exemplu, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sau fungi). Tratamentul precoce, chiar și al leziunilor cu aspect aparent inofensiv, este esențial, pentru a preveni necroza și pierderea de țesut. Uneori, pentru a preveni răspândirea, poate fi necesară debridarea neîntârziată în cursul bolii, dar, de multe ori, poate fi efectuată după chimioterapie, la momentul în care numărul PMN crește.

Sindromul Sweet sau *dermatoza neutrofilică febrilă* a fost descris inițial la femeile cu valori crescute ale celulelor albe (WBC) sanguine. Boala este caracterizată prin prezența leucocitelor în dermul inferior, cu edem al corpului papilar. În mod ironic, acum, această boală este, de obicei, observată la pacienții neutropenici cu neoplasm, cel mai adesea în asociere cu leucemia acută, dar, de asemenea, în asociere cu o multitudine de alte boli maligne. Sindromul Sweet se caracterizează, în mod obișnuit, prin papule de culoare roșie sau vineție, ori noduli care pot deveni coalescenți și pot forma plăci ferm delimitate (fig. 11-41). Edemul poate sugera vezicule, dar, la palpare, leziunile sunt solide și veziculele, probabil, nu apar în cadrul acestei boli. Cele mai frecvente leziuni sunt localizate pe față, gât și brațe. Pe picioare, ele pot fi confundate cu eritemul nodos (fig. 11-40). Dezvoltarea leziunilor este însoțită adesea de febră ridicată și de valori mari ale vitezei de sedimentare a hematiilor. Atât leziunile, cât și creșterea temperaturii răspund foarte prompt la administrarea de glucocorticoizi. Tratamentul este inițiat cu doze mari de glucocorticoizi (prednison, 60 mg/zi), urmat de scăderea treptată a dozelor în următoarele 2-3 săptămâni.

Datele indică faptul că *eritemul multiform* (fig. 11-25), cu implicarea membranei mucoase, este adesea asociat infecției cu virusul herpes simplex (HSV) și este diferit de aspectul acestuia din sindromul Stevens-Johnson, asociat administrării de medicamente, și tinde să aibă o distribuție mai răspândită. Deoarece pacienții cu neoplasme sunt atât imunodeprimați (și, prin urmare, susceptibili la infecții herpetice), cât și intens tratați cu medicamente (și, prin urmare, sub rezerva instalării sindromului Stevens-Johnson), ambele condiții sunt comune în cadrul acestei populații.

Citokinele, folosite ca adjuvanți sau ca tratamente inițiale pentru cancer, pot provoca erupții cutanate caracteristice, complicând și mai mult diagnosticul diferențial. Acest fenomen reprezintă o problemă specială a pacienților cu transplant de măduvă osoasă (cap. 13), care, în plus față de erupțiile cutanate induse, de obicei, de chimioterapie, antibiotice și citokine, sunt afectați de boala grefă-contra-gazdă.

TABELUL 12-4

MICROORGANISME SUSCEPTIBILE DE A PROVOCA INFECȚIE PACIENȚILOR GRANULOCITOPENICI
Coci gram-pozitivi
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Streptococcus viridans
Enterococcus faecalis
Streptococcus pneumoniae
Bacili gram-negativi
Escherichia coli
Specii de *Klebsiella*
Pseudomonas aeruginosa
Specii de *Pseudomonas* non-*aeruginosa*[a]
Specii de *Enterobacter*
Specii de *Serratia*
Specii de *Acinetobacter*[a]
Specii de *Citrobacter*
Bacili gram-pozitivi
Difteroizi
Bacilii grupului JK[a]
Fungi
Specii de *Candida*
Specii de *Aspergillus*

[a] Frecvent asociate cu catetere intravenoase.

INFECȚII INDUSE DE CATETER

Deoarece cateterele IV sunt frecvent utilizate în chimioterapia cancerului și sunt predispuse infecțiilor (cap. 14), ele constituie o problemă majoră în managementul îngrijirii pacienților cu neoplasm. Unele infecții asociate cateterului pot fi tratate cu antibiotice, în timp ce în alte cazuri cateterul trebuie îndepărtat (**tabelul 12-5**). În cazul în care pacientul are un cateter „tunelat" (care constă dintr-o zonă de intrare, un tunel subcutanat și un situs de ieșire), apariția unei dungi roșii în dreptul liniei (tunelului) subcutanate constituie un motiv de îndepărtare imediată a dispozitivului. Imposibilitatea eliminării cateterului în aceste circumstanțe poate duce la celulită extensivă și necroză tisulară.

Mai frecvente ca infecțiile tunelului sunt infecțiile locului de insertizare, de multe ori cu eritem în jurul zonei în care linia penetrează pielea. Cei mai mulți specialiști (cap. 38) recomandă un tratament (de obicei, cu vancomicină) pentru infecția locului inciziei, cauzată de *Staphylococcus* coagulazo-negativ. Tratamentul infecției cu stafilococi coagulazo-pozitivi este asociat cu un prognostic mai slab și, dacă este posibil, se recomandă îndepărtarea cateterului. În mod similar, numeroși clinicieni îndepărtează cateterele asociate cu infecții cauzate de specii de *P. aeruginosa* și *Candida*, deoarece aceste infecții sunt dificil de tratat și diseminarea sanguină a acestor microorganisme este susceptibilă de deces. Infecțiile cateterului cauzate de *Burkholderia cepacia*, speciile de *Stenotrophomonas*, speciile de *Agrobacterium* și *Acinetobacter baumannii*, precum și speciile de *Pseudomonas*, altele decât *aeruginosa*, sunt foarte dificil de eradicat cu antibiotice în monoterapie. În mod similar, izolarea *Bacillus*, *Corynebacterium* și a speciilor de *Mycobacterium* ar trebui să determine îndepărtarea cateterului.

TABELUL 12-5

ABORDAREA INFECȚIILOR DE CATETER LA PACIENȚII IMUNODEPRIMAȚI

PREZENTARE CLINICĂ	ÎNDEPĂRTAREA CATETERULUI	ANTIBIOTICE	COMENTARII
Dovezi ale infecției, hemoculturi negative			
Eritem al locului de insertizare	Dacă infecția răspunde la tratament, nu este necesară	Se inițiază tratament pentru coci gram-pozitivi	Cel mai frecvent sunt incriminați stafilococii coagulazo-negativi
Eritem al traseului tunelului	Necesară	În așteptarea rezultatelor culturilor, se inițiază tratament pentru coci gram-pozitivi	Eșecul îndepărtării cateterului poate determina complicații
Infecții sanguine cu pozitivarea culturilor			
Stafilococi coagulazo-negativi	Îndepărtarea liniei venoase poate fi optimă, dar poate să nu fie necesară dacă pacientul este clinic stabil și dacă răspunde la antibiotice	De obicei, tratamentul este inițiat cu vancomicină. (Sunt recomandate Linezolid, quinupristin/dalfopristin și daptomycin)	Dacă nu sunt contraindicații pentru îndepărtarea liniei venoase, această acțiune reprezintă atitudinea optimă. În cazul îndepărtării liniei venoase, posibil ca administrarea antibioticului să nu mai fie necesară.
Alți coci gram-pozitivi (precum *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*); bacilii gram-pozitivi (*Bacillus*, specii de *Corynebacterium*)	Este recomandată	Tratamentul este realizat cu antibiotice la care organismul este sensibil, pe un interval stabilit, în funcție de condițiile clinice	Incidența infecțiilor metastatice, în urma infecției cu *S. aureus*, și dificultatea tratării infecției enterococice recomandă îndepărtarea cateterului. În plus, bacilii gram-pozitivi nu răspund ușor la tratamentul antibiotic instituit singular.
Bacterii gram-negative	Este recomandată	Se utilizează un agent antibacterian la care microorganismul este sensibil	Microorganisme, precum *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas*, și *Burkholderia*, prezintă rezistență notorie la tratament
Fungi	Este recomandată	—	Infecțiile fungice ale cateterului sunt extrem de dificil de tratat

SINDROAMELE SPECIFICE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Afecțiunile tractului gastrointestinal superior

Infecțiile cavității bucale

Cavitatea orală este bogată în bacterii aerobe și anaerobe (cap. 69), care trăiesc în mod normal într-o relație comensală cu gazda. Efectul antimetabolic al chimioterapiei cauzează o scădere a mecanismelor de apărare ale gazdei, ceea ce determină apariția ulcerațiilor gurii și creează posibilitatea invaziei bacteriilor rezidente. Ulcerațiile bucale afectează majoritatea pacienților cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, la care se asociază bacteriemia cu *Streptococcus viridans*. Infecțiile gurii cu *Candida* sunt foarte frecvente. Fluconazolul este în mod clar eficient, atât în tratamentul infecțiilor locale (afte), cât și al infecțiilor sistemice (esofagita) cauzate de *Candida albicans*. Alți azoli (de exemplu, voriconazol), precum și echinocandinele, oferă o eficacitate similară, dar și o acțiune asupra microorganismelor rezistente la fluconazol, care sunt asociate cu tratamentul extins cu agentul antifungic menționat (cap. 110).

Noma (cancrum oris), frecvent observată la copiii malnutriți, este o boală penetrantă a țesuturilor moi și dure ale gurii și a zonelor adiacente, care determină necroză și cangrenă. Această afecțiune are un corespondent la pacienții imunocompromiși și se consideră că este cauzate de invazia țesuturilor de către *Bacteroides*, *Fusobacterium* și alți reprezentanți normali ai florei bucale. Noma este asociată cu debilitate, igienă orală deficitară și imunosupresie.

Virusurile, în special HSV, reprezintă o cauză importantă a morbidității pacienților imunocompromiși, la care aceștia sunt asociați cu mucozită severă. Este importantă utilizarea aciclovirului, cu rol profilactic sau terapeutic.

Infecțiile esofagiene

Diagnosticul diferențial al esofagitei (de obicei, fiind caracterizată prin dureri toracice substernale, la înghițire) include herpesul simplex și candidoza, ambele fiind ușor tratabile.

Afecțiunile tractului gastrointestinal inferior

Candidoza hepatică (cap. 110) rezultă ca urmare a diseminării la nivelul ficatului (de obicei, dintr-o sursă gastrointestinală), la pacienții neutropenici. Cel mai frecvent se întâlnește în rândul celor tratați pentru leucemie acută și, de

obicei, devine simptomatică în jurul perioadei de remitere a neutropeniei. Imaginea caracteristică este caracterizată de febră persistentă, refractară la antibiotice, dureri abdominale și sensibilitate sau greață, precum și niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline, la un pacient cu boli maligne hematologice, care și-a revenit recent din neutropenie. Diagnosticul acestei boli (care se poate prezenta într-un mod lipsit de amploare și care poate persista mai multe luni) se bazează pe identificarea levurilor sau a pseudohifelor în leziunile granulomatoase. Ecografia hepatică sau CT poate dezvălui leziuni în „ochi de bou". În unele cazuri, RMN relevă leziuni mici, care nu sunt vizibile prin alte modalități imagistice. Patologia (un răspuns granulomatos) și sincronizarea (cu rezoluția neutropeniei și creșterea numărului de granulocite) sugerează că răspunsul gazdei la *Candida* este o componentă importantă în cadrul manifestărilor bolii. În multe cazuri, deși microorganismele sunt vizibile, însămânțarea materialului supus biopsiei poate fi negativ. Denumirea de *candidoză hepato-splenică* sau de *candidoză hepatică* este un termen impropriu, deoarece boala implică adesea rinichii și alte țesuturi; termenul de *candidoză cronică diseminată* poate fi mai adecvat. Ca urmare a riscului de hemoragie, asociată biopsiei hepatice, diagnosticul se bazează adesea pe studii imagistice (RMN, CT). Tratamentul trebuie să fie direcționat asupra agentului cauzal (de obicei, *C. albicans*, dar, uneori, *C. tropicalis* sau alte specii de *Candida* mai puțin frecvente).

Tiflita

Tiflita (denumită și colita necrozantă, colita neutropenică, enteropatia necrozantă, sindromul ileo-cecal și cecita) este un sindrom clinic instalat la o gazdă imunocompromisă, caracterizat prin febră și sensibilitate la nivelul cadranului inferior drept. Acest sindrom este clasic observat la pacienții neutropenici după chimioterapie cu medicamente citotoxice. Poate fi mai frecvent la copii ca la adulți și pare să fie mult mai frecvent la pacienții cu leucemie acută mielocitară (LMA) sau LLA decât în grupul celor cu alte tipuri de cancer; un sindrom similar a fost raportat la pacienții infectați cu HIV tip 1. Examinarea fizică relevă sensibilitatea cadranului inferior drept, cu sau fără reflectarea sensibilității. Diareea asociată (de multe ori cu sânge) este comună și diagnosticul poate fi confirmat prin identificarea pe CT, RMN sau ultrasonografie a unui perete cecal îngroșat. Radiografiile simple pot dezvălui o masă localizată în cadranul inferior drept, dar CT cu substanță de contrast sau RMN este o modalitate mult mai sensibilă de diagnostic. Cu toate că, uneori, intervenția chirurgicală încearcă să evite perforația cauzată de ischemie, cele mai multe cazuri se pot rezolva doar cu tratament medical. Boala este uneori asociată cu hemoculturi pozitive (în care, de obicei, se dezvoltă bacili gram-negativi aerobi) și tratamentul este recomandat pentru un spectru larg de bacterii (în special bacili gram-negativi, care pot fi depistați în flora intestinului). În cazul perforării, este recomandată intervenția chirurgicală.

Diareea indusă de Clostridium difficile

Pacienții cu neoplasm, ca urmare a chimioterapiei, sunt predispuși la a dezvolta diaree determinată de *C. difficile* (cap. 47). Astfel, înainte de a primi antibiotice, testele pot confirma prezența toxinelor. Evident, astfel de pacienți prezintă diaree indusă de *C. difficile* și ca urmare a efectelor antibioticelor. În cazul pacienților cu afecțiune neoplazică, care au primit antibiotice, *C. difficile* ar trebui întotdeauna să fie considerată o posibilă cauză a diareei.

SINDROAMELE SPECIFICE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Meningita

Modul de prezentare a meningitei în cazul pacienților cu limfom sau LLC, a celor cărora li se administrează chimioterapie (în special cu glucocorticoizi) pentru tumori solide și a pacienților care au primit transplant de măduvă osoasă sugerează un diagnostic de infecție criptococică sau cu *Listeria*. După cum s-a menționat anterior, pacienții splenectomizați sunt susceptibili la infecții rapide, de amploare, cu bacterii încapsulate (incluzând *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *N. meningitidis*). În mod similar, pacienții care prezintă deficit de anticorpi (de exemplu, cei cu LLC, cei care au primit cure intensive de chimioterapie sau cei care au suferit un transplant de măduvă osoasă) sunt susceptibili de a avea infecții cauzate de aceste bacterii. Cu toate acestea, alți pacienți cu cancer, din cauza deficienței imunității celulare, sunt susceptibili de a fi infectați cu alți agenți patogeni (tabelul 12-3).

Encefalita

În cazul pacienților imunocompromiși, spectrul afecțiunilor care se instalează, ca urmare a encefalitei virale, este extins. O predispoziție la infecții cu microorganisme intracelulare, similare celor întâlnite la pacienții cu SIDA (cap. 93), este observată în cazul celor cu neoplasme cărora li s-au administrat (1) doze mari de chimioterapie citotoxică, (2) chimioterapie care afectează funcția celulelor T (de exemplu, fludarabină) sau (3) anticorpi care suprimă celulele T (de exemplu, anti-CD3, alemtuzumab, anti-CD52) sau activitatea citokinelor (agenții antitumorali ai factorului de necroză sau antagoniștii receptorilor interleukinei 1). Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZV) a fost asociată cu encefalita care poate fi cauzată de vasculita determinată de VZV. De asemenea, în situația în care un pacient căruia i s-a administrat chimioterapie se prezintă cu demență **(tabelul 12-6)**, trebuie luate în considerare infecțiile virale cronice, care pot fi asociate cu demență și manifestări de encefalită, precum și cu un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (cap. 31). Alte anomalii ale sistemului nervos central (SNC), care pot fi confundate cu manifestările unei infecții, includ hidrocefalia cu presiune normală și vasculita rezultată în urma iradierii SNC. Aceste afecțiuni ar putea fi diferențiate prin RMN.

Formațiuni tumorale cerebrale

Leziunile tumorale ale creierului se manifestă, cel mai adesea, prin dureri de cap, cu sau fără febră sau anomalii neurologice. Infecțiile asociate acestor leziuni pot fi cauzate de bacterii (în special *Nocardia*), fungi (mai ales *Cryptococcus* sau *Aspergillus*) sau paraziți (*Toxoplasma*). Prezența virusului Epstein-Barr (EBV), asociat bolii limfoproliferative, poate determina leziuni unice sau multiple în masa cerebrală.

TABELUL 12-6

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INFECȚIILOR SISTEMULUI NERVOS CENTRAL LA PACIENȚII CU NEOPLASME

ELEMENTE DEPISTATE PRIN CT SAU RMN	PREDISPOZIȚIE DE BAZĂ	
	NEUTROPENIE PRELUNGITĂ	AFECTAREA IMUNITĂȚII CELULARE[a]
Formațiuni tumorale	Abces cerebral determinat de *Aspergillus*, *Nocardia* sau *Cryptococcus*	Toxoplasmoză VEB-BLP (EBV-LPD)
Encefalită difuză	LMP (PML) – virusul JC	Infecție cu VZV, CMV, HSV, HHV-6, virusul JC (PML), *Listeria*

[a] Doze mari de terapie cu glucocorticoizi, chimioterapie citotoxică.
Abrevieri: CMV, citomegalovirus; EBV-LPD, virusul Epstein-Barr din cadrul bolii limfoproliferative; HHV-6, virusul herpetic uman tip 6; HSV, virusul herpes simplex; LMP, leucoencefalopatia multifocală progresivă; VZV, virusul varicelo-zosterian.

Pentru stabilirea unui diagnostic definitiv poate fi necesară efectuarea unei biopsii.

INFECȚIILE PULMONARE

Pneumonia (cap. 18) pacienților imunocompromiși poate fi dificil de diagnosticat, deoarece metodele convenționale de diagnostic depind de prezența neutrofilelor. Pneumonia bacteriană a pacienților neutropenici se poate prezenta fără spută purulentă – sau, de fapt, fără niciun fel de spută – și fără să determine manifestări fizice sugestive de consolidare toracică (raluri sau egofonie).

În situația pacienților granulocitopenici, cu febră persistentă sau recurentă, imaginea caracteristică a radiografiei toracice permite localizarea unei infecții și, prin urmare, determinarea testelor și a procedurilor de investigație care ar trebui să fie întreprinse și selectarea opțiunilor terapeutice care ar trebui să fie luate în considerare **(tabelul 12-7)**. În aceste condiții, o simplă radiografie toracică este un instrument de screening; ca urmare a răspunsului depreciat al gazdei, care determină absența dovezilor caracteristice consolidării sau infiltrării, pentru diagnosticarea infecțiilor pulmonare se recomandă efectuarea CT cu rezoluție înaltă. Inconvenientele întâlnite în gestionarea infiltratelor pulmonare sunt generate în parte de dificultățile de efectuare a procedurilor de diagnostic asupra pacienților implicați. Când, prin transfuzii, numărul trombocitelor poate fi crescut la un nivel adecvat, evaluarea microscopică și microbiologică a lichidului obținut prin lavaj bronșic endoscopic este adesea determinant pentru stabilirea diagnosticului. Lichidul de lavaj ar trebui să fie cultivat pentru *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, alți agenți patogeni mai frecvent depistați și fungi. În plus, ar trebui luată în considerare posibilitatea instalării pneumoniei cu *Pneumocystis*, în special în cazul pacienților cu LLA sau limfom care nu au primit profilactic trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Caracteristicile infiltratului pot fi de ajutor în stabilirea deciziilor privitoare la alte manevre diagnostice și terapeutice. Infiltratele nodulare sugerează pneumonia fungică (de exemplu, cea cauzată de *Aspergillus* sau *Mucor*). Astfel de leziuni pot fi cel mai bine abordate prin proceduri de vizualizare prin biopsie.

Speciile de *Aspergillus* (cap. 111) pot coloniza pielea și tractul respirator sau pot provoca boli sistemice fatale. Deși acești fungi, în interiorul unei cavități preexistente, pot provoca aspergiloame sau pot produce boală bronho-pulmonară alergică, problema majoră reprezentată de acest gen de patogeni, la pacienții neutropenici, o reprezintă boala invazivă determinată de *A. fumigatus* sau *A. flavus*. Microorganismele pătrund în organismul gazdei după colonizarea tractului respirator, cu invazia ulterioară a vaselor sanguine. Boala se poate manifesta ca un eveniment trombotic sau embolic tocmai datorită acestei abilități a fungilor de a invada vasele sanguine. Riscul infectării cu *Aspergillus* se corelează în mod direct cu durata neutropeniei. Într-o formă prelungită, pozitivarea culturilor de control, ca urmare a colonizării nazo-faringiene cu *Aspergillus*, poate prezice dezvoltarea bolii.

Pacienții cu infecție cu *Aspergillus* se prezintă adesea cu dureri pleuritice toracice și cu febră, care sunt uneori însoțite de tuse. Hemoptizia poate fi un semn de rău augur. Radiografia toracică poate dezvălui noi infiltrate focale sau noduli. CT toracic poate evidenția un halou caracteristic constând într-un infiltrat asemănător unei mase tumorale, înconjurată de o zonă de atenuare scăzută. Prezența unui „semn în semilună", pe radiografie sau CT toracic, în care masa progresează într-o cavitație centrală, este caracteristică infecției invazive cu *Aspergillus*, dar poate evolua în sensul remisiei leziunii.

În afară de producerea afecțiunii pulmonare, *Aspergillus* poate invada nasul sau bolta palatină, cu penetrarea în profunzime a sinusurilor. Apariția unei zone decolorate la nivelul pasajului nazal sau al palatului dur ar trebui să determine investigarea neîntârziată pentru o formă invazivă de *Aspergillus*. Această situație este de natură să necesite debridare chirurgicală. Infecțiile cateterului cu *Aspergillus* necesită, de obicei, atât îndepărtarea cateterului cât și inițierea terapiei antifungice.

TABELUL 12-7

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL INFILTRATELOR PULMONARE ALE PACIENȚILOR IMUNOCOMPROMIȘI

	CAUZE ALE PNEUMONIEI	
INFILTRATE	INFECȚIOASĂ	NEINFECȚIOASĂ
Localizate	Bacterii (incluzând *Legionella*, micobacterii)	Hemoragie locală sau embolie, tumori
Nodulare	Fungi (precum *Aspergillus* sau *Mucor*), *Nocardia*	Tumori recurente
Difuze	Virusuri (în special CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma gondii*, micobacterii	Insuficiență cardiacă congestivă, pneumonie de iradiere, leziuni pulmonare induse de medicamente, hemoragie alveolară difuză (descrisă în urma BMT)

Abrevieri: BMT, transplant de măduvă osoasă; CMV, citomegalovirus.

Infiltratele interstițiale difuze sugerează pneumonie virală, parazitară cu *Pneumocystis*. În cazul în care, pe radiografia toracică, pacientul prezintă un model interstițial difuz, poate fi justificată, în timp ce sunt luate în considerare proceduri invazive de diagnostic, instituirea unui tratament empiric pentru *Pneumocystis*, cu TMP-SMX, și pentru *Chlamydia*, *Mycoplasma* și *Legionella*, cu o chinolonă sau un derivat de eritromicină (de exemplu, azitromicină). Pot fi utile proceduri non-invazive, precum colorarea frotiurilor de spută pentru *Pneumocystis*, testele de serologie pentru antigenul criptococic și testarea urinei pentru antigenul *Legionella*. Detectarea serologică pentru galactomannan și β-D-glucan pot fi de ajutor în diagnosticarea infecției cu *Aspergillus*, dar utilitatea lor este limitată ca urmare a lipsei lor de sensibilitate. În cazul pacienților cu transplant care sunt seropozitivi pentru CMV trebuie luată în considerare o determinare a încărcării CMV în ser. Studiile de încărcare virală (care permit medicilor să obțină o determinare cantitativă a virusurilor) au înlocuit simpla măsurare a IgG din ser, care se limitează doar la confirmarea expunerii anterioare la virus. Infecțiile cu virusuri care determină numai simptome ale tractului respirator superior în gazdele imunocompetente, precum virusul sincițial respirator (VSR), virusurile gripale și virusurile paragripale, în cazul gazdelor imunodeprimate, pot fi asociate cu pneumonită fatală. În prezent, testarea reacției în lanț a polimerazei permite diagnosticarea rapidă a pneumoniei virale care, în unele cazuri (de exemplu, gripă), poate duce la instituirea unui tratament.

Bleomicina este cea mai frecventă cauză a bolii pulmonare indusă de chimioterapie. Alte cauze includ agenții de alchilare (precum ciclofosfamida, clorambucil și melfalan), nitrozouree [carmustină (BCNU), lomustină (CCNU) și metil-CCNU], busulfan, procarbazine, metotrexat și hidroxiuree. Atât pneumonitele infecțioase, cât și cele neinfecțioase (induse de medicamente și/sau radiații) se caracterizează prin febră și modificări pe radiografia toracică; prin urmare, diagnosticul diferențial al unui infiltrat, la un pacient căruia i se administrează chimioterapie, cuprinde o gamă largă de condiții (tabelul 12-7). Tratamentul pneumonitei de iradiere (care poate reacționa dramatic la glucocorticoizi) sau a pneumonitei indusă de medicamente este diferit de cel al pneumoniei infecțioase și o biopsie poate fi importantă în stabilirea diagnosticului. Din păcate, în aproximativ 30% din cazuri nu se poate face un diagnostic definitiv, chiar și după bronhoscopie.

Biopsia pulmonară deschisă (intervențională) reprezintă standardul de aur al tehnicilor de diagnosticare. În multe cazuri, biopsia prin toracostomie vizualizată poate înlocui o procedură deschisă. În situația în care nu se poate realiza o biopsie, se poate iniția tratamentul empiric; în cazul infiltratelor difuze, se utilizează o chinolonă sau un derivat de eritromicină (azitromicină) și TMP-SMX și, în cazul infiltratelor nodulare, este administrat un agent antifungic. În aceste cazuri, riscurile trebuie evaluate cu atenție. În situația în care sunt administrate medicamente inadecvate, tratamentul empiric se poate dovedi toxic sau ineficient; oricare dintre aceste rezultate poate fi mai riscant ca biopsia.

INFECȚIILE CARDIOVASCULARE

Pacienții cu boala Hodgkin sunt predispuși infecțiilor persistente cu *Salmonella*, care, uneori (și, în special, frecvente la pacienții vârstnici), afectează o zonă vasculară. Utilizarea cateterelor IV, în mod deliberat plasate în atriul drept, este asociată cu o incidență ridicată a endocarditei bacteriene, probabil legată de deteriorarea valvei, urmată de bacteriemie. Endocardita trombotică nebacteriană a fost descrisă în asociere cu o varietate de tumori maligne (cel mai adesea, tumori solide) și, de asemenea, poate urma transplantului de măduvă osoasă. Prezentarea unui eveniment embolic, asociat cu un suflu cardiac nou instalat, sugerează acest diagnostic. În această boală de patogeneză necunoscută, hemoculturile sunt negative.

SINDROAMELE ENDOCRINE

La pacienții imunocompromiși au fost descrise infecții ale sistemului endocrin. Infecția tiroidei cu *Candida* poate fi dificil de diagnosticat în perioada neutropenică. După creșterea numărului de neutrofile, aceasta poate fi definită prin scanarea celulelor albe marcate cu indiu sau cu galiu. Infecția cu CMV poate provoca adrenalită, cu sau fără să fie urmată de insuficiență suprarenală. Prezentarea unei anomalii endocrine neașteptate la un pacient imunocompromis poate fi un semn al infecției organului terminal implicat.

INFECȚIILE MUSCULO-SCHELETALE

Infecția, care reprezintă o consecință a compromiterii vasculare, determinând cangrena, se poate produce în condițiile în care o tumoare restricționează alimentarea cu sânge a mușchilor, a oaselor sau a articulațiilor. Procesul diagnosticării și de tratament al unei astfel de infecții este similar cu cel de la gazdele normale, cu următoarele limitări:

1. În ceea ce privește diagnosticarea, lipsa unor constatări fizice, ca urmare a scăderii granulocitelor la pacientul granulocitopenic, ar trebui să determine clinicianul mai degrabă, să fie mai determinat în obținerea unor probe de țesut, decât să se bazeze pe semnele fizice.
2. În ceea ce privește terapia, poate fi necesară debridarea agresivă a țesuturilor infectate, dar, de obicei, este dificil de intervenit asupra pacienților care au primit recent chimioterapie, atât din cauza scăderii drastice a trombocitelor (care determină complicații hemoragice), cât și din cauza reducerii numărului de leucocite (ceea ce poate duce la infecții secundare). O hemocultură pozitivă pentru *Clostridium perfringens* – un microorganism frecvent asociat cu cangrena gazoasă – poate avea o serie întreagă de sensuri (cap. 46). Infecțiile fluxului sanguin cu microorganisme intestinale, precum *Streptococcus bovis* și *C. perfringens*, pot apărea spontan, ca urmare a producerii leziunilor gastrointestinale inferioare (tumori sau polipi); o altă posibilitate este ca aceste leziuni să anticipeze o boală invazivă. Pentru fiecare caz în parte, pentru a defini tratamentul adecvat, trebuie să fie luată în considerare starea clinică.

INFECȚIILE RENALE ȘI URETERALE

Infecțiile tractului urinar sunt frecvente în rândul pacienților a căror excreție ureterală este compromisă (**Tabelul 12-1**). La pacienții imunocompromiși, *Candida*, care are o predilecție pentru rinichi, poate disemina pe cale

hematogenă sau printr-un proces retrograd (prin intermediul ureterelor sau al vezicii urinare). Prezența „sferelor fungice" sau a candiduriei persistente sugerează boală invazivă. Funguria trenantă (cu *Aspergillus*, precum și cu *Candida*) ar trebui să determine identificarea neîntârziată a locului de origine a infecției renale.

Anumite virusuri sunt observate în mod specific doar la pacienții cu imunosupresie. Virusul BK (polyomavirus hominis 1) a fost identificat în urina pacienților cu transplant de măduvă osoasă și, ca și în cazul adenovirusului, poate fi asociat cu cistită hemoragică. De obicei, cistita indusă de virusul BK se remite odată cu scăderea imunosupresiei. Rapoarte bazate pe experiență au descris tratamentul cu cidofovir pentru infecțiile cauzate de adenovirus și de virusul BK.

ANOMALII CARE PREDISPUN LA INFECȚIE

(Tabelul 12-1)

SISTEMUL LIMFATIC

Detalierea mecanismelor prin care toate anomaliile imunologice rezultate ca urmare a prezenței cancerului sau a chimioterapiei administrate pentru procesele neoplazice permit grefarea infecțiilor depășește scopul acestui capitol. Afecțiunile sistemului imunitar sunt discutate în alte secțiuni ale acestei cărți. După cum s-a observat, pacienții cu deficit de anticorpi sunt predispuși la infecții copleșitoare cu bacterii încapsulate (inclusiv *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *N. meningitidis*). Infecțiile rezultate ca urmare a deficiențelor unui sistem imunitar celular funcțional sunt descrise în cap. 93. Este de remarcat, totuși, că pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie intensivă, pentru orice formă de cancer, vor prezenta deficiențe, nu doar ca urmare a granulocitopeniei, ci ca și rezultat al disfuncției, posibil profunde, a limfocitelor. Astfel, acestor pacienți, mai ales celor care au primit cure terapeutice care conțin glucocorticoizi sau medicamente care inhibă activarea celulelor T (inhibitori de calcineurină sau medicamente precum fludarabină, care afectează funcția limfocitelor) sau inducția citokinelor, ar trebui să li se administreze tratament profilactic pentru pneumonia cu *Pneumocystis*.

SISTEMUL HEMATOPOIETIC

Studiile inițiale din anii 1960 au relevat o creștere dramatică a incidenței infecțiilor (fatale și non-letale) la pacienții cu neoplasme și cu un număr de granulocite < 500/μL. Utilizarea medicamentelor antibacteriene în scop profilactic a redus numărul infecțiilor bacteriene, dar 35-78% din pacienții neutropenici febrili tratați pentru afecțiuni maligne hematologice, la un moment dat, în timpul chimioterapiei, au dezvoltat infecții. Patogenii aerobi (atât gram-pozitivi, cât și cei gram-negativi) predomină în toate seriile, dar microorganismele identificate și izolate variază de la un focar la altul. Infecțiile cu microorganisme anaerobe sunt mai puțin frecvente. Modelele geografice afectează tipurile de fungi izolate. Tuberculoza și malaria sunt cauze frecvente de febră în țările în curs de dezvoltare și, în acest context, ele pot fi, de asemenea, prezente.

Pacienții neutropenici sunt deosebit de sensibili la infecții cu o mare varietate de bacterii; astfel, în caz de suspiciune de infecție, terapia cu antibiotice trebuie inițiată prompt pentru a acoperi agenții patogeni adecvați. Într-adevăr, pentru a preveni decesul, este obligatorie inițierea precoce a administrării medicamentelor antibacteriene. La fel ca majoritatea pacienților imunocompromiși, pacienții neutropenici sunt amenințați de propria floră microbiană, incluzând microorganismele gram-pozitive și gram-negative, prezente în mod obișnuit pe piele și în intestin (tabelul 12-4). Deoarece tratamentul cu agenți cu spectru îngust conduce la infectarea cu microorganisme care nu sunt acoperite de antibioticele utilizate, tratamentul inițial ar trebui să vizeze toți patogenii care ar putea constitui cauze inițiale ale infecției bacteriene ale gazdelor neutropenice. După cum s-a menționat în algoritmul prezentat în **fig. 12-2**, administrarea agenților antimicrobieni este continuată, în mod obișnuit, până la remiterea neutropeniei, respectiv, până când numărul granulocitelor este susținut la valori situate peste 500/μL, cel puțin 2 zile. În unele cazuri, pacienții rămân febrili chiar și după rezoluția neutropeniei. În aceste cazuri, riscul de moarte subită ca efect al bacteriemiei copleșitoare este mult redus și următoarele diagnostice ar trebui să fie luate în considerare cu seriozitate: (1) infecția fungică, (2) abcesele bacteriene sau focarele de infecție care nu au fost drenate și (3) febra medicamentoasă (incluzând reacțiile la agenți antimicrobieni, precum și la chimioterapie sau citokine). Într-un cadru corespunzător, ar trebui să fie luată în considerare infecția de cauză virală sau boala grefă-contra-gazdă. În practica medicală clinică, atunci când pacientul nu mai

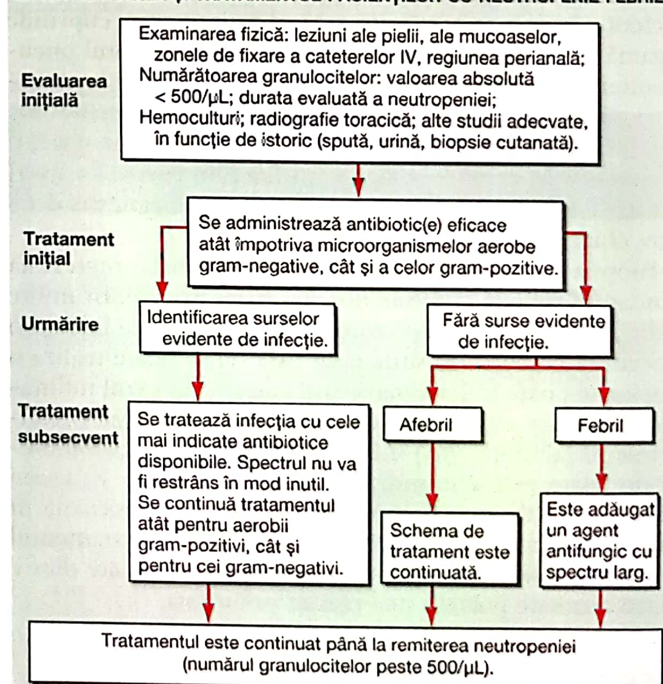


FIGURA 12-2
Algoritmul pentru diagnosticarea și tratamentul pacienților febrili neutropenici.

este neutropenic și toate dovezile de boală bacteriană au fost eliminate, terapia antibacteriană este, de obicei, întreruptă. În cazul în care nu există nicio dovadă a bolii fungice, agenții antifungici sunt sistați. În situația în care pacientul rămâne febril, se realizează examinarea pentru boli virale sau agenți patogeni neobișnuiți, timp în care citokinele, care nu mai sunt necesare, și alte medicamente sunt eliminate în mod sistematic din schema terapeutică.

TRATAMENT Infecțiile pacienților cu neoplasme

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ Au fost testate sute de regimuri terapeutice antibacteriene cu scopul de a fi utilizate de pacienții cu neoplasme. Riscul major de infectare este legat de gradul neutropeniei, înțeleasă ca o consecință fie a bolii, fie a terapiei. Multe dintre studiile relevante au implicat populații mici, în cadrul cărora rezultatele au fost în general bune, dar celor mai multe le-a lipsit magnitudinea statistică pentru a detecta diferențele dintre regimurile studiate. Fiecare pacient neutropenic febril ar trebui să fie abordat ca o situație unică, acordând o atenție deosebită infecțiilor anterioare și expunerilor recente la antibiotice. În tratamentul inițial al pacienților neutropenici cu febră sunt utile mai multe principii generale (fig. 12-2.):

1. În cadrul schemei terapeutice inițiale, este necesară utilizarea antibioticelor active atât asupra bacteriilor gram-negative, cât și asupra celor gram-pozitive.
2. Monoterapia cu un aminoglicozid sau cu un antibiotic care nu acționează eficient asupra microorganismelor gram-pozitive (de exemplu, ciprofloxacină sau aztreonam) nu este adecvată în acest context.
3. Agenții utilizați trebuie să reflecte atât epidemiologia, cât și tiparul rezistenței la antibiotice a spitalului.
4. Dacă modelul rezistenței justifică utilizarea acesteia, o singură cefalosporină de generația a treia reprezintă un regim inițial adecvat în cadrul a numeroase spitale.
5. Cele mai multe regimuri terapeutice standard sunt concepute pentru pacienții care nu au primit anterior antibiotice profilactice. Apariția febrei la un pacient care a primit antibiotice afectează selecția terapiei ulterioare, care ar trebui să vizeze microorganisme rezistente sau cunoscute ca fiind capabile de a provoca infecții pacienților tratați cu antibiotice deja administrate.
6. Studiile randomizate au indicat siguranța utilizării regimurilor terapeutice cu antibiotice orale, în tratamentul pacienților „de risc scăzut", cu febră și neutropenie. Pacienții din ambulatoriu, care se așteaptă să rămână neutropenici pentru < 10 zile și care nu prezintă probleme medicale concomitente (precum hipotensiune arterială, compromitere pulmonară sau dureri abdominale) pot fi clasificați ca având un risc scăzut și tratați cu un regim pe cale orală, cu spectru larg.
7. Mai multe tipuri de studii pe scară largă indică faptul că profilaxia cu fluorochinolone (ciprofloxacină sau levofloxacin) scade ratele de morbiditate și mortalitate la pacienții afebrili, la care se anticipează o neutropenie de lungă durată.

Regimul antibacterian inițial trebuie să fie selecționat pe baza rezultatelor culturilor (fig. 12-2). Hemoculturile sunt cele mai relevante, ale căror rezultate stabilesc terapia de bază; culturile de suprafață ale pielii și ale mucoaselor pot deruta. În cazul bacteriemiei gram-pozitive sau a altor infecții gram-pozitive, este important ca antibioticul să fie optim pentru microorganismul izolat. Deși nu este de dorit ca pacientul să fie lăsat neprotejat, asocierea, în cadrul schemei de tratament, a unui număr mai mare de agenți antibacterieni nu este adecvată atât timp cât, în acest sens, nu există o justificare de ordin clinic sau microbiologic. Terapia planificată în raport de evoluție (asocierea serială, empirică a unui medicament după altul, fără rezultate de cultură) nu este eficace în majoritatea cazurilor și poate avea consecințe nefaste. Adăugarea, pur și simplu, a unui alt antibiotic de teama prezenței unei infecții cu agenți gram-negativi este o practică nesigură. Sinergia prezentată de beta-lactamine și aminoglicozide împotriva anumitor microorganisme gram-negative (în special *P. aeruginosa*) asigură justificarea folosirii, în acest context, a două antibiotice, dar analizele recente sugerează că, prin adăugarea aminoglicozidelor, eficacitatea nu este îmbunătățită, în timp ce toxicitatea se poate amplifica. Simpla „acoperire dublă", cu adăugarea unei chinolone sau a unui alt antibiotic care nu este în măsură să prezinte sinergism s-a dovedit inutilă și poate provoca reacții toxice suplimentare și efecte secundare. Cefalosporinele pot provoca supresia măduvei osoase și vancomicina este asociată cu neutropenia unor persoane anterior sănătoase. De asemenea, adăugarea mai multor cefalosporine poate induce producerea β-lactamazei de către unele microorganisme; probabil, în infecțiile cu *Enterobacter,* ar trebui evitate în totalitate cefalosporinele și combinațiile β-lactamice duble.

TERAPIA ANTIFUNGICĂ Infecțiile fungice ale pacienților cu neoplasme sunt cel mai adesea asociate cu neutropenie. Pacienții neutropenici sunt predispuși la a dezvolta infecții fungice invazive, cel mai frecvent cauzate de specii de *Candida* și *Aspergillus* și, ocazional, cele cauzate de *Fusarium*, *Trichosporon* și *Bipolaris*. Infecția criptococică, frecventă la pacienții care sunt sub tratament medicamentos cu imunosupresoare, este mai rară la pacienții neutropenici cărora li se administrează chimioterapie pentru LAM. Boala candidozică invazivă este, de obicei, cauzată de *C. albicans* sau *C. tropicalis*, dar poate fi cauzată și de *C. krusei*, *C. parapsilosis* și *C. glabrata*.

Timp de decenii a fost o practică clinică frecventă de a asocia amfotericină B regimurilor terapeutice antibacteriene dacă un pacient neutropenic rămânea febril, în pofida a 4-7 zile de tratament, cu agenți antibacterieni. Motivul acestei adăugiri empirice este datorat faptului că este dificil de a cultiva ciuperci, înainte de a provoca boli diseminate, și că ratele mortalității infecțiilor fungice diseminate la pacienții granulocitopenici sunt mari. Înainte de introducerea în practica clinică a noilor forme de azoli, amfotericina B a reprezentat sprijinul principal al terapiei antifungice. Insolubilitatea amfotericinei B a dus la comercializarea mai multor formulări lipidice, care sunt

mai puţin toxice decât complexul deoxicolat al amfotericinei B. Echinocandinele (de exemplu, caspofungina) sunt utile în tratamentul infecţiilor cauzate de *Candida* rezistentă la azoli, precum şi în terapia aspergilozei şi s-au dovedit a fi echivalente amfotericinei B lipozomale, în tratamentul empiric al pacienţilor cu febră prelungită şi neutropenie. De asemenea, generaţiile mai noi de azoli s-au dovedit eficace în acest context. Cu toate că fluconazolul a generat efectul scontat în tratamentul infecţiilor cauzate de multe specii de *Candida*, utilizarea sa împotriva infecţiilor fungice grave, la pacienţii imunocompromişi, este limitată de spectrul îngust: nu are nicio acţiune împotriva *Aspergillus* sau împotriva mai multor specii de *Candida*, altele decât subspecia *albicans*. Azolii cu spectru larg (de exemplu, voriconazol şi posaconazol) oferă o altă opţiune pentru tratamentul infecţiei cu *Aspergillus* (cap. 111), incluzând infecţia sistemului nervos central, în care amfotericina B, de obicei, a eşuat. Medicii trebuie să fie conştienţi de faptul că spectrul fiecărui azol este oarecum diferit şi că niciun medicament nu poate fi considerat eficace împotriva tuturor fungilor. De exemplu, în timp ce voriconazolul este activ împotriva *Pseudallescheria boydii*, amfotericina B nu este; cu toate acestea, voriconazolul are activitate împotriva *Mucor*. Posaconazolul, care se administrează pe cale orală, este util ca agent profilactic în terapia pacienţilor cu neutropenie prelungită. Studii în curs de derulare evaluează utilizarea acestor agenţi în combinaţii. Pentru o discuţie completă a terapiei antifungice, vezi cap. 105.

TERAPIA ANTIVIRALĂ Disponibilitatea unei varietăţi de agenţi activi împotriva virusurilor grupului herpes, inclusiv unii agenţi noi, cu un spectru mai larg de activitate, a sporit concentrarea pe tratamentul infecţiilor virale, care reprezintă o problemă majoră a pacienţilor cu neoplasme. Bolile virale cauzate de grupul herpes sunt predominante. Infecţiile grave (şi uneori fatale), cauzate de HSV şi CMV sunt bine documentate şi infecţiile cu VZV pot fi fatale în cazul pacienţilor care beneficiază de chimioterapie. Rolurile virusurilor herpetice umane (HHV)-6, HHV-7 şi HHV-8 (sarcomului Kaposi asociat virusului herpetic) în patologia pacienţilor cu cancer sunt încă în curs de definire (cap. 87). Deşi experienţa clinică cea mai extinsă este pentru aciclovir, care poate fi utilizat în scop terapeutic sau profilactic, o serie de medicamente derivate oferă avantaje faţă de acest agent (**tabelul 12-8**).

În plus faţă de grupul herpes, multe virusuri respiratorii (în special RSV) pot provoca boli grave pacienţilor cu

TABELUL 12-8

AGENŢI ANTIVIRALI ACTIVI ÎMPOTRIVA VIRUSURILOR HERPETICE

AGENT	DESCRIERE	SPECTRU	TOXICITATE	ALTE PROBLEME
Aciclovir	Inhibă polimeraza HSV	HSV, VZV (± CMV, EBV)	Rareori are efecte secundare; cristaluria poate să apară la doze mari	Lung istoric de siguranţă; agent antiviral original
Famciclovir	Precursor al penciclovirului (un analog guanozin)	HSV, VZV (± CMV)	Asociat cu cancer la şobolani	Timp de înjumătăţire mai lung decât al aciclovirului
Valaciclovir	Precursor medicamentos al aciclovirului; are absorbţie mai bună	HSV, VZV (± CMV)	Asociat cu microangiopatie trombotică într-un studiu efectuat asupra pacienţilor imunocompromişi	Absorbţie orală mai bună şi timp de înjumătăţire mai lung ca al aciclovirului; pentru profilaxie, poate fi administrat ca doză zilnică unică
Ganciclovir	Inhibitor mai puternic al polimerazei; mai toxic decât aciclovir	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Supresia măduvei osoase	Neutropenia poate răspunde la G-CSF sau GM-CSF
Valganciclovir	Precursor medicamentos al ganciclovirului; are absorbţie mai bună	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Supresia măduvei osoase	—
Cidofovir	Analog nucleotidic al citozinei	HSV, VZV, CMV, activitate bună in vitro asupra adenovirusurilor şi a altor virusuri	Nefrotoxic, supresie medulară	Se administrează IV, o dată pe săptămână
Foscarnet	Acid fosfonoformic; inhibă ADN polimeraza virală	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Nefrotoxic; frecvente anomalii electrolitice	Doar IV

Abrevieri: ±, agentul are o oarecare activitate, dar nu suficientă pentru tratamentul infecţiilor; CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; G-CSF, factorul de stimulare a coloniilor granulocitare; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage; HHV, virusul herpetic uman; HSV, virusul herpes simplex; VZV, virusul varicelo-zosterian.

TABELUL 12-9

ALȚI AGENȚI ANTIVIRALI UTILI ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR PACIENȚILOR CU NEOPLAZII

AGENT	DESCRIERE	SPECTRU	TOXICITATE	ALTE PROBLEME
Amantadină, rimantadină	Interferează cu tulpinile necapsulate	Doar asupra virusului gripal tip A	Cu 5-10% mai puține efecte asupra SNC decât rimantadina	Pot fi administrate în scop profilactic
Zanamivir	Inhibitor de neuraminidază	Virusurile gripale tip A și B	De obicei, bine tolerat	Doar sub formă de inhalator
Oseltamivir	Inhibitor de neuraminidază	Virusurile gripale tip A și B	De obicei, bine tolerat	Dozare PO
Pleconaril	Blochează legarea enterovirusului și formele neîncapsulate	90% din enterovirusuri 80% din rinovirusuri	În general, bine tolerat	Scurtează durata meningitei; disponibil doar pentru uz compasional*
Interferon	Citokine cu spectru larg de acțiune	Utilizat la nivel local pentru negi, sistemic, pentru hepatite	Febră, mialgii, supresia măduvei osoase	Nu s-a dovedit a acționa asupra infecției cu CMV; utilizare limitată din cauza toxicității
Ribavirin	Analog purinic (nu se cunoaște mecanismul precis de acțiune)	Teoretic, spectrul larg; studii privind utilizarea împotriva VSR, virusului febrei Lassa și virusurilor hepatice (în asociere cu interferon)	Forma IV determină anemie	Administrat sub formă de aerosoli pentru infecția cu VSR (eficacitate neclară); aprobat pentru utilizare la copiii cu boli cardiace/pulmonare

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; SNC, sistemul nervos central; RSV, virusul sincițial respirator.
*Uzul compasional sau accesul extins înseamnă utilizarea medicamentelor neaprobate în afara studiilor clinice. (N.red.)

neoplazii. Deși vaccinarea antigripală este recomandată (vezi mai departe), aceasta poate fi ineficientă la această populație de pacienți. Disponibilitatea medicamentelor antivirale, cu acțiune asupra virusurilor gripale, oferă opțiuni suplimentare clinicianului pentru tratamentul acestor pacienți **(tabelul 12-9)**.

ALTE METODE TERAPEUTICE O altă modalitate de a aborda problemele pacientului neutropenic febril este de a reface numărul neutrofilelor. Deși, în contextul tratamentului refractar al bacteriemiei gram-negative, transfuziile de granulocite sunt eficiente, rolul lor profilactic nu a fost încă studiat. Din cauza costurilor crescute, a riscului reacțiilor de leuco-aglutinare (care, probabil, a fost scăzut prin proceduri îmbunătățite de separare a celulelor) și a riscului transmiterii CMV de la donatori (care a fost redus prin utilizarea filtrelor), transfuzia de granulocite este rezervată pacienților care nu răspund la antibiotice. Această modalitate este eficace pentru formele cercetate de bacteriemie gram-negativă, refractară la antibiotice, în special în situațiile în care nivelul granulocitelor va fi redus doar pentru o scurtă perioadă de timp. Utilitatea demonstrată a factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) în mobilizarea neutrofilelor și progresele tehnicilor de conservare poate face această opțiune mai utilă ca în trecut.

O varietate de citokine, incluzând G-CSF și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), crește gradul de recuperare a granulocitelor după chimioterapie și, prin urmare, scurtează perioada de maximă vulnerabilitate la infecții letale. S-a demonstrat eficacitatea γ-interferonului în unele infecții determinate de microorganismele intracelulare, probabil datorită capacității sale de a activa macrofagele. Rolul acestor citokine în practica de rutină reprezintă încă o temă de dezbateri. Cei mai mulți specialiști recomandă utilizarea acestora numai atunci când neutropenia este atât severă, cât și prelungită. Citokinele pot produce efecte adverse, incluzând febră, hipoxemie și efuziuni pleurale sau, în alte zone, serozită.

După rezolvarea neutropeniei, riscul infectării scade dramatic. Cu toate acestea, în funcție de medicamentele administrate, pacienții care continuă protocoalele chimioterapice rămân expuși unui risc ridicat sau față de anumite boli. Orice pacient care a primit mai mult de o doză de întreținere de glucocorticoizi (incluzând multiple regimuri de tratament pentru limfom difuz), de asemenea, ar trebui să primească TMP-SMX în scop profilactic, din cauza posibilului pericol de infecție cu *Pneumocystis*; pe durata chimioterapiei, cei cu LLA trebuie să primească un astfel de tratament profilactic.

PREVENIREA INFECȚIILOR PACIENȚILOR CU NEOPLAZII

EFECTUL MEDIULUI

Focarele de infecție letală cu *Aspergillus* au fost asociate, în mai multe spitale, cu modul de proiectare a construcțiilor și cu materialele utilizate. Asocierea dintre numărul sporilor și riscul infecției sugerează necesitatea unui sistem extrem

de eficient de tratare a aerului în spitalele în care sunt îngrijiți un număr mare de pacienți neutropenici. Utilizarea camerelor cu flux laminar și a antibioticelor cu rol profilactic au scăzut numărul episoadelor infecțioase ale pacienților sever neutropenici. Cu toate acestea, din cauza costurilor unui astfel de program și a imposibilității de a demonstra că aceste condiții afectează în mod dramatic ratele mortalității, cele mai multe centre, pentru îngrijirea pacienților neutropenici, nu folosesc, în mod curent, fluxul laminar. Unele centre folosesc „izolarea inversă", în care personalul medical și vizitatorii unui pacient neutropenic utilizează halate și mănuși. Deoarece majoritatea infecțiilor manifestate de acești pacienți sunt cauzate de microorganisme care colonizează propria piele și intestinul, eficiența unor astfel de sisteme este îndoielnică și datele clinice limitate nu susțin utilizarea lor. Pentru a preveni răspândirea microorganismelor rezistente, este necesar ca întreg personalul de îngrijire a pacienților neutropenici să se spele pe mâini.

Prezența unui număr mare de bacterii (în special *P. aeruginosa*) în anumite alimente, în special pe legumele proaspete, a determinat unele autorități să recomande o dietă specială, caracterizată printr-un număr redus de bacterii – „low-bacteria". O dietă constând din alimente gătite și conservate este satisfăcătoare pentru majoritatea pacienților neutropenici și nu implică protocoale elaborate de dezinfectare sau sterilizare. Cu toate acestea, nu există studii care să susțină chiar și acest tip de restricție dietetică. Se recomandă consilierea pacienților, pentru a evita utilizarea resturilor alimentare, a delicateselor și a produselor lactate nepasteurizate.

MĂSURILE FIZICE

Cu toate că puține studii abordează această problemă, pacienții cu neoplasme sunt predispuși la infecții rezultate în urma compromiterii anatomice (de exemplu, limfedemul produs ca urmare a disecției ganglionilor limfatici, după mastectomia radicală). Chirurgii oncologi pot oferi recomandări specifice pentru îngrijirea acestor pacienți, iar pacienții pot beneficia de consiliere cu privire la modul de prevenire a infecțiilor în zonele vulnerabile.

ÎNLOCUIREA IMUNOGLOBULINEI

Mulți pacienți cu mielom multiplu sau LLC, ca urmare a bolii lor, prezintă deficiențe ale imunoglobulinei și toți beneficiarii de transplant alogenic de măduvă osoasă au hipogamaglobulinemie pentru o perioadă, după transplant. Cu toate acestea, recomandările actuale rezervă terapia de substituție intravenoasă cu imunoglobuline acelor pacienți cu hipogamaglobulinemie severă (< 400 mg/dL), prelungită. Profilaxia cu antibiotice s-a dovedit a fi mai ieftină și este eficace în prevenirea infecțiilor celor mai mulți pacienți cu LLC cu hipogamaglobulinemie. Nu se recomandă utilizarea de rutină a înlocuirii imunoglobulinei.

PRACTICILE SEXUALE

Pacienților sever imunocompromiși li se recomandă folosirea prezervativelor. Orice practică sexuală care are ca rezultat expunerea orală la fecale nu este recomandată. Pacienții neutropenici trebuie sfătuiți să evite orice practică care determină traume, deoarece chiar și tăieturile microscopice pot favoriza invazia bacteriană și sepsis fatal.

ANTIBIOTICOPROFILAXIA

O serie de studii indică faptul că utilizarea fluorochinolonelor orale previne infecția și scade rata mortalității la pacienții sever neutropenici. Atunci când este administrat profilactic pacienților care au beneficiat de transplant de măduvă osoasă, fluconazolul previne infecțiile cu *Candida*. Utilizarea agenților antifungici cu spectru larg (de exemplu, posaconazol) pare a oferi rezultate mai eficiente. Profilaxia pentru *Pneumocystis* este obligatorie pentru pacienții cu LLA și pentru toți pacienții cu neoplazii care au primit scheme de chimioterapie ce conțin glucocorticoizi.

VACCINAREA PACIENȚILOR CU NEOPLAZII

În general, pacienții cărora li s-a administrat tratament chimioterapic răspund mai bine la vaccinuri decât gazdele normale. Nevoia lor majoră de vaccinuri generează, astfel, o dilemă din punct de vedere al gestionării lor. Proteinele purificate și vaccinurile inactivate aproape niciodată nu sunt contraindicate și trebuie administrate pacienților chiar și în timpul chimioterapiei. De exemplu, toți adulții ar trebui să primească doze suplimentare de toxoid diftero-tetanic la intervalele indicate, precum și vaccinul antigripal sezonier. Cu toate acestea, dacă este posibil, vaccinarea nu ar trebui efectuată concomitent cu chimioterapia citotoxică. În cazul în care este de așteptat ca pacienții să primească chimioterapie mai multe luni și este indicată vaccinarea (de exemplu, vaccinarea antigripală în perioada de toamnă), vaccinul trebuie administrat la jumătatea ciclului – la un interval cât mai mare posibil față de agenții antimetabolici, care vor împiedica un răspuns imun. Dacă este posibil, înainte de splenectomie, pacienților trebuie să li se administreze vaccinurile meningococice și pneumococice polizaharidice. Vaccinul conjugat tip b *H. influenzae* trebuie administrat tuturor pacienților splenectomizați. În general, vaccinurile cu virusuri vii (sau bacterii vii) nu trebuie administrate pacienților în timpul chimioterapiei intensive, din cauza riscului de infecție diseminată. Recomandările privind vaccinarea sunt prezentate pe scurt în tabelul 12-2.

CAPITOLUL 13
INFECȚIILE BENEFICIARILOR DE TRANSPLANT

Robert Finberg ■ Joyce Fingeroth

Acest capitol analizează aspectele unice ale infecției pacienților care au primit organe transplantate. Evaluarea infecțiilor beneficiarilor de transplant implică luarea în considerare atât a donatorului, cât și a aspectelor legate de primitorul organului transplantat. Două aspecte centrale sunt deosebit de importante: (1) agenții infecțioși (în special, virusurile, dar și bacteriile, fungii și paraziții) pot fi introduși în organismul primitorului, prin intermediul organului donat; (2) tratamentul beneficiarului cu medicamente, pentru a preveni respingerea organului, poate suprima răspunsul imun normal, crescând foarte mult susceptibilitatea la infecții. Astfel, ceea ce ar fi putut să fi fost o infecție latentă sau asimptomatică pentru un donator imunocompetent sau pentru receptor, înainte de tratament, poate deveni o problemă care să pună viața în pericol, în cazul în care destinatarul devine imunodeprimat. Evaluarea înainte de transplant a fiecărui pacient trebuie să fie ghidată atât de o analiză a (1) infecțiilor pe care le găzduiește în prezent destinatarul, dat fiind faptul că microorganismele care există într-o stare latentă sau de hibernare, înainte de procedură, vor putea provoca o boală fatală, din momentul în care pacientul va primi tratament imunosupresor; cât și de (2) identificarea microorganismelor susceptibile de a fi transmise de donatorul de organe, în special a celor față de care destinatarul poate fi incapabil de un răspuns adecvat.

EVALUAREA PREMERGĂTOARE TRANSPLANTULUI

Donatorul

În urma transplantului de organe au fost transmise o varietate de microorganisme **(tabelul 13-1)**. Transmiterea de infecții, care este posibil să fi fost latente sau să nu fi fost evidente clinic la donator, a dus la dezvoltarea unor protocoale specifice de screening al donatorului. Ar trebui să fie solicitate investigații serologice pentru a detecta virusuri, precum virusul herpes simplex tipurile 1 și 2 (HSV-1, HSV-2), virusul varicelo-zosterian (VZV), citomegalovirusul (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV) și virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi (KSHV), precum și virusurile hepatitei A, B și C și HIV. În plus, atunci când este cazul, donatorii trebuie să fie testați pentru microorganisme, ca virusul West Nile, virusul rabiei, virusul limfotropic uman T tip I și virusul coriomeningitei limfocitare, precum și pentru paraziți, cum ar fi *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, specii de *Schistosoma* și *Trypanosoma cruzi* (ultimul menționat, în special în America Latină). Clinicienii care investighează viitorii donatori de organe ar trebui să examineze radiografiile toracice pentru elemente specifice unei boli granulomatoase (de exemplu, cele cauzate de micobacterii sau fungi) și ar trebui să efectueze teste cutanate sau să obțină probe de sânge pentru teste bazate pe analiza celulelor sistemului imunitar, care detectează infecția activă sau latentă cu *Mycobacterium tuberculosis*. De asemenea, ar trebui efectuată evaluarea pentru sifilis. O investigare privind obiceiurile alimentare ale donatorului (de exemplu, consumul de carne crudă sau pește sau de produse lactate nepasteurizate), ocupațiile sau hobby-urile (de exemplu, grădinărit sau speologie) și legată de istoricul călătoriilor (de exemplu, călătorii în zone cu fungi endemici), este de asemenea indicată și poate mandata efectuarea unor teste suplimentare (tabelul 13-1).

Beneficiarul

Este de așteptat ca destinatarul să fie evaluat și mai amplu ca donatorul. Investigațiile suplimentare recomandate pentru primitor, în intervalul imediat înainte de transplant, includ evaluarea pentru virusurile afecțiunilor respiratorii acute și patogenii gastrointestinali. O notificare importantă este aceea ca urmare a disfuncției imunologice, rezultată în urma chimioterapiei sau a bolilor cronice de bază, testarea serologică a beneficiarului poate fi mai puțin fiabilă decât de obicei.

Celulele/organul donat(e)

Atenția deosebită care trebuie acordată sterilității mediului utilizat pentru a procesa organul donat, combinată cu evaluarea antibacteriană scrupuloasă, reduc ratele transmiterii bacteriilor (sau, mai rar, a levurilor), care pot fi prezente sau să crească în mediul de cultură al organului. De la 2% până la peste 20% din rinichii donați sunt estimați a fi contaminați cu bacterii, în cele mai multe cazuri, cu microorganisme care colonizează pielea sau care cresc în mediul de cultură al țesutului utilizat, pentru scăldarea rinichiului donat în timpul de așteptare, până la realizarea transplantului. Rata raportată de contaminare bacteriană a celulelor stem transplantate (măduvă osoasă, sânge periferic, sânge din cordonul ombilical) este situată sub valoarea de 17%, dar cel mai frecvent este de aproximativ 1%. Utilizarea coloanelor de îmbogățire și a procedeelor de depleție prin tratarea cu anticorpi

PATOGENI COMUNI TRANSMIȘI ÎN URMA TRANSPLANTULUI DE ORGANE: LOCURI FRECVENTE DE REACTIVARE ȘI BOALĂ[a]

	SÂNGE	PLĂMÂNI	INIMĂ	CREIER	FICAT/SPLINĂ	PIELE
Bacterii/micobacterii						
Mycobacterium tuberculosis	±	+			±	
Micobacterii atipice	+	+				
Specii de *Brucella*	+					
Virusuri						
Citomegalovirus[b]	+	+	±	±	+	
Virusul Epstein-Barr[c]	+	+	±	±	+	
Virusul herpes simplex		±		±	±	+
Virusul herpetic uman tip 6	+	±		±		+
Herpes virus asociat sarcomului Kaposi	+	±			±	+
Virusurile hepatitei B și C					+	
Virusul rabiei[d]				+		
Virusul West Nile	+			+		
Virusul coriomeningitei limfocitare	+			+	±	
Fungi						
Candida albicans	+	+			+	+
Histoplasma capsulatum	+	+			+	+
Cryptococcus neoformans	+	+		+	±	±
Paraziți						
Toxoplasma gondii[e]		+	+	+		
Strongyloides stercoralis[f,g]		+				
Trypanosoma cruzi[g]			+			
Plasmodium falciparum[g]	+					
Specii de *Schistosoma*					+	
Afecțiuni prionice						
Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD)[h]				+		
Variantă a CJD/encefalopatia[i] spongiformă bovină				+		

[a] +, bine documentate; ±, mai puțin frecvente.
[b] La nivelul organului transplantat există predispoziția reactivării citomegalovirusului. Același lucru poate fi valabil și pentru herpes virusul asociat sarcomului Kaposi.
[c] Reactivarea virusului Epstein-Barr se prezintă, de obicei, ca o proliferare extraganglionară a celulelor B transformate și poate fi prezentă ca o boală difuză sau ca o leziune în masa unui singur organ. Poate să apară la nivelul alogrefei.
[d] Virusul rabic a fost transmis prin transplant corneean.
[e] *T. gondii* determină, de obicei, afectarea creierului. De asemenea, la pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice pot apărea boli pulmonare acute. Beneficiarii transplantului de cord dezvoltă boală la nivelul alogrefei.
[f] „Hiperinfecția" cu *Strongyloides* se poate prezenta sub forma unei boli pulmonare, adesea asociată cu pneumonia bacteriană gram-negativă.
[g] Deși a fost descrisă ca fiind transmisă odată cu organele transplantate, este neobișnuită.
[h] BCJ (sporadică și familială) a fost transmisă odată cu transplanturile de cornee. Nu se cunoaște dacă poate fi transmisă prin sânge.
[i] Varianta BCJ poate fi transmisă prin sânge transfuzat din care nu sunt îndepărtate leucocitele, care prezintă un risc teoretic pentru destinatarii transplantului.

monoclonali determină o mai mare incidență a contaminării. La o serie de pacienți care au primit celule stem contaminate, 14% au prezentat febră sau bacteriemie, dar nu s-a înregistrat niciun deces. Rezultatele culturilor efectuate la momentul crioconservării și la momentul decongelării au fost utile în ghidarea tratamentului instituit destinatarului.

INFECȚIILE TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE AL RECIPIENTULUI

Transplantul de celule stem hematopoietice (CSH), din măduva osoasă, din sângele periferic sau din cordonul ombilical, pentru cancer, imunodeficiență sau boli autoimune, generează o stare tranzitorie de incompetență imunologică completă. Imediat după chimioterapia mieloablativă și transplant, atât celulele sistemului imunitar înnăscut (fagocitele, celulele natural killer), cât și celulele sistemului imunitar adaptativ (celulele T și B) sunt absente, iar gazda este extrem de sensibilă la infecție. Restabilirea care urmează transplantului a fost comparată cu maturizarea sistemului imunitar la nou-născuți. Cu toate acestea, analogia nu prezice totalitatea infecțiilor observate la pacienții cu transplant de CSH, deoarece celulele stem ajung la maturitate într-o gazdă cu experiență, care are deja mai multe infecții latente. Selecția metodelor de obținere a celulelor stem din varietatea actuală este determinată de disponibilitatea și de necesitatea de a optimiza șansele de vindecare ale unui anumit destinatar.

O strategie este transplantul autolog de CSH, în care donatorul și receptorul sunt una și aceeași persoană. După chimioterapie, celulele stem sunt colectate și sunt îndepărtate (*ex vivo*) din populațiile neoplazice reziduale. Transplantul alogen de CSH are avantajul de a asigura un efect de grefă-contra-tumoră. În acest caz, receptorul prezintă o corespondență de grade variate față de antigenul leucocitar uman (HLA) cu un donator cu care se poate înrudi sau nu. În cazul unor persoane, terapia este utilizată fără mieloablație (minialotransplant), fapt care permite celulelor primitorului să persiste pentru o anumită perioadă după transplant, concomitent cu păstrarea efectului de grefă-contra-tumoră, și care exclude terapia mieloablativă asupra destinatarului. La adulți se utilizează transplantul sângelui din cordonul ombilical; de obicei, pentru grefarea adecvată a neutrofilelor imediat după transplant, sunt necesare două unități independente de sânge din cordonul ombilical, chiar dacă doar o unitate poate asigura grefarea pe termen lung. În oricare dintre cazuri, echilibrul stabilit în mod diferit este afectat de toxicitatea terapiei de regenerare, de necesitatea unui efect maxim grefă-contra-țintă, de complicațiile infecțioase pe termen scurt și lung, precum și de riscul de instalare a bolii grefă-contra-gazdă (GVHD; acută *versus* cronică). Multitudinea abordărilor diferă din punct de vedere al vitezei de reconstituire, al seriei celulelor și al probabilității declanșării GVHD, respectiv, al tuturor factorilor care pot produce efecte distincte asupra riscului de infecție după transplant (**tabelul 13-2**). În ciuda acestor limitări, cele mai multe infecții apar după transplant într-un interval de timp previzibil (**tabelul 13-3**).

INFECȚIILE BACTERIENE

În prima lună după transplantul CSH, complicațiile infecțioase sunt similare cu cele ale pacienților granulocitopenici care primesc chimioterapie pentru leucemie acută (cap. 12). Din cauza duratei anticipate de 1-4 săptămâni de neutropenie și a ratei ridicate a infecției bacteriene în rândul acestei populații, numeroase centre, la inițierea tratamentului mieloablativ, administrează pacienților antibiotice în scop profilactic. La acești pacienți, chinolonele scad incidența

TABELUL 13-2

RISCUL DE INFECȚIE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

TIPUL TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE	SURSA CELULELOR STEM	RISCUL DE INFECȚIE IMEDIATĂ: EPUIZAREA NEUTROFILELOR	RISCUL DE INFECȚIE TARDIVĂ: AFECTAREA FUNCȚIEI CELULELOR B ȘI T	RISCUL DE INFECȚIE ÎN DESFĂȘURARE: GVHDA ȘI IMUNOSUPRESIA IATROGENĂ	EFECTUL GREFĂ-CONTRA-TUMORĂ
Autolog	Primitorul (identic)	Risc ridicat; uneori, refacerea neutrofilelor este îndelungată	Aproximativ un an	Risc minim spre absent de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	Fără (–)
Sinergic (gemeni genetici)	Gemeni monozigoți	Risc scăzut; sunt necesare 1-2 săptămâni pentru recuperare	Aproximativ un an	Risc minim de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	+/–
Asociere alogenă	Frate	Risc scăzut; sunt necesare 1-2 săptămâni pentru recuperare	Aproximativ un an	Risc minim spre moderat de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	++
Asociere alogenă	Copil/părinte (haploidentici)	Risc imediat; sunt necesare 2-3 săptămâni pentru refacerea neutrofilelor	1-2 ani	Risc moderat de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	++++
Adult neînrudit alogenic	Donator neînrudit	Risc imediat; sunt necesare 2-3 săptămâni pentru refacerea neutrofilelor	1-2 ani	Risc crescut de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	++++
Sânge din cordonul ombilical independent alogenic	Două unități de sânge din cordonul ombilical (neînrudit)	Risc mediu spre ridicat; uneori, refacerea neutrofilelor este îndelungată	Prelungită	Risc minim spre moderat de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe	++++
Minialogenic (fără mieloablație)	Beneficiarul (coexistență tranzitorie cu celule primitoare)	Risc scăzut; numărul neutrofilelor este aproape de valoarea normală	1-2+ ani	Risc variabil de GVHD și de debut tardiv al unei infecții severe[b]	++++ (dar se dezvoltă încet)

[a] GVDH, boală grefă-contra-gazdă.
[b] Depinzând de disproporția concordanței (antigene majore sau minore de histocompatibilitate), GVHD poate fi severă sau moderată, necesitatea imunosupresiei poate fi intensă sau minimă și riscul infecției tardive severe se poate armoniza cu gradul imunosupresiei.

TABELUL 13-3

SURSE COMUNE DE INFECȚIE DUPĂ TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

	INTERVALUL DUPĂ TRANSPLANT		
LOCUL INFECȚIEI	**PRECOCE (< O LUNĂ)**	**MEDIU (1-4 LUNI)**	**TARDIV (> 6 LUNI)**
Diseminat	Bacterii aerobe (gram-negative, gram-pozitive)	*Nocardia, Candida, Aspergillus*, EBV	Bacterii încapsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
Piele și mucoase	HSV	HHV-6	VZV
Plămâni	Bacterii aerobe (gram-negative, gram-pozitive), *Candida, Aspergillus*, alți fungi, HSV	CMV, virusuri respiratorii sezoniere, *Pneumocystis, Toxoplasma*	*Pneumocystis, Streptococcus pneumoniae*
Tractul gastrointestinal	*Clostridium difficile*	CMV, adenovorusuri	EBV, CMV
Rinichi		Virusul BK, adenovorusuri	
Creier	HHV-6	HHV-6, *Toxoplasma*	*Toxoplasma*, virusul JC (rar)
Măduvă osoasă	HHV-6		

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; HHV-6, virusul herpetic uman tip 6; HSV, virusul herpes simplex; VZV, virusul varicelo-zosterian.

bacteriemiei gram-negative. Infecțiile bacteriene sunt frecvente în primele câteva zile după transplantul de CSH. Microorganismele implicate sunt, în principal, cele întâlnite pe piele, mucoase sau cateterele IV (*Staphylococcus aureus*, stafilococii coagulazo-negativi, streptococii) sau bacteriile aerobe care colonizează intestinul (*Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas*). *Bacillus cereus*, deși rar, a apărut ca un agent patogen precoce după transplant și poate provoca meningită, care este neobișnuită la acești pacienți. În cazul beneficiarilor de transplant cu CSH, chimioterapia, utilizarea antibioticelor cu spectru larg și refacerea cu întârziere a imunității umorale cresc riscul instalării diareei și a colitei provocate de suprainfecția cu *Clostridium difficile* și a producerii de toxine.

Dincolo de primele zile de neutropenie, infecțiile cu agenți patogeni nosocomiali (de exemplu, enterococii rezistenți la vancomicină, *Stenotrophomonas maltophilia*, speciile de *Acinetobacter* și extinderea spectrului microorganismelor gram-negativ producătoare de β-lactamaze), precum și cu bacterii filamentoase (de exemplu, speciile de *Nocardia*) devin mai frecvente. Este recomandată vigilență, în special în cazul pacienților cu antecedente de tuberculoză activă sau cu formă latentă cunoscută, chiar și atunci când aceștia au fost tratați anterior în mod corespunzător. Episoade de bacteriemie cauzate de microorganismele încapsulate marchează perioada târzie, ulterioară transplantului (> 6 luni după reconstituirea CSH); pacienții care au suferit o splenectomie și cei cu hipogamaglobulinemie persistentă sunt expuși unui risc deosebit.

INFECȚIILE FUNGICE

După prima săptămână ulterioară transplantului, infecțiile fungice devin tot mai frecvente, în special la pacienții cărora li s-au administrat antibiotice cu spectru larg. În acest context, la fel ca în cazul celor mai mulți pacienți granulocitopenici, infecțiile determinate de *Candida* sunt cele mai frecvent observate. Cu toate acestea, ca urmare a utilizării, adesea în scop profilactic, a fluconazolului, infecțiile cu ciuperci rezistente – în special, *Aspergillus* și alți fungi (*Fusarium, Scedospium, Penicillium*) – au devenit mai frecvente, fapt care a determinat unele centre să înlocuiască fluconazolul cu alți agenți antifungici, precum micafungin, voriconazol și chiar și posaconazol. Rolul antifungic profilactic al acestor agenți diferiți, spre deosebire de tratamentul empiric pentru infecția suspectată (bazată pe pozitivarea testului pentru inhibarea sintezei β-D-glucan sau a testării antigenului galactomannan) sau demonstrată, rămâne controversat (cap. 12). În cazul pacienților cu GVHD, care necesită cure prelungite sau de durată nedeterminată de glucocorticoizi și alte medicamente imunosupresoare [de exemplu, ciclosporină, tacrolimus (FK 506, Prograf), micofenolat de mofetil (Cellcept), rapamicină (sirolimus, Rapamune), globulină antitimocitară sau anticorp anti-CD52 (alemtuzumab, Campath, un anticorp monoclonal antilimfocite și antimonocite)], există un risc ridicat de infecții fungice (de obicei, cu *Candida* sau *Aspergillus*), chiar și după grefare și soluționarea neutropeniei. De asemenea, acești pacienți se prezintă cu risc crescut de reactivare a infecției fungice latente (histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză), în zonele în care rezidă ciupercile endemice și după implicarea în activități precum grădinărit sau speologie. Utilizarea prelungită a cateterelor venoase centrale pentru nutriția parenterală (lipide) crește riscul fungemiei cu *Malassezia*. Unele centre administrează acestor pacienți medicamente antifungice, în scop profilactic. Din cauza riscului ridicat și prelungit de pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* (în special la pacienții tratați pentru afecțiuni maligne hematologice), cei mai mulți pacienți primesc profilaxie de întreținere cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) începând cu prima lună după grefare și continuând cel puțin un an.

INFECȚIILE PARAZITARE

Regimul medicamentos descris anterior pentru agentul patogen fungic *Pneumocystis* poate proteja, de asemenea,

pacienții seropozitivi pentru parazitul *T. gondii*, care poate provoca pneumonie, boli viscerale (ocazional) și leziuni ale sistemului nervos central (SNC) (mai frecvent). În cazul beneficiarilor de transplant de CSH, avantajele menținerii administrării zilnice, timp de un an după transplant, a TMP-SMX includ o anumită protecție împotriva *Listeria monocytogenes* și a bolilor cu speciile *Nocardia*, precum și împotriva infecțiilor tardive cu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, care derivă din incapacitatea sistemului imunitar imatur de a răspunde la antigenii polizaharidici.

Odată cu creșterea incidenței călătoriilor internaționale, bolile parazitare, care de obicei sunt restrânse la anumite nișe de mediu, anumiți pacienți aflați după transplantul de CSH pot prezenta un risc de reactivare. Astfel, în situația destinatarilor cu un istoric adecvat, care nu au fost verificați și/sau tratați înainte de transplant, sau a pacienților cu expuneri recente, poate fi justificată evaluarea pentru infecția cu *Strongyloides*, *Leishmania* sau pentru diverse cauze ale bolii diareice de natură parazitară (*Giardia*, *Cryptosporidium*, microsporidia).

INFECȚIILE VIRALE

Pacienții cu transplant de CSH sunt susceptibili la infecții cu o varietate de virusuri, incluzând sindroame primare și de reactivare cauzate de cele mai multe virusuri herpetice umane (**tabelul 13-4**), și la infecții acute cauzate de virusurile care sunt răspândite în colectivități.

Virusul herpes simplex

În primele două săptămâni după transplant, majoritatea pacienților seropozitivi pentru HSV-1 elimină virusul din orofaringe. În timp, scade capacitatea de a izola HSV. Administrarea profilactică de aciclovir (sau valaciclovir) beneficiarilor seropozitivi de transplant de CSH a demonstrat reducerea mucozitei și prevenirea pneumoniei cu HSV (o afecțiune rară, raportată aproape exclusiv la pacienții cu transplant alogenic de CSH). Atât esofagita (de obicei, determinată de HSV-1), cât și afecțiunile ano-genitale (frecvent cauzate de HSV-2) pot fi prevenite cu ajutorul profilaxiei cu aciclovir. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 84.

Virusul varicelo-zosterian

Reactivarea VZV se manifestă ca herpes zoster și poate să apară în prima lună, dar mai frecvent se manifestă la câteva luni după transplant. Ratele de reactivare sunt de aproximativ 40% pentru beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice alogene și de 25%, pentru beneficiarii autologi. La un pacient imunodeprimat, zosterul localizat se poate răspândi rapid. Din fericire, boala diseminată poate fi controlată, de obicei, cu doze mari de aciclovir. Din cauza diseminării frecvente la pacienții cu leziuni cutanate, în unele centre, pentru a preveni formele severe de boală, aciclovirul este administrat în mod profilactic. Dozele mici de aciclovir (400 mg oral, de trei ori pe zi), par a fi eficiente în prevenirea reactivării VZV. Cu toate acestea, aciclovirul poate, de asemenea, suprima dezvoltarea imunității specifice față de VZV. Astfel, administrarea antiviralului numai șase luni după transplant nu împiedică apariția herpesului zoster la sistarea tratamentului. Administrarea de doze mici de aciclovir, timp de un an întreg după transplant, este eficientă și poate exclude cele mai multe cazuri de herpes zoster posttransplant. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 85.

TABELUL 13-4

SINDROAMELE CAUZATE DE VIRUSUL HERPETIC LA BENEFICIARII DE TRANSPLANT

VIRUS	BOLI REACTIVATE
Virusul herpes simplex tip 1	Leziuni orale Leziuni esofagiene Pneumonie (doar beneficiarii transplantului de CSH) Hepatite (rar)
Virusul herpes simplex tip 2	Leziuni ano-genitale Hepatite (rar)
Virusul varicelo-zosterian	Zoster (poate disemina)
Citomegalovirusul	Asociat cu rejetul de grefă Febră și stare de rău general Insuficiență medulară osoasă Pneumonită Afecțiuni gastrointestinale
Virusul Epstein-Barr	Boli limfoproliferative cu celule B/limfom Leucoplazia păroasă orală
Virusul herpetic uman tip 6	Febră Grefarea tardivă a monocitelor/trombocitelor Encefalită (controversată)
Virusul herpetic uman tip 7	Nedefinit
Virusul asociat sarcomului Kaposi	Sarcomul Kaposi Efuziunea primară a limfomului (rar) Boala multicentrică Castleman (rar) Aplazia medulară

Abrevieri: CSH, celule stem hematopoietice.

Virusul citomegalic

Debutul bolii cu CMV (pneumonia interstițială, supresia măduvei osoase, insuficiența grefei, hepatita/colita) se declanșează, de obicei, la 30-90 de zile după transplantul CSH, atunci când numărul granulocitelor este adecvat, dar nu s-a instalat refacerea imunologică. Infecția cu CMV rareori se dezvoltă mai devreme de 14 zile după transplant și poate deveni evidentă abia după patru luni de la procedură. Cea mai mare îngrijorare o reprezintă apariția bolii în a doua lună după transplant, în special la pacienții cu transplant alogen de CSH. În cazurile în care măduva donatorului este sărăcită de celulele T (pentru a preveni GVHD sau a elimina o tumoare a celulelor T), boala se poate manifesta mai devreme. Utilizarea alemtuzumab pentru a preveni GVHD, în condițiile transplantului non-mieloablativ, a fost asociată cu o creștere a infecției cu CMV. Pacienții care primesc ganciclovir în scop profilactic, ca tratament preventiv sau pentru tratament (vezi mai târziu) pot dezvolta infecții recurente cu CMV, chiar la un interval mai mare de patru luni după efectuarea transplantului, deoarece tratamentul

pare a întârzia dezvoltarea răspunsului imun normal față de infecția cu CMV. Cu toate că boala determinată de CMV se poate caracteriza prin febră izolată, granulocitopenie, trombocitopenie sau boli gastrointestinale, principala cauză de deces în infecția cu CMV, în condițiile transplantului de CSH, o reprezintă pneumonia.

Odată cu utilizarea standard a sângelui CMV-negativ sau a produselor din sânge filtrate, infecția primară cu CMV ar trebui să reprezinte un risc major, în cazul transplantului alogen, numai în situația în care donatorul este CMV-seropozitiv și destinatarul este CMV-seronegativ. Forma reactivată de boală sau suprainfecția cu o altă tulpină provenită de la donator este, de asemenea, frecventă la destinatarii CMV-pozitivi și majoritatea pacienților seropozitivi care au urmat un transplant cu CSH elimină CMV, cu sau fără semne clinice. Forma agravată a infecției cu CMV este mult mai frecventă în rândul cazurilor alogene decât la destinatarii autologi și adesea este asociată cu GVHD. În plus față de pneumonie și supresia măduvei (și, mai rar, a insuficienței grefei), manifestările bolii cu CMV, la pacienții cu transplant de CSH, includ febră, cu sau fără artralgii, mialgii, hepatită și esofagită. Ulcerațiile cauzate de CMV apar atât la nivelul tractului gastrointestinal inferior, cât și al celui superior și diareea poate fi dificil de diferențiat dacă este cauzată de GVHD sau ca urmare a infecției cu CMV. Prezența modificărilor CMV la nivelul ficatului unui pacient cu GVHD nu înseamnă neapărat că CMV este responsabil pentru anomaliile enzimelor hepatice. Este interesant faptul că manifestările oculare și neurologice ale infecțiilor cu CMV, care sunt frecvente la pacienții cu SIDA, sunt mai puțin obișnuite la pacienții care dezvoltă boala după transplant.

Gestionarea eficientă a bolilor cu CMV, la pacienții cu transplant de CSH, include strategii care vizează profilaxia, terapia preemptivă (supresia replicării silențioase) și tratamentul bolii. Rezultatele profilaxiei determină o incidență mai mică a bolii, la costuri ale tratamentului la care altfel mulți pacienți nu ar solicita terapia. Din cauza ratei ridicate a mortalității asociate acestor pacienți cu pneumonie cu CMV și a dificultății diagnosticării precoce a infecției cu CMV, în unele centre a fost folosit profilactic ganciclovir IV (sau valganciclovir oral) și s-a demonstrat eșecul bolii cu CMV în timpul perioadei de maximă vulnerabilitate (de la grefare până la 120 de zile după transplant). Ganciclovirul previne, de asemenea, reactivarea HSV și reduce riscul de reactivare a VZV; astfel, atunci când se administrează ganciclovir, trebuie întreruptă profilaxia cu aciclovir. Problema principală determinată de administrarea de ganciclovir este legată de efectele adverse care includ supresia medulară dependentă de doză (trombocitopenie, leucopenie, anemie și pancitopenie). Deoarece frecvența pneumoniei cu CMV este mai mică la beneficiarii de transplant autolog de CSH (2-7%) decât în rândul beneficiarilor unui transplant alogen de CSH (10-40%), profilaxia în cadrul primului grup menționat nu va deveni regulă până când nu va deveni disponibil un agent antiviral oral mai puțin toxic.

În cele mai multe centre este folosit tratamentul preemptiv al CMV – respectiv, inițierea tratamentului cu medicamente numai după ce CMV este detectat în sânge, în mod specific printr-un test de amplificare a acidului nucleic. Abordarea preemptivă a înlocuit terapia profilactică sau tratamentul tuturor transplanturilor de CSH detectate seropozitive (beneficiar și/sau donor) cu un agent antiviral (tipic, ganciclovir), din cauza efectelor adverse toxice ale medicamentelor (de exemplu, neutropenia și supresia măduvei osoase). Testele cantitative ale încărcării virale, care nu depind de leucocitele circulante, au înlocuit testele mai vechi bazate pe antigenul CMV. Un test pozitiv (sau creșterea încărcăturii virale) solicită inițierea tratamentului preemptiv cu ganciclovir. Abordările preemptive, care vizează pacienții a căror reacție în lanț a polimerazei (PCR) face dovada prezenței CMV, pot duce în continuare la tratarea inutilă a multor persoane cu medicamente care au efecte adverse, pe baza unui test de laborator, care nu este extrem de predictiv pentru boală; cu toate acestea, boala invazivă, în special sub forma unei infecții pulmonare, este dificil de tratat și este asociată cu rate ridicate de mortalitate. În situația în care profilaxia sau terapia preemptivă este sistată, pot să apară manifestările tardive ale replicării CMV, deși, din momentul respectiv, pacientul cu transplant de CSH este adesea echipat cu funcția îmbunătățită a grefei și prezintă capacitate sporită de a combate boala.

Pneumonia cu CMV a pacienților cu transplant de CSH (în contrast cu alte condiții clinice) este adesea tratată atât cu imunoglobulină IV (IVIg), cât și cu ganciclovir. În cazul pacienților care nu pot tolera ganciclovir, foscarnet este o alternativă utilă, deși poate produce nefrotoxicitate și dezechilibru electrolitic. Când nu sunt tolerate clinic ganciclovir și foscarnet, poate fi folosit cidofovir; cu toate acestea, eficacitatea sa este mai puțin bine stabilită și efectele sale secundare includ nefrotoxicitate. Rapoartele de caz au sugerat că agentul imunosupresor leflunomidă poate fi activ în acest context, dar lipsesc studiile controlate. Transfuzia de celule T specifice pentru suprimarea CMV provenit de la donator a scăzut încărcarea virală în cadrul unei serii restrânse de pacienți; acest rezultat sugerează că, în viitor, imunoterapia poate juca un rol în tratamentul acestei boli. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 87.

Virusurile herpetice umane 6 și 7

Virusul herpetic uman tip 6 (HHV-6), cauza roseolei la copii, este un virus herpetic omniprezent care reactivează (conform determinării cantitative a PCR plasmatică) la aproximativ 50% din pacienții cu transplant de CSH, la 2-4 săptămâni după procedură. Reactivarea este mai frecventă la pacienții care necesită glucocorticoizi pentru GVHD și la cei care au primit un al doilea transplant. Reactivarea HHV-6, în principal de tip B, poate fi asociată cu grefarea întârziată a monocitelor și a plachetelor. Dezvoltarea encefalitei limbice după transplant a fost asociată cu prezența HHV-6 în lichidul cefalorahidian (LCR). Cauzalitatea asocierii nu este bine definită: în diverse cazuri, viremia plasmatică a fost detectată cu mult timp înainte de debutul encefalitei. Cu toate acestea, în momentul derulării afecțiunii SNC, majoritatea pacienților cu encefalită au prezentat încărcături virale plasmatice foarte mari și antigenul viral a fost detectat în astrocitele hipocampului. După transplant, ADN-ul HHV-6 este uneori detectat în probele pulmonare. Cu toate acestea, rolul său în producerea pneumoniei este neclar, precum și prezența frecventă a copatogenilor. În timp ce HHV-6 este sensibil la foscarnet sau cidofovir (și, eventual, la ganciclovir) *in vitro*, eficacitatea tratamentului antiviral nu a fost bine studiată. Se cunosc puține lucruri despre virusul herpetic înrudit HHV-7 și despre rolul său în infecția subsecventă transplantului. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 87.

Virusul Epstein-Barr

Infecția primară cu EBV poate fi fatală pentru beneficiarii de transplant cu CSH; reactivarea EBV poate provoca boli limfoproliferative cu celule B EBV (EBV-LPD), care, de asemenea, pot fi fatale pacienților care fac tratament cu medicamente imunosupresoare. Infecția latentă cu EBV a celulelor B determină o serie de fenomene interesante la pacienții cu transplant cu CSH. Ablația măduvei, care se instalează ca parte a procedurii transplantului cu CSH, poate elimina uneori EBV latent din gazdă. Infecția poate fi apoi redobândită, imediat după transplant, prin transferul celulelor B infectate ale donatorului. Rareori, transplantul de la un donator seronegativ poate determina vindecarea. Ulterior, primitorul prezintă risc pentru o a doua infecție primară.

Bolile limfoproliferative cu celule B EBV (EBV-LPD) se pot dezvolta în celulele B ale destinatarului (dacă unele dintre ele au supraviețuit ablației medulare), dar este mult mai probabil să fie o consecință a dezvoltării celulelor infectate ale donatorului. Atât replicarea litică, cât și replicarea latentă a EBV au loc, cel mai probabil, în timpul imunosupresiei (de exemplu, acestea sunt asociate cu GVHD și cu utilizarea anticorpilor pentru celulele T). Deși mai puțin probabil în cadrul transplantului autolog, reactivarea poate apărea în cazul destinatarilor cu depleție de celule T autologe (de exemplu, pacienții cărora li s-au administrat anticorpi pentru celulele T în cadrul tratamentului unui limfom cu celule T și cu depleție medulară). EBV-LPD, care pot deveni evidente mai devreme de 1-3 luni după grefare, pot provoca febră ridicată și adenopatie cervicală, manifestări asemănătoare simptomelor din mononucleoza infecțioasă, dar mai frecvent se prezintă ca o masă extraganglionară. Incidența EBV-LPD în rândul beneficiarilor de transplant alogenic de CSH este de 0,6-1%, ceea ce contrastează cu valorile de aproximativ 5% pentru pacienții cu transplant renal și de până la 20% pentru pacienții cu transplant cardiac. În toate cazurile, EBV-LPD este mai probabil să apară la imunosupresia prelungită, cu doze mari, în special la cea cauzată prin utilizarea anticorpilor față de celulele T, a glucocorticoizilor și a inhibitorilor calcineurinei (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus). Ganciclovir, administrat pentru a preveni infecțiile cu CMV, poate reduce replicarea litică a EBV și, prin urmare, diminuează fondul de celule B, care pot redeveni infectate, și dau naștere la LPD. Din ce în ce mai multe dovezi indică faptul că înlocuirea inhibitorilor de calcineurină cu inhibitori mTOR (de exemplu, rapamicină) exercită un efect antiproliferativ asupra celulelor B infectate cu EBV, scăzând riscul de a dezvolta LPD sau tulburări proliferative independente, asociate cu imunosupresia legată de transplant.

PCR poate fi utilizată pentru a monitoriza producția VEB după transplantul de CSH. Încărcarea virală ridicată sau în creștere prezice un risc sporit de a dezvolta EBV-LPD, situație în care imunosupresia ar trebui să fie redusă rapid și identificată boala nodală sau extranodală. În cazul în care reducerea imunosupresiei nu are efectul dorit, administrarea unui anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab sau altele), pentru tratamentul limfoamelor cu celule B care exprimă această proteină de suprafață, a provocat răspunsuri accentuate și, în prezent, constituie prima linie de tratament pentru EBV-LPD CD20-pozitiv. Cu toate acestea, terapia este însoțită de suprimarea pe termen lung a unor noi răspunsuri ale anticorpilor și recidivele nu sunt rare. Anticorpii suplimentari orientați de celule B, inclusiv anti-CD22, sunt în curs de studiu. Rolul medicamentelor antivirale este incert deoarece nu s-a demonstrat că agenții disponibili ar acționa împotriva diferitelor forme de infecții latente cu EBV. Diminuarea replicării litice și a producției de virioni la acești pacienți, teoretic, ar produce o scădere statistică a frecvenței bolii latente, prin scăderea numărului de virioni disponibili pentru a provoca infecții suplimentare. Conform rapoartelor de caz și a studiilor restrânse pe animale, ganciclovir și/sau zidovudină (AZT) în doze mari, împreună cu alți agenți, au fost folosiți pentru a eradica EBV-LPD și limfoamele SNC, o altă complicație a transplantului asociată cu VEB. Atât interferonul, cât și acidul retinoic au fost folosite în tratamentul EBV-LPD, ca IVIg, dar nu există studii mari prospective care să fi evaluat eficacitatea oricăruia dintre acești agenți. Mai multe tipuri de medicamente suplimentare sunt în curs de evaluare preclinică. În cazul în care boala persistă după reducerea medicamentelor imunosupresoare și administrarea de anticorpi, sunt utilizate regimuri chimioterapice standard. Celulele T specifice-EBV generate de donator au fost utilizate experimental pentru a preveni și a trata EBV-LPD ale beneficiarilor alogeni și eforturile în curs de desfășurare sunt derulate în vederea creșterii activității și specificității celulelor T generate *ex vivo*. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 86.

Virusul herpetic uman 8 (KSHV – herpes virus asociat sarcomului Kaposi)

Înrudit cu EBV, herpesvirusul gamma KSHV, care din punct de vedere cauzal este asociat cu sarcomul Kaposi, limfomul efuziunii primare și boala multicentrică Castleman, a determinat rareori afecțiuni pacienților cu transplant de CSH, cu toate că în perioada peritransplant au fost raportate unele cazuri de aplazie medulară, asociată virusului. Seroprevalența relativ scăzută a KSHV în rândul populației și durata limitată a supresiei intense a celulelor T după transplantul de CSH oferă o explicație plauzibilă pentru actuala incidență scăzută a bolii KSHV, comparativ cu totalitatea cazurilor de îmbolnăvire în rândul beneficiarilor de transplanturi de organe solide și a pacienților cu infecție cu HIV. Pentru discuții suplimentare, vezi cap. 87.

Alte virusuri non-herpetice



La pacienții cu transplant de CSH, diagnosticarea pneumoniei pune probleme deosebite. Deoarece pacienții au fost supuși unui tratament cu numeroși agenți chimioterapeutici și, uneori, radioterapiei, diagnosticul diferențial ar trebui să includă – în plus față de pneumonia bacteriană și cea fungică – pneumonita CMV, pneumonia de alte etiologii virale, pneumonia parazitară, hemoragia alveolară difuză și pneumopatiile asociate chimioterapiei sau radioterapiei. Deoarece, în acest context, ciupercile și virusurile [de exemplu, virusurile gripale A și B, virusul sincițial respirator (RSV), virusurile paragripale (tipurile 1-4), adenovirusurile, enterovirusurile, bocavirusurile, metapneumovirusurile umane, coronavirusurile și rinovirusurile (tot mai des detectate cu ajutorul tehnicii PCR multiplex)] pot provoca, de asemenea, pneumonie, este important de a diagnostica în mod special CMV (vezi secțiunea anterioară „Virusul citomegalic" din cadrul acestui capitol). În rândul beneficiarilor de transplant de CSH din țările occidentale *M. tuberculosis* a fost o cauză mai puțin frecventă de

pneumonie (reprezentând < 0,1-0,2% dintre cazuri), dar este comună în Hong Kong (5,5%) și în țările în care prevalența tuberculozei este mare. Antecedentele privind expunerea destinatarului sunt, în mod clar, esențiale în cadrul evaluării infecțiilor posttransplant.

Atât VSR, cât și virusurile paragripale, în special tipul 3, pot provoca pneumonie severă sau chiar fatală pacienților cu transplant de CSH. Uneori, infecțiile cu oricare dintre acești agenți patogeni se manifestă ca epidemii nosocomiale cu efecte dezastruoase. Terapia cu palivizumab sau ribavirină pentru infecția cu VSR rămâne controversată. De asemenea, pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice prezintă infecții gripale și, în general, acestea reflectă prezența infecției în cadrul comunității. Dacă infecția are loc la scurt timp după efectuarea transplantului și în cazul în care destinatarul este limfopenic, evoluția spre pneumonie este mai frecventă. Pentru tratamentul gripei sunt disponibile mai multe medicamente. Amantadina și rimantadina au efecte limitate, reducând, în primul rând, simptomele și scurtând durata bolii determinată de tulpinile sensibile ale virusului gripal de tip A. Inhibitorii de neuraminidază, oseltamivir (oral) și zanamivir (aerosolizat), sunt activi atât împotriva virusului gripal A, cât și a virusului gripal B și constituie o opțiune rezonabilă de tratament. Formele parenterale ale inhibitorilor de neuraminidază, precum peramivir (intravenos), sunt în curs de studii clinice. În prezent, peramivir este disponibil prin intermediul CDC pentru tratamentul gripei severe cu H1N1. O măsură preventivă importantă este imunizarea membrilor familiei, a membrilor personalului medical, precum și a altor contacte frecvente. Adenovirusurile pot fi izolate la pacienții cu transplant de CSH la rate variind de la 5% până la ≤ 18%. Asemănător infecției cu CMV, infecția cu adenovirus apare, de obicei, în prima până în a treia lună după transplant și este adesea asimptomatică, cu toate că au fost raportate pneumonii, cistită hemoragică/nefrită, gastroenterită severă cu hemoragie și infecție fatală diseminată. A fost sugerată contribuția terapiei cu cidofovir, dar eficacitatea acestui agent nu este dovedită în infecția cu adenovirus.

Cu toate că diverse virusuri respiratorii pot provoca, uneori, pneumonie severă și insuficiență respiratorie pacienților cu transplant de CSH, pot fi mai frecvente infecțiile ușoare sau chiar asimptomatice. De exemplu, rinovirusurile și coronavirusurile sunt co-agenți patogeni frecvenți ai pacienților cu transplant de CSH; cu toate acestea, nu se cunoaște dacă acestea contribuie în mod independent la instalarea infecției pulmonare semnificative. În prezent, contribuția globală a grupului secundar de agenți patogeni virali respiratori enumerați mai devreme asupra gravității bolii tractului respirator inferior, la pacienții cu transplant de CSH, este necunoscută.

Pot să apară infecții cu parvovirusul B19 (care se manifestă ca o stare de anemie sau de pancitopenie ocazională) și cu enterovirusuri diseminate (uneori fatale). Infecția cu parvovirusul B19 poate fi tratată cu IVIg (cap. 89). Pentru tratamentul infecției cu enterovirusuri (și rinovirusuri) este studiată utilizarea intranazală a pleconaril, un agent de legare a capsidei.

Rotavirusurile sunt o cauză comună de gastroenterită la pacienții cu transplant de CSH. Virusul polyoma BK se găsește în titruri ridicate în urina pacienților profund imunodeprimați. La acești pacienți, viruria BK poate fi asociată cu cistita hemoragică. În comparație cu incidența în rândul pacienților cu insuficiența funcției celulelor T, ca urmare a infecției cu HIV, leucoencefalopatia multifocală progresivă cauzată de asocierea virusului JC este relativ rară la beneficiarii de transplant de CSH (cap. 31). Atunci când este transmis de țânțari sau prin transfuzie de sânge, după transplantul de CSH, virusul West Nile poate provoca encefalită și deces.

INFECȚIILE LA PRIMITORII UNUI TRANSPLANT DE ORGAN SOLID

Ratele de morbiditate și mortalitate la beneficiarii de transplant de organe solide (SOT) sunt reduse prin utilizarea antibioticelor eficiente. Microorganismele care cauzează infecții acute primitorilor de SOTs sunt diferite de cele care infectează beneficiarii de transplant de CSH, deoarece beneficiarii de SOT nu trec printr-o perioadă de neutropenie. Cu toate acestea, deoarece procedura transplantului implică intervenții chirurgicale majore, beneficiarii SOT sunt supuși unor infecții ale teritoriilor anastomotice și ale plăgilor chirurgicale. În comparație cu beneficiarii de transplant cu CSH, pacienții cu SOT sunt imunodeprimați pentru perioade mai lungi (de multe ori permanent). Astfel, aceștia sunt susceptibili față de multe dintre aceleași microorganisme ca și în cazul pacienților cu afectarea cronică a imunității celulelor T (cap. 12, în special tabelul 12-1). Mai mult decât atât, incompatibilitatea persistentă a grupelor HLA dintre celulele imune ale primitorului (de exemplu, celulele T efectuare) și organul donator (alogrefa) plasează organul la un risc de infectare permanent crescut.

În faza inițială (< o lună după transplant; **tabelul 13-5**), cel mai frecvent, infecțiile sunt cauzate de bacteriile extracelulare (stafilococi, streptococi, enterococi, *E. coli*, alte microorganisme gram-negative), care de multe ori provin din plaga chirurgicală sau din teritoriile anastomotice. Tipul transplantului determină, în mare măsură, spectrul infecției. În săptămânile următoare, devin evidente consecințele administrării agenților care suprimă imunitatea mediată celular și poate apărea achiziția – sau, mai frecvent, reactivarea – virusurilor, micobacteriilor, ciupercilor endemice și a paraziților (de la beneficiar sau de la organul transplantat). Infecția cu CMV este adesea o problemă, în special în primele șase luni după transplant, și se poate prezenta ca o boală sistemică severă sau ca o infecție a organului transplantat. Reactivarea HHV-6 (evaluată prin PCR plasmatică) are loc în primele 2-4 săptămâni după transplant și poate fi asociată cu febră, leucopenie și, în cazuri foarte rare, cu encefalită. Datele sugerează că replicarea HHV-6 și HHV-7 poate exacerba boala indusă de CMV. CMV este asociat nu doar cu imunosupresia generalizată, dar, de asemenea, cu sindroame legate de respingerea specifică a organelor: glomerulopatie, la pacienții cu transplant renal, bronșiolită obliterantă, la pacienții cu transplant pulmonar, vasculopatie, la pacienții cu transplant de cord, și sindromul ductului biliar dispărut, la pacienții cu transplant hepatic. O interacțiune complexă dintre replicarea crescută a CMV și respingerea accentuată a grefei este bine stabilită: imunosupresia marcată determină replicarea crescută a CMV, fenomen care este asociat cu respingerea grefei. Din acest motiv, în situația beneficiarilor de SOT, o atenție considerabilă a fost orientată asupra diagnosticului, profilaxiei și tratamentului infecției cu CMV. La pacienții cu transplant, la

scurt interval după intervenție, prin intermediul unui organ donat sau prin sângele transfuzat, au fost raportate cazuri de transmitere a virusului West Nile; cu toate acestea, riscul dobândirii infecției cu virusul West Nile (cel puțin prin sângele transfuzat) a fost redus prin punerea în aplicare a procedurilor de screening. De asemenea, în aceste condiții, în cazuri rare, au fost transmise virusul rabiei și virusul coriomeningitei limfocitare; deși însoțite de sindroame clinice distincte, ambele infecții virale au determinat forme fatale de encefalită. Deoarece screeningul pentru detectarea virusurilor eteroclite nu este o procedură de rutină, doar o evaluare vigilentă a donatorului potențial este de natură să prevină utilizarea unui organ infectat.



După șase luni de la transplant, infecțiile caracteristice ale pacienților cu afectarea imunității mediată celular – de exemplu, infecțiile cu *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterii, diverse ciuperci și alți agenți patogeni intracelulari – pot reprezenta o problemă. Pacienții internaționali și turiștii cu destinații în întreaga lume pot experimenta reactivarea infecțiilor latente cu tripanozomi, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Strongyloides* și alți paraziți. Reactivarea infecției latente cu *M. tuberculosis*, rară în țările occidentale, este mult mai frecventă în rândul persoanelor din țările în curs de dezvoltare. De obicei, sursa o reprezintă primitorul, cu toate că reactivarea și răspândirea poate avea loc și de la donatorul de organe. În timp ce boala pulmonară rămâne cea mai frecventă afecțiune, pot fi implicate și localizări atipice, unde ratele mortalității pot fi ridicate (până la 30%). Eliminarea acestor infecții tardive nu va fi posibilă până când pacientul nu va dezvolta o toleranță specifică față de organul transplantat, în absența medicamentelor care ar putea determina o stare de imunosupresie generalizată. Între timp, în cazul destinatarilor cu SOT, vigilența, profilaxia/terapia preemptivă (atunci când este indicată), precum și diagnosticarea rapidă și tratamentul infecțiilor pot fi salvatoare, spre deosebire de majoritatea

TABELUL 13-5

INFECȚIILE COMUNE DUPĂ TRANSPLANTAREA DE ORGANE SOLIDE ÎN RAPORT CU LOCALIZAREA INFECȚIEI

	INTERVALUL DUPĂ TRANSPLANT		
REGIUNEA INFECTATĂ	**IMEDIAT (< 1 LUNĂ)**	**INTERMEDIAR (1-4 LUNI)**	**TARDIV (> 6 LUNI)**
Organul donatorului	Infecții bacteriene și fungice ale grefei, zonei de anastomoză și a plăgii chirurgicale	Infecție cu CMV	Infecție cu EBV (poate fi prezent în organul alogrefei)
Sistemic	Bacteriemie și candidemie (rezultat frecvent al colonizării cateterului venos central)	Infecție cu CMV (febră, supresie medulară)	Infecție cu CMV, îndeosebi la pacienții cărora li s-a administrat tratament profilactic posttransplant imediat; sindrom proliferativ cu EBV (poate fi inițiat în organele donatorului)
Plămâni	Pneumonie bacteriană de aspirație, cu prevalența microorganismelor nosocomiale, asociată intubării și sedării (cel mai accentuat risc în caz de transplant pulmonar)	Infecție cu *Pneumocystis*; pneumonie cu CMV (risc major în transplantul pulmonar); infecție cu *Aspergillus* (risc major în transplantul pulmonar)	Infecție cu *Pneumocystis*; boală pulmonară granulomatoasă (nocardia, afecțiuni determinate de reactivare fungică și micobacteriană)
Rinichi	Infecții (cistită, pielonefrită) bacteriene și fungice (*Candida*), asociate cu cateterizări ale tractului urinar (risc major în transplantul renal)	Transplant renal: infecție cu virus BK (asociat cu nefropatie); infecție cu virusul JC	Transplant renal: bacterii (infecție tardivă a tractului urinar, de obicei, fără a fi asociată cu bacteriemie); virusul BK (nefropatie, rejet de grefă, vasculopatie generalizată)
Ficat și tractul biliar	Colangită	Hepatită cu CMV	Hepatită cu CMV
Inimă		Infecție cu *Toxoplasma gondii* (risc major în transplantul cardiac)	*Toxoplasma gondii* (risc major în transplantul cardiac)
Tractul gastro-intestinal	Peritonită, în special după transplantul hepatic	Colită secundară infecției cu *Clostridium difficile* (riscul poate persista)	Colită secundară infecției cu *Clostridium difficile* (riscul poate persista)
Sistemul nervos central		*Listeria* (meningită); infecție cu *T. gondii*	Meningită cu *Listeria*; meningită cu *Cryptococcus*; abces cu *Nocardia*; PML asociată virusului JC

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; PML, leucoencefalopatia progresivă multifocală.

beneficiarilor de transplant de CSH, care continuă să fie imunodeprimați.

Primitorii SOT sunt susceptibili de EBV-LPD, cel mai devreme la două luni după transplant, până la mai mulți ani. Prevalența acestei complicații este crescută din cauza utilizării medicației puternice și prelungite, cu rol în supresia celulelor T. În unele cazuri, scăderea gradului imunosupresiei poate inversa condițiile. Printre pacienții cu SOT, respectiv cei cu transplanturi de cord și pulmonar, care primesc cele mai puternice regimuri imunosupresoare, sunt cei mai susceptibili de a dezvolta EBV-LPD, în special cu localizare pulmonară. Deși, de obicei, boala are originea în celulele B ale gazdei, a fost observat un număr de cazuri care provin de la donator, în special la nivelul organului transplantat. Conținutul de țesuturi limfoide B, specifice organului (de exemplu, țesutului limfoid asociat bronhiilor pulmonare), factorii anatomici (de exemplu, accesul scăzut al celulelor T ale gazdei la nivelul organului transplantat, ca urmare a perturbării limfaticelor), precum și diferențele majore de histocompatibilitate a locațiilor dintre celulele T ale gazdei și organ (de exemplu, lipsa migrării celulare sau lipsa cooperării eficiente a celulelor T/macrofagelor) pot determina îndepărtarea defectuoasă a celulelor B infectate cu EBV. Beneficiarii de SOT sunt, de asemenea, foarte sensibili față de evoluția sarcomului Kaposi și, mai puțin frecvent, la tulburările proliferative ale celulelor B asociate KSHV, precum limfomul primar cu efuziune și boala Castleman multicentrică. Sarcomul Kaposi este de 550-1.000 de ori mai frecvent la destinatarii de SOT decât în rândul populației generale, se poate dezvolta foarte rapid după transplant și se poate produce, de asemenea, la nivelul alogrefei. Cu toate acestea, deoarece seroprevalența KSHV este foarte scăzută în țările occidentale, sarcomul Kaposi este observat rareori. Datele sugerează că întreruperea agenților imunosupresori, de la inhibitorii de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus), la agenții activi ai căii mTOR (sirolimus, everolimus), după vindecarea adecvată a leziunilor, poate reduce semnificativ probabilitatea de a dezvolta sarcom Kaposi și, probabil, EBV-LPD și a anumitor alte malignități posttransplant.

TRANSPLANTUL RENAL

(Vezi tabelul 13-5)

Infecțiile imediate

Bacteriile produc adesea infecții care se dezvoltă în perioada imediat următoare transplantului renal. Este justificat rolul profilaxiei perioperatorii cu antibiotice și un număr mare de centre administrează cefalosporine pentru a reduce riscul complicațiilor postoperatorii. De obicei, infecțiile tractului urinar care se declanșează la scurt timp după transplant sunt determinate de modificările anatomice rezultate în urma intervenției chirurgicale. Astfel de infecții precoce pot necesita un tratament prelungit (de exemplu, pentru pielonefrită, se vor administra antibiotice pe un interval de șase săptămâni). Infecțiile tractului urinar, care sunt depistate la un interval mai mare de șase luni după transplant, pot fi tratate pe intervale mai scurte, deoarece acestea nu par a fi asociate cu un risc ridicat de pielonefrită sau de recidivă, observat la infecțiile care apar în primele trei luni.

Profilaxia zilnică cu un comprimat dublu-rezistent de TMP-SMX (800 mg sulfametoxazol și 160 mg de trimetoprim), în primele 4-6 luni după transplant, scade incidența infecțiilor timpurii și a celor de etapă intermediară (vezi în continuare, tabelul 13-5 și **tabelul 13-6**).

Infecțiile etapei intermediare

Ca urmare a imunosupresiei continue, beneficiarii de transplant renal sunt predispuși la infecții pulmonare caracteristice pacienților cu deficit de celule T (respectiv, infecții cu bacterii intracelulare, micobacterii, *Nocardia*, ciuperci, virusuri și paraziți). O rată ridicată a mortalității asociată cu infecția cu *Legionella pneumophila* (cap. 52) a determinat închiderea unităților de transplant renal din cadrul spitalelor cu legioneloză endemică.

Aproximativ 50% din totalul pacienților cu transplant renal, care prezintă febră la 1-4 luni după transplant, prezintă manifestări asociate bolii cu CMV; CMV justifică febra în peste două treimi dintre cazuri și, prin urmare, reprezintă agentul patogen preponderent în această perioadă. Infecția cu CMV (cap. 87) se mai poate caracteriza prin prezența artralgiilor, a mialgiilor sau a simptomelor specifice organelor. Pe parcursul acestui interval, această infecție poate fi o formă primară de boală (în cazul unui beneficiar seronegativ a unui rinichi de la un donator seropozitiv), poate reprezenta reactivarea bolii sau o suprainfecție. Pacienții pot avea limfocitoză atipică. Cu toate acestea, spre deosebire de beneficiarii imunocompetenți, rareori prezintă limfadenopatie sau splenomegalie. Prin urmare, pentru diagnosticare sunt fundamentale prezumția clinică și confirmarea laboratorului. Sindromul clinic poate fi însoțit de supresia măduvei osoase (în special de leucopenie). De asemenea, CMV determină glomerulopatie și este asociată cu o incidență crescută a altor infecții oportuniste. Din cauza frecvenței și a severității bolii, a fost făcut un efort considerabil pentru a preveni și a trata infecția cu CMV a beneficiarilor de transplant renal. În trecut, într-o încercare de a proteja grupul cu cel mai mare risc de infecție severă (destinatarii seronegativi de rinichi seropozitivi), mai multe centre au utilizat un preparat obținut din imunoglobulină îmbogățită cu anticorpi ai CMV. Cu toate acestea, odată cu dezvoltarea agenților antivirali orali eficienți, imunoglobulina CMV nu mai este utilizată. Ganciclovir (valganciclovir) este benefic în situația în care este indicată profilaxia și pentru tratamentul formelor grave de afecțiune cu CMV. În cazul beneficiarilor de transplant, disponibilitatea valganciclovirului a permis celor mai multe centre să se axeze pe varianta profilaxiei orale. Infecția cu alte virusuri herpetice poate deveni evidentă după transplant, în termen de șase luni sau mai târziu. Imediat posttransplant, HSV poate provoca leziuni orale sau ano-genitale care, de obicei, sunt sensibile la aciclovir. Leziunile ulcerative extinse din zona ano-genitală pot determina disfuncții ale vezicii urinare și la nivel rectal, precum și predispoziție față de infecțiile bacteriene. Pacienților neimuni, care au transplant renal, VZV le poate provoca infecții diseminate letale, dar, în cazul celor imuni, de obicei, reactivarea zosterului nu difuzează în afara dermatomului; așadar, infecția diseminată cu VZV reprezintă o complicație a transplantului renal mai puțin agresivă decât în cazul transplantului de CSH. Poate avea loc reactivarea HHV-6 și (deși,

TABELUL 13-6

SCHEME TERAPEUTICE DE TRATAMENT UTILIZATE ÎN MOD FRECVENT PENTRU SCĂDEREA RISCULUI DE INFECȚIE LA BENEFICIARUL DE TRANSPLANT

FACTORI DE RISC	MICROORGANISME	MEDICAȚIE PROFILACTICĂ	EXAMINARE(I)[a]
Tranzitarea sau șederea în zone cu risc endemic cunoscute pentru infecțiile fungice	*Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides*	Pe baza evaluării clinice și de laborator, se iau în considerare imidazolii	Radiografie toracică, testarea antigenului, serologie
Virusurile herpetice latente	HSV, VZV, CMV, EVB	După transplant de CSH, aciclovir pentru prevenirea infecțiilor cu HSV și cu VZV; în unele situații, ganciclovir pentru CMV (?EVB, ?KSHV)	Teste serologice pentru HSV, VZV, CMV, HHV-6, EVB. KSHV; PCR
Fungii și paraziții latenți	*Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol (dapsonă sau atovaquonă)	Test serologic pentru *Toxoplasma*
Antecedente de expunere la tuberculoză activă sau latentă	*Mycobacterium tuberculosis*	Izoniazidă în cazul conversiei recente sau a imagisticii toracice pozitive și/sau fără tratament anterior	Imagistică toracică; TST și/sau test bazat pe celule

[a] După transplant, examinarea serologică, TST (dermoreacția la tuberculină) și testele pentru interferon pot fi mai puțin sigure.
Abrevieri: CMV, virusul citomegalic; EBV, virusul Ebstein-Barr; HHV-6, virusul herpetic uman tip 6; HSC, celule stem hematopoietice, HSV, virusul herpes simplex; KSHV, virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi; PCR, reacția de polimerizare în lanț; VZV, virusul varicelo-zosterian.

de obicei, asimptomatică) poate fi asociată cu febră, erupții cutanate, supresia măduvei sau, rareori, encefalită.

Afecțiunea EBV este mai gravă; aceasta se poate manifesta ca o proliferare extraganglionară a celulelor B care invadează SNC, nazo-faringele, ficatul, intestinul subțire, inima și alte organe, inclusiv rinichiul transplantat. Boala este diagnosticată prin identificarea unei mase proliferative de celule B EBV-pozitiv. Incidența EBV-LPD este mai mare în rândul pacienților care dobândesc infecția cu EBV de la donator și printre pacienții care au primit doze mari de ciclosporină, tacrolimus, glucocorticoizi și anticorpi anticelule T. Boala poate regresa odată ce este restabilită imunocompetența. Infecția KSHV poate fi transmisă prin rinichiul donatorului și determină dezvoltarea sarcomului Kaposi, deși, cel mai adesea, reprezintă reactivarea unei infecții latente a primitorului. Sarcomul Kaposi apare frecvent în decurs de un an de la transplant, deși intervalul de debut este mai extins (de la o lună până la aproximativ 20 de ani). Evitarea agenților imunosupresori care inhibă calcineurina a fost asociată cu scăderea incidenței sarcomului Kaposi, a bolii EBV și, chiar în mai mică măsură, a replicării CMV. Utilizarea rapamicinei (sirolimus) a condus, în mod independent, la regresia sarcomului Kaposi.

Papovavirusurile BK și virusul JC (virusurile polyoma hominis tipurile 1 și 2), în condiții de imunosupresie accentuată, au fost cultivate din urina pacienților cu transplant renal (în același mod prin care se transmite în cazul beneficiarilor de transplant de CSH). Nivelurile ridicate de replicare a virusului BK în urină și sânge, detectate prin metoda PCR, sunt predictive pentru patologie, în special în contextul transplantului renal. Într-o circumstanță analogă, virusul JC poate provoca rareori boli similare. Excreția urinară a virusului BK și viremia BK sunt asociate cu dezvoltarea stricturilor ureterale, nefropatia asociate virusului polyoma (1-10% dintre pacienții cu transplant renal) și, mai puțin frecvent, cu vasculopatia generalizată. Detectarea în timp util și reducerea neîntârziată a imunosupresiei sunt critice și pot reduce ratele de pierdere a grefei, legate de nefropatia asociată virusului polyoma, de la 90% la 10-30%. Au fost raportate răspunsuri terapeutice la IVIg, chinolone, leflunomidă și cidofovir, dar eficacitatea acestor medicamente nu a fost dovedită prin studii clinice adecvate. Cele mai multe centre abordează problema prin reducerea imunosupresiei, într-un efort de a spori imunitatea gazdei și de a scădea titrurile virale. Virusul JC este asociat cu cazuri rare de leucoencefalopatie multifocală progresivă. Prin menținerea imunosupresiei, în cazul acestor pacienți, adenovirusurile pot persista și pot cauza nefrită/cistită hemoragică; de menționat faptul că forma diseminată a bolii, așa cum este întâlnită la pacienții cu transplant de CSH, este mult mai puțin frecventă.

În mod asemănător, pacienții cu transplant renal sunt supuși unor infecții cu alte microorganisme intracelulare. Acești receptori pot dezvolta infecții pulmonare cu specii de *Mycobacterium*, *Aspergillus* și *Mucor*, precum și infecții cu alți agenți patogeni, în care elementul central este reprezentat de celulele T/macrofage. *Listeria monocytogenes* este o cauză comună a bacteriemiei (o lună după transplantul renal) și ar trebui să fie în mod serios analizată în cazul pacienților cu transplant renal care prezintă febră și cefalee. Beneficiarii de transplant renal pot dezvolta bacteriemie cu *Salmonella*, ceea ce poate conduce la infecții endovasculare, necesitând terapie prelungită. Infecțiile pulmonare cu *Pneumocystis* sunt comune, cu excepția cazului în care pacientul este menținut pe tratament profilactic cu TMP-SMX. Infecția cu *Nocardia* (cap. 67) poate fi prezentă în piele, oase, plămâni sau în SNC, caz în care, de cele mai multe ori, se prezintă sub formă de abcese unice sau multiple ale creierului. În general, nocardioza se manifestă la o lună după transplant și poate urma unui tratament imunosupresor pentru un episod de rejet. Manifestările pulmonare constau, cel mai frecvent, din boli localizate, cu sau fără cavități, dar pot fi și diseminate. Diagnosticul se face prin cultura microorganismului prezent în

spută sau în ganglionul implicat. Ca și în cazul *Pneumocystis*, profilaxia cu TMP-SMX este adesea eficace în prevenirea bolilor.

Toxoplasmoza poate să apară la pacienții seropozitivi, dar este mai puțin frecventă decât în alte situații de transplant, de obicei dezvoltându-se în primele câteva luni după transplantul renal. Din nou, TMP-SMX este util în profilaxie. În zonele endemice, histoplasmoza și blastomicoza pot provoca infiltrate pulmonare sau boli diseminate.

Infecțiile tardive

Infecțiile tardive (> 6 luni după transplantul renal) pot implica SNC și includ retinita cu CMV, precum și alte manifestări ale SNC din cadrul bolilor CMV. Pacienții (în special cei a căror imunosupresie a fost ridicată) prezintă risc de meningită subacută cauzată de *Cryptococcus neoformans*. Boala criptococică se poate manifesta într-un mod insidios (uneori ca o infecție cutanată, înainte de evoluția unor manifestări clare la nivelul SNC). Meningita cu *Listeria monocytogenes* poate avea o prezentare acută și necesită terapie imediată, pentru a evita un rezultat fatal. Profilaxia cu TMP-SMX poate reduce frecvența infecțiilor cu *Listeria monocytogenes*.

Beneficiarii care continuă să fie tratați cu glucocorticoizi sunt predispuși la infecții continue. „Cotul de transplant", o infecție bacteriană recurentă în și în jurul cotului, care este rezultatul combinației dintre rezistența redusă la întindere a pielii pacienților tratați cu steroizi și miopatia proximală indusă de steroizi, impune pacienților să se împingă în coate pentru a se putea ridica din scaune. Accesele de celulită reapar (de obicei, cauzate de *S. aureus*) până când pacienții sunt prevăzuți cu protecție pentru coate.

Primitorii de transplant renal sunt predispuși la infecții fungice invazive, incluzând pe cele cauzate de *Aspergillus* și *Rhizopus*, care, înaintea diseminării, se pot prezenta ca leziuni superficiale. Infecțiile cu micobacterii (în special cu *Mycobacterium marinum*) pot fi diagnosticate prin examinarea pielii. Infecția cu *Prototheca wickerhamii* (o algă aclorofilică) a fost diagnosticată prin biopsie cutanată. Verucile cauzate de virusurile papiloma umane (HPV) sunt o consecință tardivă a imunosupresiei persistente; imiquimod sau alte forme de terapie locală sunt, de obicei, satisfăcătoare. Carcinomul cu celule Merkel, o tumoare neuro-endocrină rară și agresivă a pielii, a cărei frecvență este de cinci ori mai mare în cazul primitorilor vârstnici de SOT (în special cel renal), a fost asociat cu un nou virus polyoma (polyomavirus cu celule Merkel).

În mod particular, deși replicarea virusului BK și a bolilor asociate virusului pot fi detectate mult mai devreme, timpul median până la diagnosticarea clinică a nefropatiei asociate virusului polyoma este de aproximativ 300 de zile, calificând-o drept o boală cu debut tardiv. Odată cu stabilirea unor procedee mai eficiente de screening (de exemplu, PCR din sânge), este creată posibilitatea detectării mai rapide a acestei boli (vezi secțiunea „Infecțiile etapei intermediare" abordată mai devreme în acest capitol).

TRANSPLANTUL CARDIAC

Infecțiile timpurii

Infecțiile plăgii sternale și mediastinita sunt complicații precoce ale transplantului cardiac. Este comună evoluția lentă, cu febră sau cu o creștere ușoară a numărului celulelor albe din sânge, stare care precede instalarea sensibilității site-ului sau a drenajului. Suspiciunea clinică bazată pe semne de instabilitate a sternului și pe absența vindecării poate conduce la diagnostic. Rezidenții microbieni comuni ai pielii (de exemplu, *S. aureus*, inclusiv tulpinile rezistente la meticilină, și *Staphylococcus epidermidis*), precum și microorganismele gram-negative (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa*) și fungii (de exemplu, *Candida*) sunt adesea implicați. De asemenea, în cazuri rare, la pacienții cu transplant cardiac, mediastinita poate fi cauzată de *Mycoplasma hominis* (cap. 80). Din moment ce acest microorganism necesită pentru dezvoltare un mediu anaerob și poate fi dificil de cultivat pe un mediu convențional, laboratorul trebuie să fie avertizat în legătură cu suspiciunea infecției cu *M. hominis*. Mediastinita cu *M. hominis* a fost vindecată printr-o combinație dintre debridarea chirurgicală (uneori necesitând plasarea unei clapete musculare) și administrarea de clindamicină și tetraciclină. Microorganismele asociate mediastinitei pot fi uneori cultivate din lichidul pericardic.

Infecțiile etapei intermediare

T. gondii (cap. 124) identificat în inima unui donator seropozitiv poate fi transmis unui primitor seronegativ. Din aceste considerente, screeningul serologic al infecției cu *T. gondii* este important înainte și în lunile ulterioare transplantului cardiac. În mod excepțional, boala activă poate fi transferată la momentul transplantului. Incidența globală a toxoplasmozei este într-atât de ridicată în condițiile transplantului de cord, încât este întotdeauna justificată o formă de profilaxie. Cu toate că sunt disponibile alternative, agentul cel mai frecvent utilizat este TMP-SMX, care previne infecția cu *Pneumocystis*, precum și cu *Nocardia* și alți câțiva agenți patogeni bacterieni. De asemenea, prin intermediul transplantului cardiac a fost transmis CMV. *Toxoplasma*, *Nocardia* și *Aspergillus* pot provoca infecții ale SNC. La pacienții cu transplant de cord care prezintă febră și cefalee ar trebui să fie luată în considerare meningita cu *L. monocytogenes*.

După transplantul cardiac, infecția cu CMV este asociată cu rezultate slabe. De obicei, virusul este detectat la 1-2 luni după transplant, la 2-3 luni provoacă semne timpurii și modificări ale valorilor de laborator (de obicei, febră și limfocitoză atipică sau leucopenie și trombocitopenie) și, la 3-4 luni, poate determina boli grave (de exemplu, pneumonie). O observație interesantă constă în faptul că, de obicei, beneficiarii seropozitivi dezvoltă viremia mai repede ca pacienții a căror infecție primară cu CMV este o consecință a transplantului. Dintre pacienți, 40-70% dezvoltă boală simptomatică cu CMV sub forma (1) pneumoniei cu CMV, care prezintă cea mai mare probabilitate de deces, (2) a esofagitei și gastritei cu CMV, uneori însoțite de dureri abdominale, cu sau fără ulcerații și sângerări, și (3) a sindromului CMV, constând din prezența CMV în sânge, însoțită de febră, leucopenie, trombocitopenie și anomalii ale enzimelor hepatice. Ganciclovirul este eficace în tratamentul infecției cu CMV; profilaxia cu ganciclovir sau, eventual, cu alți agenți antivirali, așa cum a fost descrisă pentru transplantul renal, poate reduce incidența globală a bolilor asociate cu CMV.

Infecțiile tardive

Infecția cu EBV se prezintă de obicei ca o proliferare a celulelor B, similară limfomului, târziu după transplantul cardiac, în special la pacienții cărora li se administrează terapie imunosupresoare agresivă. Un subgrup de beneficiari de transplant de cord și de inimă și plămân pot dezvolta timpuriu o formă fulminantă de EBV-LPD (în termen de două luni). Tratamentul include reducerea imunosupresiei (dacă este posibil), utilizarea tratamentelor cu glucocorticoizi și calcineurină care economisesc inhibitorii și luarea în considerare a terapiei cu anticorpi anticelule B (rituximab și posibil și altele). Agenții imunomodulatori și antivirali continuă să fie studiați. Profilaxia cu ganciclovir a bolii generate de CMV poate reduce indirect riscul instalării EBV-LPD prin efectul de diminuare a replicării EBV la nivelul celulelor B imature. Chimioterapia agresivă este o alegere de ultimă instanță, așa cum s-a discutat mai devreme în cazul primitorilor de transplant de CSH. La pacienții cu transplant cardiac a fost raportată boala asociată KSHV, incluzând sarcomul Kaposi și limfomul efuziunii primare. Profilaxia GVHD cu sirolimus poate scădea atât riscul respingerii, cât și a proliferării celulelor infectate cu KSHV. Pentru acești pacienți este necesară profilaxia față de infecția cu *Pneumocystis* (vezi secțiunea care urmează, referitoare la „Transplantul pulmonar, infecțiile tardive").

TRANSPLANTUL PULMONAR

Infecțiile timpurii

Nu este surprinzător faptul că primitorii de transplant pulmonar sunt predispuși la a dezvolta manifestări specifice pneumoniei. Combinația dintre ischemie și prejudiciul rezultat la nivelul mucoaselor, alături de denervarea concomitentă și de lipsa drenajului limfatic, probabil, contribuie la rata ridicată a pneumoniei (66% într-o singură serie). Utilizarea profilactică a unor doze mari de antibiotice cu spectru larg, pentru primele 3-4 zile postoperatorii, poate scădea incidența pneumoniei. Patogenii gram-negativi (*Enterobacteriaceae* și speciile de *Pseudomonas*) creează dificultăți în primele două săptămâni ulterioare intervenției chirurgicale (perioadă de vulnerabilitate maximă). De asemenea, pneumonia poate fi cauzată de *Candida* (eventual ca urmare a colonizării plămânului donatorului), *Aspergillus* și *Cryptococcus*.

Mediastinita poate avea o incidență cu o rată chiar mai mare la primitorii de transplant pulmonar în comparație cu cei care primesc transplant de inimă și, cel mai frecvent, se dezvoltă în termen de două săptămâni de la intervenția chirurgicală. În absența profilaxiei, pneumonia cauzată de CMV (care poate fi transmisă ca urmare a transplantului) manifestă, de obicei, între două săptămâni și trei luni după intervenția chirurgicală, ca o afecțiune primară, care se instalează mai târziu decât boala de reactivare.

Infecțiile etapei intermediare

În cazul în care fie donatorul, fie primitorul este seropozitiv pentru CMV, incidența infecției cu CMV, reactivată sau primară, este de 75-100%. Boala indusă de CMV, după transplantul de organe solide, pare a genera formele cele mai severe la subiecții transplanturilor pulmonar și de inimă-plămân. Nu se cunoaște dacă această severitate este asociată discrepanței dintre prezentarea antigenului pulmonar și a celulelor imune ale gazdei sau poate fi atribuită unor factori neimunologici. Mai mult de jumătate dintre pacienții cu transplant pulmonar și cu boală simptomatică determinată de CMV au pneumonie. Dificultatea de a distinge imaginea radiologică a infecției cu CMV de cea a altor infecții sau de aspectul de respingere a organului transplantat complică și mai mult terapia. De asemenea, la nivelul transplanturilor pulmonare, CMV poate provoca bronșiolită obliterantă. Dezvoltarea pneumopatiei asociată HSV a condus la utilizarea profilactică a aciclovirului. Acest gen de profilaxie poate reduce, de asemenea, ratele afecțiunilor cu CMV, dar ganciclovirul este mai activ împotriva CMV și exercită acțiune asupra HSV. Profilaxia infecției CMV cu ganciclovir IV – sau cel mai adesea cu valganciclovir, alternativa orală – este recomandată pacienților cu transplant pulmonar. Variantele antivirale sunt discutate în secțiunea anterioară privitoare la transplantul de CSH. Cu toate că, pe durata profilaxiei, incidența generală a formelor grave a scăzut, în cazul sistării profilaxiei, poate apărea boala târzie – un model observat tot mai des în ultimii ani. Odată cu recuperarea după complicațiile peritransplant și, în multe cazuri, după scăderea imunosupresiei, gazda este adesea mai bine echipată pentru a combate infecția întârziată.

Infecțiile tardive

Incidența infecției cu *Pneumocystis* (care se poate exprima printr-un număr mic de manifestări) este crescută la primitorii de transplante pulmonare și inimă-plămân. Pentru pneumonia cu *Pneumocystis* este indicată o anumită formă de profilaxie, valabilă în toate situațiile de transplant de organe (tabelul 13-6). Profilaxia cu TMP-SMX, timp de 12 luni după transplant, poate fi suficientă pentru a preveni infecția cu *Pneumocystis* la pacienții a căror imunosupresie este scăzută.

Ca și în cazul altor destinatari de transplant, infecția cu EBV poate provoca un sindrom similar mononucleozei sau EBV-LPD. Tendința celulelor B imature (blaști) de a fi prezente în plămâni pare a fi mai mare după transplantul pulmonar decât după transplantul altor organe, eventual, ca urmare a prezenței unei surse bogate de celule B în țesutul limfoid bronșic. Reducerea imunosupresiei și întreruperea curelor terapeutice, așa cum s-a discutat în secțiunile anterioare, determină, în unele cazuri, remisiune, dar compresia căilor aeriene poate fi fatală și, prin urmare, poate deveni necesară o intervenție mult mai rapidă. Abordarea EBV-LPD este similară celei descrise în alte secțiuni.

TRANSPLANTUL HEPATIC

Infecțiile timpurii

Ca și în alte contexte de transplant, infecțiile bacteriene timpurii reprezintă o problemă majoră ulterioară transplantului hepatic. După o intervenție chirurgicală, în primele 24 de ore sau, uneori, pe intervale mai lungi, numeroase centre administrează antibiotice sistemice cu spectru larg, chiar și în absența unei infecții confirmate. Cu toate acestea, în ciuda profilaxiei, complicațiile infecțioase sunt comune și sunt

corelate cu durata intervenției chirurgicale și cu tipul drenajului biliar. O intervenție chirurgicală cu durata > 12 ore este asociată cu un risc crescut de infecție. Pacienții care prezintă o coledoco-jejuno-stomă, cu drenaj al canalului biliar la nivelul unei anastomoze pe ansă în Y à la Roux, dezvoltă mai multe infecții fungice decât cei a căror bilă este drenată printr-o coledoco-coledoco-stomă, cu anastomoza ductului biliar comun al donatorului la ductul biliar comun al gazdei.

Peritonita și abcesele intraabdominale sunt complicații comune ale transplantului hepatic. Peritonitele bacteriene sau abcesele localizate pot rezulta în urma scurgerilor biliare. Scurgerile imediate sunt chiar mai frecvente în cazul transplanturilor hepatice de la un donator viu. Peritonita pacienților cu transplant hepatic prezintă adesea origine polimicrobiană, care implică în mod obișnuit enterococi, bacterii aerobe gram-negative, stafilococi, anaerobi, *Candida* sau, uneori, alte ciuperci invazive. Doar o treime dintre pacienții cu abcese intraabdominale au bacteriemie. Abcesele din prima lună după intervenția chirurgicală se pot forma nu doar în și în jurul ficatului, dar și în splină, în zona pericolică și în bazin. Tratamentul include administrarea de antibiotice și, după necesitate, drenaj.

Pacienții cu transplant hepatic au o incidență crescută a infecțiilor fungice și instalarea unei astfel de complicații (adesea candidozică) se corelează cu utilizarea preoperatorie a glucocorticoizilor, a tratamentului cu medicamente antibacteriene de lungă durată și utilizarea posttransplant a medicamentelor imunosupresoare. Multe centre, în aceste condiții, administrează fluconazol, cu rol profilactic.

Infecțiile etapei intermediare

Dezvoltarea stricturilor biliare postchirurgicale predispune pacienții la colangită. Incidența stricturilor este crescută în transplantul hepatic cu donator viu. Beneficiarii de transplant care prezintă colangită poate avea pusee febrile ridicate și frisoane, dar, de multe ori, lipsesc semnele și simptomele caracteristice colangitei clasice, care includ durerile abdominale și icterul. Cu toate că aceste rezultate pot sugera respingerea grefei, rejetul este, de obicei, însoțit de creșterea marcată a enzimelor funcționale hepatice. În contrast, în colangita pacienților cu transplant, rezultatele testelor funcționale hepatice (cu posibila excepție a nivelurilor fosfatazei alcaline) sunt adesea în limite normale. Diagnosticul definitiv al colangitei la pacienții cu transplant de ficat necesită evidențierea neutrofilelor agregate în probele de biopsie biliară. Din păcate, studiile invazive ale tractului biliar (colangiografia pe tub T sau colangio-pancreatografia retrogradă endoscopică) pot genera, ele însele, colangită. Din acest motiv, înainte de a întreprinde astfel de proceduri, numeroși medici recomandă o probă empirică de tratament cu antibiotice care să acopere microorganismele gram-negative și anaerobii, precum și acoperirea cu antibiotice, în cazul în care, eventual, procedurile sunt efectuate.

Reactivarea hepatitei virale este o complicație frecventă a transplantului de ficat (cap. 95). Hepatitele B și C recurente, în cazul cărora se poate efectua un transplant, sunt problematice. Pentru a preveni reinfectarea cu virusul hepatitei B, este recomandată profilaxia cu un agent antiviral optim sau o combinație de agenți (lamivudină, adefovir, entecavir) și imunoglobulina virusului hepatitei B, deși doza optimă, calea și durata tratamentului rămân controversate. Succesul legat de prevenirea reinfectării cu virusul hepatitei B a crescut în ultimii ani; în contrast, reinfectarea grefei cu virusul hepatitei C apare la toți pacienții, într-un interval de timp variabil. Sunt în curs de desfășurare studii referitoare la tratamentul agresiv pretransplant, al destinatarilor selecționați, cu agenți antivirali și regimuri profilactice/preemptive. Cu toate acestea, inițierea precoce a tratamentului pentru o afecțiune confirmată histologic, cu o combinație de ribavirină și interferon pegilat, a produs răspunsuri susținute, cu rate cuprinse în intervalul 25-40%. Diferite proteaze și inhibitori ai polimerazei, care blochează producția virusului hepatitic C, precum și un anticorp monoclonal al virusului sunt în curs de studii preclinice și clinice.

Ca și în alte condiții de transplant, boala de reactivare cu herpesvirusuri este frecventă (tabelul 13-4). Virusurile herpetice pot fi transmise prin intermediul organelor provenite de la donatori. Cu toate că hepatita cu CMV este depistată la aproximativ 4% din pacienții cu transplant de ficat, acesta nu este, de obicei, într-atât de severă, încât să necesite un retransplant. În lipsa profilaxiei, infecția CMV se dezvoltă la majoritatea beneficiarilor seronegativi de organe de la donatori CMV pozitivi, dar ratele de deces sunt mai mici la primitorii de transplant de ficat decât în rândul pacienților cu transplant pulmonar sau de cord-pulmon. Boala cauzată de CMV, după transplantul hepatic, poate fi, de asemenea, asociată cu sindromul ductului biliar dispărut. Pacienții răspund la tratamentul cu ganciclovir; profilaxia cu forme orale de ganciclovir sau aciclovir în doze mari poate reduce frecvența bolii. A fost sugerată contribuția reactivării HHV-6 în cadrul febrei timpurii și a leucopeniei posttransplant, cu toate că sechelele mai severe, descrise în transplantul de CSH, sunt neobișnuite. În acest context, HHV-6 și HHV-7 par a exacerba boala cu CMV. EBV-LPD după transplantul hepatic prezintă o tendință de implicare a ficatului și o astfel de boală poate proveni de la donator. Vezi secțiunile anterioare referitoare la analiza infecțiilor EBV în cadrul transplantului de organe solide.

TRANSPLANTUL PANCREATIC

Cel mai frecvent, transplantul de pancreas este realizat împreună cu sau după transplantul renal, deși poate fi efectuat și singur. Transplantul de pancreas poate fi complicat de infecții bacteriene și fungice timpurii. Cele mai multe transplanturi pancreatice sunt drenate în intestin, celelalte fiind drenate în vezica urinară. Pentru obținerea anastomozei dintre grefa pancreatică și intestin sau vezica urinară, este utilizată o manșetă duodenală. Drenajul intestinal prezintă risc de infecții precoce intraabdominale și ale alogrefelor cu bacterii enterice și levuri. Aceste infecții pot conduce la pierderea grefei. Drenajul la nivelul vezicii urinare determină o rată ridicată de infecții ale tractului urinar și de cistită sterilă; cu toate acestea, infecția poate fi, de obicei, eradicată cu agenți antimicrobieni adecvați. În ambele proceduri, în mod obișnuit, în timpul intervenției chirurgicale sunt utilizați agenți antimicrobieni profilactici. Imunosupresia agresivă este asociată cu infecțiile sistemice virale și fungice, cu debut tardiv; din acest motiv, pentru profilaxie, mai multe centre administrează un medicament antifungic și un agent antiviral (ganciclovir sau un congener).

În cazul pacienților care au primit un transplant pancreatic, aspectele referitoare la dezvoltarea infecției cu CMV,

EBV-LPD și a infecțiilor cu agenți patogeni oportuniști sunt similare cu cele ale celorlalți destinatari de SOT.

INFECȚII DIVERSE ÎN TRANSPLANTUL ORGANELOR SOLIDE

Infecțiile cateterului IV permanent (à demeure)

Utilizarea prelungită a cateterelor IV permanente pentru administrarea de medicamente produse din sânge și nutriție este frecventă în diverse condiții de transplant și prezintă un risc legat de infecțiile locale și ale fluxului sanguin. Infecția semnificativă a locului de inserare este cel mai frecvent cauzată de *S. aureus*. În mod obișnuit, infecția se extinde în fluxul sanguin în termen de o săptămână de la plasarea cateterului sau în cazul pacienților care devin neutropenici. Stafilococii coagulazo-negativi sunt cele mai frecvente microorganisme izolate în sânge.

Pentru discuții suplimentare referitoare la diagnosticul diferențial și la opțiunile terapeutice, vezi cap. 12.

Tuberculoza

Incidența tuberculozei în primele 12 luni de la transplantul de organe solide este mai mare decât cea observată după transplantul de CSH (0,23-0,79%) și variază în linii mari la nivel mondial (1,2-15%), reflectând prevalența tuberculozei în rândul populațiilor locale. Leziunile care sugerează pe radiografia toracică un episod anterior de tuberculoză, vârsta înaintată, diabetul zaharat, bolile hepatice cronice, GVHD și imunosupresia intensă sunt predictive pentru reactivarea tuberculozei și dezvoltarea bolii diseminate într-o gazdă cu afecțiuni latente. Tuberculoza a fost rareori transmisă de la donatorul de organe. Spre deosebire de rata scăzută a mortalității în rândul beneficiarilor de transplant de CSH, ratele de mortalitate în rândul pacienților SOT sunt raportate a fi de aproximativ 30%. Se recomandă atenție sporită, deoarece manifestările bolii sunt, de multe ori, cu localizare extrapulmonară (gastrointestinală, genito-urinară, nervoasă centrală, endocrină, musculo-scheletală, laringiană) și, uneori, atipice, manifestându-se ca o febră de origine necunoscută. Înainte de transplant, sunt indicate obținerea unui istoric detaliat și efectuarea unei evaluări directe, atât a donatorului, cât și a recipientului. Testarea cutanată a destinatarului cu derivatul proteic purificat poate fi incert, ca urmare a bolii și/sau a terapiei imunosupresoare cronice, dar testele recente pe bază de celule, care măsoară interferonul și/sau producția de citokine, pot face dovada unei sensibilități crescute în viitor. Toxicitatea izoniazidei nu a reprezentat o problemă semnificativă, cu excepția situației transplantului de ficat. Prin urmare, ar trebui continuată profilaxia corespunzătoare. O evaluare privind necesitatea tratării afecțiunilor latente ar trebui să includă o analiză atentă a posibilității obținerii unui rezultat fals negativ al testului. Până la confirmarea finală a tuberculozei suspectate, este indicat un tratament agresiv medicamentos multiplu, în conformitate cu recomandările CDC, ale Infectious Diseases Society of America și American Thoracic Society, din cauza ratelor ridicate de mortalitate la acești pacienți. Metabolismul alterat al medicamentelor (de exemplu, după administrarea concomitentă a rifampicinei și a anumitor medicamente imunosupresoare) poate fi monitorizat printr-o administrare atentă a concentrațiilor de medicamente și prin ajustarea corespunzătoare a dozelor. Urmărirea atentă a enzimelor hepatice este justificată, în special pe durata tratamentului cu izoniazidă, pirazinamidă și/sau rifampicină. Tuberculoza rezistentă la medicamente este deosebit de problematică în cazul acestor persoane (cap. 70).

Tumorile asociate virusurilor

În plus față de tumorile maligne asociate infecției cu gamma-herpesvirus (EVB, KSHV) și cu verucile simple (HPV), alte tumori care sunt asociate virusurilor sau suspectate de a fi asociate virusurilor se dezvoltă, cu o mai mare probabilitate, la pacienții cu transplant, în special la cei care necesită imunosupresie pe termen lung, decât în rândul populației generale. Intervalul de dezvoltare a tumorii este, de obicei, mai mare de un an. Beneficiarii de transplant dezvoltă cancere ale pielii sau ale buzelor, altele decât melanomul, care, spre deosebire de cancerele cutanate *de novo*, au un raport mare al celulelor scuamoase față de celulele bazale. HPV poate juca un rol major în cadrul acestor leziuni. Carcinoamele de col uterin și cele vulvare, destul de evident asociate cu HPV, se dezvoltă cu frecvență crescută la pacienții de sex feminin cu transplant. Printre pacienții cu transplant renal, ratele melanomului sunt doar cu puțin mai mari, iar ratele cancerelor renale și ale vezicii urinare sunt crescute.

VACCINAREA BENEFICIARILOR DE TRANSPLANT

Pe lângă administrarea profilaxiei cu antibiotice, pacienții cu transplant ar trebui să fie vaccinați împotriva potențialilor agenți patogeni **(tabelul 13-7)**. În cazul beneficiarilor de transplant de CSH, răspunsurile optime nu pot fi realizate până după restabilirea imunității, în pofida imunizării anterioare a donatorului și a gazdei. Primitorii unui transplant alogen de CSH, în cazul în care urmează să fie protejați împotriva agenților patogeni, trebuie reimunizați. Situația este mai puțin clară în cazul transplantului autolog. În cazul în care sunt transferate într-un număr adecvat, celulele T și B din sângele periferic pot reconstitui răspunsul imun. Cu toate acestea, pacienții cu cancer (în special cei cu boala Hodgkin, la care vaccinarea a fost studiată extensiv), care sunt în perioada de chimioterapie, nu răspund normal la imunizare și titrurile anticorpilor față de agenții infecțioși scad mai rapid ca în cazul indivizilor sănătoși. Prin urmare, chiar și pacienții cu imunosupresie, care nu au suferit transplant de CSH, pot avea nevoie de doze de rapel vaccinal. În cazul în care celulele de memorie sunt eliminate în mod specific, ca parte a unei proceduri „de curățare" de celule stem, va fi necesară reimunizarea destinatarului cu o nouă serie primară. Momentul optim al imunizării diferitelor populații cu transplant este în curs de evaluare. Imunizarea anuală împotriva gripei a membrilor familiei și a altor contacte (inclusiv a personalului medical de îngrijire) asigură beneficii pacientului prin prevenirea diseminării locale.

În absența unor date convingătoare cu privire la momentul oportun, este rațional să se administreze vaccinurile conjugate pneumococic și împotriva *H. influenzae* tip b, atât destinatarilor de CSH autolog, cât și celor cu transplant alogen, după 12 luni de la transplant. La momentul actual, este recomandată o serie care include atât vaccinul pneumococic conjugat 13-valent, cât și Pneumovax 23-valent



TABELUL 13-7

VACCINAREA BENEFICIARILOR DE TRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE (HSC) SAU DE TRANSPLANT DE ORGANE SOLIDE (SOT)

	TIPUL DE TRANSPLANT	
VACCIN	**CSH**	**SOT***
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Imunizare după transplant. Vezi recomandările CDC. (Pentru pneumococ, se poate indica o nouă serie primară)	Imunizare înaintea efectuării transplantului. Vezi recomandările CDC. (Pentru pneumococ, se recomandă rapel cu vaccin polizaharidic la fiecare cinci ani)
Antigripal	Vaccinarea se efectuează toamna. Sunt vaccinate contactele apropiate.	Vaccinarea se efectuează toamna. Sunt vaccinate contactele apropiate.
Polio	Se administrează vaccin inactivat.	Se administrează vaccin inactivat.
Antirujeolă/oreion/rubeolă	În absența GVHD, imunizarea se efectuează la 24 de ore după transplant.	Imunizarea se efectuează înaintea transplantului cu vaccin inactivat.
Antidifterie/pertusis/tetanos	Reimunizarea după transplant cu serie primară de DTaP. Vezi recomandările CDC.	Imunizare sau rapel înaintea transplantului cu Tdap; se administrează rapel la 10 ani sau la nevoie.
Antihepatită B și A	Reimunizarea după transplant. Vezi recomandările CDC.	Imunizarea se efectuează înaintea transplantului.
Antivirusul papiloma uman	Recomandările sunt în așteptare.	Recomandările sunt în așteptare.

* Imunizarea va fi administrată înaintea transplantului de organe solide, ori de câte ori este posibil.
Abrevieri: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DtaP, nivel maxim de toxoizi difteric și tetanic și pertusis acelular adsorbit; GVHD, boala grefă-contra-gazdă; Tdap, toxoid tetanic, toxoid difteric redus și pertusis acelular.
Notă: recomandările CDC vor fi verificate cu regularitate, deoarece se modifică frecvent după primirea de noi informații și de noi formule de vaccinuri specifice.

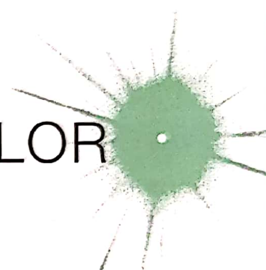
(urmând recomandările CDC). Vaccinurile pneumococ și anti-*H. influenzae* de tip b sunt deosebit de importante pentru pacienții care au suferit o splenectomie. De asemenea, este recomandat vaccinul polizaharidic conjugat împotriva *Neisseria meningitidis* (Menactra sau Menveo). În plus, vaccinurile antidifteric/tetanos/pertusis acelular și antipolio inactivat pot fi administrate în același interval de timp (12 luni și, după caz, 24 de luni după transplant). Unele autorități recomandă o nouă serie primară pentru tetanos/difterie/tuse convulsivă și cu vaccin antipolio inactivat, după 12 luni de la transplant. De asemenea, pare a fi recomandabilă vaccinarea pentru prevenirea hepatitei B și a hepatitei A (ambele vaccinuri omorâte). Vaccinul cu virus viu împotriva rujeolei/oreionului/rubeolei (ROR/MMR) poate fi administrat destinatarilor de transplant autolog, 24 de luni după transplant, și celor mai mulți beneficiarii de transplant alogenic de CSH, în aceleași condiții, în situația în care nu primesc terapie de întreținere cu medicamente imunosupresoare și nu prezintă GVHD în derulare. Riscul diseminării de la o persoană de contact din mediul familial este mai mic pentru vaccinul MMR decât pentru vaccinul antipolio. Nici pacienții și nici contactele familiale nu ar trebui să fie vaccinate cu vaccina, cu excepția cazului în care acestea au fost expuse virusului variolei. În cazul pacienților care prezintă GVHD activă și/sau li se administrează doze mari de întreținere cu glucocorticoizi, ar fi mai prudent să fie evitată administrarea tuturor vaccinurilor cu virus viu.

În cazul beneficiarilor de SOT, administrarea tuturor vaccinurilor uzuale și a dozelor de rapel indicate trebuie să fie finalizată, dacă este posibil, înainte de instalarea imunosupresiei, pentru maximizarea răspunsurilor. Pentru pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, administrarea vaccinului pneumococic trebuie repetată la fiecare cinci ani. Nu există date disponibile pentru vaccinul meningococic, dar, probabil, este rezonabil să fie administrat împreună cu vaccinul pneumococic. Vaccinul conjugat împotriva *H. influenzae* este sigur și ar trebui să fie eficace în cadrul acestei populații; din acest motiv, se recomandă a fi administrat înainte de transplant. Pentru adulți, nu sunt recomandate doze de rapel din acest vaccin. Destinatarii de SOT care continuă să primească medicamente imunosupresoare nu ar trebui să primească vaccinuri cu virus viu. Unei persoane din cadrul acestui grup, care este expusă la rujeolă, trebuie să i se administreze ser antirujeolic (imunoglobulină). În mod similar, unui pacient imunocompromis, seronegativ pentru varicelă, și care vine în contact cu o persoană care prezintă varicelă, trebuie să i se administreze imunoglobulina varicelo-zosteriană, cât mai curând posibil, neapărat în termen de 96 de ore; în cazul în care acest lucru nu este posibil, pacientul trebuie să inițieze imediat o serie de tratament de 10 până la 14 zile cu aciclovir. La întreruperea curei medicamentoase, în cazul unui număr mic de pacienți, poate încă să apară boala clinică; prin urmare, este indicată supravegherea. Reluarea rapidă a tratamentului cu aciclovir ar trebui să limiteze simptomele bolii. Persoanele de contact din mediul familial al beneficiarilor de transplant pot primi vaccinul viu atenuat VZV, dar, în cazul în care dezvoltă o erupție cutanată, persoanele vaccinate ar trebui să evite contactul direct cu pacientul. Vaccinurile formate din particule asemănătoare virusurilor (VLP) au fost autorizate pentru prevenirea infecției cu mai multe serotipuri de HPV, cele mai frecvent implicate în carcinoamele cervicale și anale și în verucile ano-genitale și laringiene. Vaccinurile VLP nu sunt vii; cu toate acestea, nu sunt încă disponibile informații cu privire la imunogenicitatea sau eficacitatea lor la pacienții cu transplant.



Pacienții imunocompromiși care călătoresc pot beneficia de unele, dar nu de toate vaccinurile (capitolele 4 și 5). În general, acești pacienți trebuie să primească orice preparat vaccinal omorât sau inactivat, adecvat zonei pe care o vizitează; această recomandare include vaccinurile pentru encefalita japoneză, virusul hepatitei A și B, poliomielită, infecția meningococică și febra tifoidă. Vaccinurile vii antifebră tifoidă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în cazul celor mai mulți pacienți imunocompromiși, dar poate fi utilizat vaccinul antitifoidic polizaharidic inactivat sau purificat. Vaccin viu împotriva febrei galbene nu trebuie administrat. Pe de altă parte, imunizarea primară sau rapelul cu vaccinul antihepatitic B care conține proteină purificată este indicat în cazul în care pacienții sunt susceptibili de a fi expuși. Pacienților care vor locui pentru mai mult de șase luni în zonele în care hepatita B este comună (Africa, Asia de Sud-Est, Orientul Mijlociu, Europa de Est, părți din America de Sud și Caraibe) ar trebui să li se administreze vaccinul antihepatitic B. De asemenea, vaccinul antihepatitic A inactivat ar trebui sa fie utilizat în condiții corespunzătoare (cap. 4). Acum este disponibil un vaccin combinat, care oferă o protecție dublă împotriva hepatitei A și hepatitei B. Dacă vaccinul antihepatitic A nu este administrat, călătorii ar trebui să ia în considerare protecția pasivă cu imunoglobulină (doza depinzând de durata călătoriei în zone de risc).

CAPITOLUL 14
INFECȚIILE ASOCIATE ÎNGRIJIRILOR DE SĂNĂTATE



Robert A. Weinstein

Costurile aferente infecțiilor dobândite în spital (nosocomiale) și a altor acțiuni de asistență de sănătate, asociate infecțiilor, sunt foarte ridicate. Se estimează că aceste infecții afectează 1,7 milioane de pacienți, au un cost de aproximativ 28-33 de miliarde $ și contribuie anual cu 99.000 de decese în spitalele din SUA. Deși eforturile pentru a reduce riscurile de infectare au fost contestate de numărul tot mai mare al pacienților imunocompromiși, al bacteriilor rezistente la antibiotice, al suprainfecțiilor virale și fungice, precum și al dispozitivelor și procedurilor invazive, punctul de vedere al partizanilor consumatorului – adesea denumit „toleranță zero" – susține că, pentru prevenire și control, aproape toate infecțiile asociate asistenței medicale ar trebui să poată fi evitate prin aplicarea strictă a ghidurilor bazate pe dovezi **(tabelul 14-1)**. Acest capitol revizuiește procedeele dobândite de asistență medicală și infecțiile legate de dispozitive, precum și activitățile de bază de supraveghere, prevenire, control și tratament.

ORGANIZARE, RESPONSABILITĂȚI ȘI CREȘTEREA EXAMINĂRII INFECȚIILOR ASOCIATE ÎNGRIJIRILOR DE SĂNĂTATE

Standardele Joint Comission impun ca toate spitalele acreditate să aibă un program activ de supraveghere, prevenire și de control al infecțiilor nosocomiale. Educația medicilor privind controlul infecției și epidemiologia asistenței medicale sunt necesare în cadrul programelor de cercetare a bolilor infecțioase și sunt disponibile prin cursuri on-line. Temerile cu privire la „siguranța pacienților" au condus la legislația federală care împiedică spitalele din SUA să actualizeze tarifele pe care Medicare trebuie să le plătească pentru costurile de spitalizare rezultate din cel puțin 10 evenimente specifice nosocomiale **(tabelul 14-2)** și au determinat eforturi naționale în vederea îmbunătățirii, evaluării și întocmirii unui raport public cu privire la metodele de îngrijire a pacientului (de exemplu, administrarea în timp util și adecvat a profilaxiei cu antibiotice perioperatorii) și la efectele produse asupra pacientului (de exemplu, ratele infecțiilor plăgilor chirurgicale). În anul 2009, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA a lansat un plan de acțiune interagenții major pentru prevenirea infecțiilor asociate asistenței medicale, care include o listă de obiective naționale de prevenire cu extindere pe cinci ani, precum reducerea cu 50% a infecțiilor fluxului sanguin asociate liniilor centrale (vezi www.hhs.gov/ophs/initiatives/hai/).

SUPRAVEGHERE

În mod tradițional, acțiunile profilactice legate de infecții au derulat studii asupra pacienților care au dobândit infecții în cadrul spitalelor (definite ca fiind cele care nu au fost

TABELUL 14-1
SURSE ALE GHIDURILOR DE CONTROL AL INFECȚIEI ȘI DE SUPRAVEGHERE

ORGANIZAȚIA	ROL	CONSTITUENȚII MAJORI	PAGINA WEB
Comitetul reunit	De reglementare	Unități spitalicești, facilități de îngrijire pe termen lung, laboratoare	www.jointcommission.org
CAP	De reglementare	Laboratoare	www.cap.org
OSHA	De reglementare	Lucrători	www.osha.gov
CMS	De reglementare	Furnizorii de Medicare și Medicaid	www.cms.hhs.gov
PQRI	De reglementare și consultativ	Profesioniști eligibili	www.cms.hhs.gov/pqri/
HHS Plan de acțiune	De reglementare și consultativ	Personal medical de îngrijire și de prevenire a infecțiilor	www.hhs.gov/ophs/initiatives/hai/
CDC			
DHQP	Consultativ	Facilități și personal medical	www.cdc.gov/ncidod/dhqp
HICPAC	Consultativ	Facilități și personal medical	www.cdc.gov/ncidod/dhqp/hicpac.html
NIOSH	Consultativ	Lucrători	www.cdc.gov/niosh
AHRQ	Consultativ	Amplu (de exemplu, personal medical)	www.ahrq.gov
NQF	Consultativ	Amplu (de exemplu, personal medical)	www.qualityforum.org
IOM	Consultativ	Amplu (de exemplu, personal medical)	www.iom.edu
Federal Influenza Planning	Consultativ	Asistență medicală și personalul de sănătate publică	pandemicflu.gov/professional/hospital/
Trust for America's Health	Consultativ	Amplu (de exemplu, publicul)	healthyamericans.org
CSTE	Consultativ și de societate profesională	Personalul de sănătate publică	www.cste.org
IDSA	De societate profesională	Medici/cercetători de boli infecțioase	www.idsociety.org
SHEA	De societate profesională	Epidemiologi	www.shea-online.org
HIS	De societate profesională	Epidemiologi	www.his.org.uk/resource_library.cfm
APIC	De societate profesională	Personal cu rol în prevenirea infecțiilor	www.apic.org
MedQIC	Îmbunătățire a calității	Amplu (de exemplu, personal medical)	www.qualitynet.org
IHI	Îmbunătățire a calității	Amplu (de exemplu, personal medical)	www.ihi.org
Leapfrog Group	Îmbunătățire a calității	Amplu (asigurați, consumatori, angajați și personal medical)	www.leapfroggroup.org/for_hospitals
NSQIP	Îmbunătățire a calității	Servicii de chirurgie	www.acsnsqip.org

Notă: CAP, College of American Pathologists; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; PQRI, Physician Quality Reporting Initiative; HHS, Health and Human Services; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; NQF, National Quality Forum; IOM, Institute of Medicine; CSTE, Council of State and Territorial Epidemiologists; IDSA, Infectious Diseases Society of America; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America; HIS, Hospital Infection Society; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; IHI, Institute for Healthcare Improvement; NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program.

prezente, nici incubate la momentul internării). Supravegherea necesită, cel mai adesea, revizuirea rezultatelor laboratorului de microbiologie, epidemiologia „pantofului de piele" din cadrul secțiilor de spital, precum și aplicarea unor definiții standardizate ale infecției. Mai multe programe „high-tech" de control al infecțiilor pot folosi bazele de date computerizate ale spitalului pentru algoritmul bazat pe supraveghere electronică (de exemplu, a cateterelor vasculare și a infecțiilor plăgilor chirurgicale). Sistemele informaționale comerciale de asistență medicală care facilitează aceste funcții sunt considerate produse „cu valoare adăugată". Cu toate că infecțiile înregistrate în condițiile de supraveghere la domiciliu și de îngrijire în spitalele de îngrijire acută pe termen lung (LTACH – long-term acute-care hospitals) se află încă în stadiul de conturare, rolul unor facilități în transmiterea germenilor patogeni rezistenți la substanțe antimicrobiene va necesita atenția sporită a sistemelor, pentru supravegherea și controlul infecțiilor.

Cele mai multe spitale vizează supravegherea infecțiilor asociate cu o morbiditate ridicată sau cu un nivel sporit al cheltuielilor. Activitățile de îmbunătățire a calității în supravegherea infecției au condus la un control sporit privind respectarea de către personal a politicilor de control al infecției (de exemplu, ascultarea recomandărilor de vaccinare antigripală). În spiritul a „ceea ce poate fi măsurat, poate fi îmbunătățit", majoritatea statelor, la momentul actual, solicită raportarea publică a metodelor de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale și/sau efectele asupra pacientului (**fig. 14-1**). Aceste legi de stat au adăugat niveluri noi de complexitate în ceea ce privește aspectele evaluate de

TABELUL 14-2

AFECȚIUNI DOBÂNDITE ÎN URMA ASISTENȚEI MEDICALE CARE NU SUNT ELIGIBILE PENTRU PLĂȚI SUPLIMENTARE FEDERALE[a]
Infecțiile asociate cateterului vascular
Infecțiile specifice plăgilor chirurgicale (de exemplu, după chirurgia de bypass arterial coronarian prin grefare, unele procedee ortopedice și unele procedee chirurgicale bariatrice)
Infecțiile tractului urinar asociate cateterelor
Ulcerele de decubit (stadiile III și IV)
Fracturile sau alte leziuni determinate de căderi sau traumatisme
Obiecte străine rămase după o intervenție chirurgicală
Embolia gazoasă
Incompatibilitățile sanguine
Tromboembolismul venos (după protezarea de șold sau genunchi)
Manifestările determinate de controlul deficitar al glicemiei

[a] Conform Legii reducerii deficitului federal din anul 2005, republicată pe 1 octombrie 2008. Medicare a sistat plățile suplimentare către unitățile spitalicești pentru aceste condiții dobândite ca urmare a asistenței medicale. Vezi www.cms.hhs.gov/HospitalAcqCond/06_Hospital_Acquired_Conditions.asp (ultima accesare, 16 noiembrie 2009)

către unitățile spitalicești și a modalităților de evaluare. De exemplu, în unele structuri medicale, există o tendință de restrângere a controlului asupra întregii unități și, în acest moment, numeroase state solicită ca spitalele care utilizează sistemul de raportare al Rețelei Naționale de Siguranță a Îngrijirilor de Sănătate (NHSN) a Centrului de Control și Prevenire a Bolilor (CDC) să furnizeze definiții unitare și să faciliteze transmiterea datelor. (NHSN este succesorul Sistemului Național de supraveghere a infecțiilor nosocomiale, un program al CDC care a colectat date de la aproximativ 350 de spitale, folosind definiții standardizate ale infecțiilor nosocomiale. Încrederea crescută a statelor cu privire la NHSN, pentru a facilita raportarea publică, a condus la participarea a aproape jumătate din cele aproximativ 5.200 de spitale de îngrijire de urgență din SUA. Această participare sporită poate reprezenta un moment de cotitură în asigurarea unei viziuni mai largi, la nivel național, a infecțiilor asociate asistenței medicale.)

Rezultatele supravegherii sunt exprimate în procente. În general, 5-10% din pacienți dezvoltă infecții nosocomiale. Cu toate acestea, astfel de statistici generale au o valoare redusă, cu excepția calificărilor referitoare la durata riscului, în funcție de locul infecției, de populația de pacienți, precum și de expunerea la factorii de risc. Numitorii semnificativi pentru ratele de infectare includ numărul pacienților expuși unui risc specific (de exemplu, pacienții care utilizează ventilatoare mecanice) sau numărul zilelor de intervenție (de exemplu, 1.000 de zile-pacient pe un ventilator). Tendințele de modificare în timp a procentelor ar trebui revizuite și ratele ar trebui să fie comparate cu valorile de referință regionale și naționale. Cu toate acestea, comparațiile interspitalicești pot fi înșelătoare din cauza gamei largi a factorilor de risc și de severitatea bolilor subiacente. Deși metodele de ajustare a acestor factori sunt rudimentare sau nu au fost validate, de obicei, evaluarea procedeelor (de exemplu, complianța privind igiena mâinilor) nu necesită ajustarea riscurilor și măsurile rezultate (de exemplu, ratele de infectare a plăgilor chirurgicale cardiace) permit identificarea spitalelor cu rate de infectare cu valori aberante în vederea unei evaluări ulterioare. Mai mult decât atât, analiza în timp a ratelor de infectare specifice unui spital poate determina dacă măsurile de control sunt eficiente și unde anume ar trebui să fie concentrate eforturile sporite.

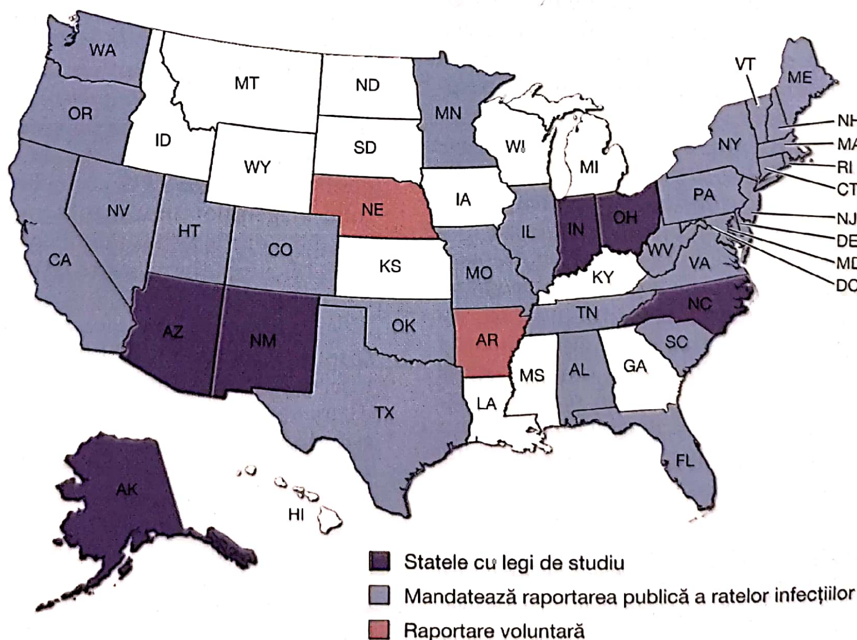


FIGURA 14-1
Hartă care indică statele SUA cu raportare publică obligatorie privind infecțiile asociate serviciilor de sănătate (HAI), statele cu legi privind raportarea publică a studiilor și statele cu legi de raportare voluntară. Vezi *www.apic.org/am/images/maps/mandrpt_map.gif* (ultima accesare 16 noiembrie 2009).

MĂSURI EPIDEMIOLOGICE DE BAZĂ ȘI GENERALE PENTRU PREVENIRE ȘI CONTROL

Infecțiile nosocomiale urmează modelele epidemiologice de bază, putând astfel contribui la stabilirea măsurilor directe de prevenire și control. Agenții patogeni nosocomiali prezintă rezervoare, sunt transmiși pe căi adesea previzibile și necesită gazde sensibile. Rezervoarele și sursele există în mediul inert (de exemplu, apa de la robinet contaminată cu *Legionella*), cât și în mediul viu (de exemplu, personalul medical infectat sau colonizat, pacienții și vizitatorii din spitale). De obicei, modul de transmitere este fie prin intermediul infecțiilor încrucișate (de exemplu, răspândirea indirectă a agenților patogeni de la un pacient la altul, prin intermediul mâinilor curățate inadecvat ale personalului medical), fie prin autoinoculare (de exemplu, aspirația florei orofaringiene în plămâni, de-a lungul unui tub endotraheal). Ocazional, agenții patogeni (de exemplu, streptococii grup A și numeroase virusuri respiratorii) sunt răspândiți de la o persoană la alta prin intermediul numeroaselor picături infecțioase eliberate prin tuse sau strănut. Mult mai rară – dar, de multe ori, devastatoare din punct de vedere al riscului epidemic – este răspândirea propriu-zisă pe calea aerului a mici nuclee sau picături (ca în varicela nosocomială) sau diseminarea unei surse comune, prin intermediul materialelor contaminate (de exemplu, fluidele intravenoase contaminate). Factorii care cresc susceptibilitatea gazdei includ condițiile de bază, anomaliile apărării înnăscute (de exemplu, ca urmare a polimorfismului genetic) și numeroasele intervenții și proceduri medico-chirurgicale, care ocolesc sau compromit apărarea normală a gazdei.

Programele de control al infecției din cadrul spitalelor trebuie să stabilească măsurile generale și specifice de supraveghere. Având în vedere evidențierea infecțiilor încrucișate, igiena mâinilor este unica măsură preventivă, de importanță majoră, în spitale. Rata de aderență a personalului medical față de recomandările referitoare la igiena mâinilor sunt foarte scăzute (< 50%). Motivele citate includ caracterul incomod, presiunea determinată de timp și deteriorarea pielii cauzată de spălarea frecventă. Fricționarea cu alcool Sinkless este rapidă și extrem de eficientă, și îmbunătățește, de fapt, starea mâinilor, deoarece conține emolienți și permite retenția uleiurilor naturale de protecție care ar fi îndepărtate odată cu clătirea repetată. Fricționarea cu alcool a mâinilor persoanelor care intră în contact cu pacientul este acum recomandată tuturor lucrătorilor medicali, cu excepția cazului când mâinile sunt vizibil murdare sau după îngrijirea unui pacient care face parte dintr-un focar de infecție cu *Clostridium difficile*, din cadrul unei unități de servicii medicale, situație în care sporii sunt rezistenți față de acțiunea bactericidă a alcoolului și necesită îndepărtarea mecanică. În aceste cazuri, se recomandă spălarea cu săpun și apă curentă.

INFECȚIILE NOSOCOMIALE ȘI CELE ASOCIATE DISPOZITIVELOR

Faptul că cel puțin 25-50% din infecțiile nosocomiale sunt datorate efectului combinat al florei proprii a pacientului și al dispozitivelor invazive evidențiază importanța îmbunătățirii modului de utilizare și proiectare a unor astfel de dispozitive. Educația intensivă, „gruparea" intervențiilor bazate pe dovezi **(tabelul 14-3)** și utilizarea listelor de verificare pentru a înlesni adeziunea pot reduce ratele de infectare prin îmbunătățirea asepsiei manevrelor și îndepărtarea dispozitivelor invazive în timpul cel mai scurt, însă menținerea unor astfel de avantaje necesită eforturi continue. În mod special este demn de remarcat că demisia sau lipsa personalului instruit pune în pericol îngrijirea sigură și eficientă a pacientului, acest fapt fiind asociat cu rate crescute de infectare.

Infecțiile tractului urinar

Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă aproximativ 34% din infecțiile nosocomiale; până la 3% din pacienții bacteriurici dezvoltă bacteriemie. Cu toate că ITU contribuie cu cel mult 15% la prelungirea spitalizării și i se poate atribui în medie un cost de doar 1.300 dolari, aceste infecții reprezintă rezervoare importante și surse pentru răspândirea în cadrul spitalelor a bacteriilor rezistente la antibiotice. Aproape toate infecțiile urinare nosocomiale sunt asociate cu o instrumentare precedentă sau cu o cateterizare a vezicii urinare, care determină un risc de infectare de 3-10% cu fiecare zi. În general, ITU sunt cauzate de agenți patogeni care se răspândesc până în spațiul periuretral din perineul sau tractul gastrointestinal al pacientului – cea mai frecventă patogeneză la femei – sau prin contaminarea intraluminală a cateterelor urinare, de obicei ca urmare a infecțiilor încrucișate determinate de furnizorii de servicii medicale care irigă cateterele sau golesc pungile de drenaj. Patogenii provin, ocazional, de la echipamentele urologice dezinfectate necorespunzător și, rareori, de la consumabilele contaminate.

Spitalele ar trebui să monitorizeze îndeaproape măsurile esențiale de performanță pentru prevenirea ITU nosocomiale (tabelul 14-3). Sigilarea joncțiunilor dintre cateter și tubul de drenaj poate ajuta la prevenirea întreruperilor în sistem. Îndemnul adresat clinicienilor de a evalua necesitatea unui pacient de utilizare continuă a unui cateter vezical poate îmbunătăți ratele de îndepărtare și poate reduce riscul infecției urinare, dar, de asemenea, poate întâmpina rezistență din partea personalului care asigură îngrijirea directă. De asemenea, ghidurile pentru gestionarea retenției urinare postoperatorii (de exemplu, cu ajutorul scanerelor vezicale) pot limita utilizarea sau durata cateterizării. Alte abordări pentru prevenirea ITU au inclus utilizarea la nivelul meatului a agenților antimicrobieni topici, folosirea dezinfectantelor pentru punga de drenaj și a cateterelor antiinfecțioase. Niciuna dintre aceste trei măsuri nu este considerată de rutină.

Administrarea agenților antimicrobieni sistemici în alte scopuri scade riscul ITU în primele patru zile de cateterizare, după care bacteriile rezistente sau levurile se manifestă ca agenți patogeni. Decontaminarea selectivă a intestinului este, de asemenea, asociată cu un risc redus. Cu toate acestea, niciuna dintre abordări nu este de rutină.

Irigarea cateterelor, cu sau fără agenți antimicrobieni, poate crește de fapt riscul infectării. Un cateter prezervativ pentru bărbați (prezervativ urinar), fără obstrucția vezicii urinare, poate fi mai acceptabil decât un cateter permanent și, dacă este menținut cu atenție, poate reduce riscul de ITU. Rolul cateterelor suprapubiene în prevenirea infecției nu este bine definit.

Tratamentul ITU se bazează pe rezultatele cantitative ale uroculturilor (cap. 28). Cei mai frecvenți patogeni sunt *Escherichia coli*, bacilii nosocomiali gram-negativi, enterococii și *Candida*. În tratamentul infecției dobândite la nivel

TABELUL 14-3

EXEMPLE DE „INTERVENȚII GRUPATE" (PACHET DE MĂSURI) PENTRU REDUCEREA INFECȚIILOR ASOCIATE SERVICIILOR CURENTE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ ȘI A ALTOR EVENIMENTE ADVERSE

Prevenirea infecțiilor cateterului venos central
Educă personalul referitor la modul de inserare și de îngrijire a cateterului.
Utilizează clorhexidină pentru a pregăti locul de inserție.
Utilizează precauțiile maxime de barieră în timpul introducerii cateterului.
Consolidează inserția de alimentare (de exemplu, printr-un kit de inserție).
Utilizează o listă de verificare pentru a spori adeziunea la pachet.
Împuternicește asistentul medical pentru a opri inserarea în cazul nerespectării regulilor de asepsie.
Curăță zilnic pacientul cu clorhexidină.
Întreabă zilnic: (mai) este necesar cateterul? Îndepărtează cateterul dacă nu mai este necesar sau dacă nu mai este folosit.
Prevenirea pneumoniei asociate ventilării și a complicațiilor
Capul patului se ridică la 30-45 de grade.
Dezinfectează cu regularitate orofaringele cu clorhexidină.
Aplică „vacanța de sedare" (întreruperea sedativelor) și evaluează zilnic posibilitatea detubării.
Aplică profilaxia ulcerului peptic.
Aplică profilaxia trombozei venoase profunde (cu excepția contraindicațiilor).
Prevenirea infecțiilor plăgilor chirurgicale
Alege cu înțelepciune chirurgul.
Administrează antibiotice profilactice în termen de o oră înainte de operație; întrerupe tratamentul în termen de 24 de ore.
Limitează orice îndepărtare a părului în momentul intervenției chirurgicale; folosește mașina de tuns sau nu îndepărta deloc părul.
Pregătește câmpul operator cu clorhexidină-alcool.
Menține nivelurile glucozei în limite normale pe tot intervalul perioperator (pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace)[a].
Menține normotermia perioperatorie (pacienții cu intervenții colo-rectale)[a].
Prevenirea infecțiilor tractului urinar
Plasează cateterul vezical numai atunci când este absolut necesar (de exemplu, pentru ameliorarea obstrucției), nu doar pentru comoditatea furnizorului.
Folosește o tehnică aseptică pentru inserarea cateterului și instrumentarea tractului urinar.
Minimizează manipularea sau deschiderea sistemelor de drenaj.
Întreabă zilnic: este necesară cateterizarea vezicii urinare? Dacă nu este necesară, elimină cateterul.
Prevenirea transmiterii încrucișate a infecției
Curăță mâinile prin fricționare cu alcool înainte și după orice contact cu pacienții sau cu mediul lor.

[a] Aceste componente de îngrijire sunt susținute de studii clinice și de dovezi experimentale efectuate în populațiile specificate; de asemenea, ele se pot dovedi valoroase și pentru alți pacienți chirurgicali.

Sursa: adaptate conform informațiilor prezentate pe următoarele site-uri: *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.html*; *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_hcpneumonia.html*; *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_surgicalsite.html*; *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/dpac_uti_pc.html*; *www.ihi.org*; *www.qualitynet.org/medqic*.

instituțional se aplică mai multe tipuri de restricții. În primul rând, la pacienții cu catetere permanente vezicale, în special la cei din instituțiile de îngrijire pe termen lung, „flora de cateter" – microorganisme care sunt situate pe crestăturile din interiorul lumenului cateterului – poate fi diferită de agenții patogeni efectivi ai tractului urinar. Prin urmare, pentru infecția suspectată în condițiile cateterizării cronice (în special la femei), este utilă înlocuirea cateterului vezical și obținerea unei probe de urină proaspăt evacuată. În al doilea rând, ca în toate infecțiile nosocomiale, în momentul inițierii tratamentului pe baza unei culturi pozitive este util să se repete cultura pentru a verifica persistența infecției. În al treilea rând, frecvența cu care se produc ITU poate duce la presupunerea eronată că numai această localizare este sursa infecției la un pacient febril internat în spital. În al patrulea rând, regăsirea *Staphylococcus aureus* în uroculturi poate rezulta din însămânțarea hematogenă și poate indica o infecție sistemică ocultă. În cele din urmă, deși *Candida* este cel mai frecvent patogen în ITU nosocomiale, la pacienții tratați în unitățile de terapie intensivă (ATI), tratamentul candiduriei este de multe ori lipsit de succes și este recomandat numai atunci când există invazia polului superior sau a peretelui vezical, obstrucție, neutropenie sau imunosupresie.

Pneumonia

Pneumonia reprezintă aproximativ 13% din totalul infecțiilor nosocomiale. Pneumonia asociată ventilației, care se instalează la 1 până la > 4 pacienți la 1.000 de zile de ventilație, este responsabilă pentru o medie de 10 zile suplimentare de spitalizare și pentru 23.000 de dolari costuri suplimentare pentru fiecare situație semnalată. Aproape toate cazurile de pneumonie bacteriană nosocomială sunt determinate de aspirația florei endogene sau a celei orofaringiene dobândite în spital (și, ocazional, a celei gastrice). Pneumoniile nosocomiale sunt asociate cu un număr mai mare de decese decât orice altă infecție localizată în altă zonă din organism. Cu toate acestea, mortalitatea atribuită pneumoniei asociate ventilației – cea mai frecventă și letală formă de pneumonie nosocomială – este situată în intervalul 6-14%; această cifră sugerează că riscul de deces cauzat de pneumonia nosocomială este afectat, în mare măsură, de alți factori, incluzând comorbidități, tratamentul inadecvat cu antibiotice și implicarea agenților patogeni specifici (în special *Pseudomonas aeruginosa* sau *Acinetobacter*). Supravegherea și stabilirea cu acuratețe a diagnosticului de pneumonie sunt adesea problematice în spitale, deoarece numeroși pacienți, în special cei din secțiile de ATI, prezintă radiografii toracice anormale, febră și leucocitoză, potențial atribuite unor cauze multiple. Pneumoniile virale, care sunt deosebit de importante în cazurile pediatrice și la pacienții imunocompromiși, sunt discutate în secțiunea referitoare la virusologie și în cap. 18.

Factorii de risc ai pneumoniei nosocomiale, în special ai pneumoniei asociate ventilației, includ acele evenimente care amplifică colonizarea agenților patogeni potențiali (de exemplu, un tratament antimicrobian anterior, circuitele ventilatorii sau echipamente contaminate sau scăderea acidității gastrice), cele care facilitează aspirația conținutului orofaringian în tractul respirator inferior (de exemplu, intubația, scăderea nivelului de conștiență sau prezența unui tub nazo-gastric) și cele care reduc mecanismele de apărare ale gazdei la nivel pulmonar și permit creșterea exagerată a agenților patogeni aspirați (de exemplu, boli pulmonare

obstructive cronice, vârstele extreme sau intervențiile chirurgicale la nivelul abdomenului superior).

Măsurile de control adresate combaterii pneumoniei (tabelul 14-3) au ca scop remedierea factorilor de risc legați de îngrijirea generală a pacientului (de exemplu, minimizarea aspirației favorizată de poziționarea în decubit dorsal) și întreținerea aseptică minuțioasă a echipamentului de ventilație (de exemplu, dezinfectarea sau sterilizarea tuturor componentelor reutilizabile ale circuitului, precum nebulizatoarele, înlocuirea tubulaturii/a circuitelor de respirație numai în caz de necesitate, ca urmare a unei funcționări defectuoase sau a murdăririi vizibile – mai degrabă, decât ținând cont de durata utilizării – reducerea numărului de întreruperi în sistem și asimilarea unei tehnici aseptice de secțiune). Cu toate că beneficiile decontaminării selective a orofaringelui și a intestinului cu agenți antimicrobieni neabsorbabili și/sau prin utilizarea postintubare de cure scurte de antibiotice sistemice au fost controversate, un studiu clinic multicentric randomizat, a demonstrat reducerea ratelor de mortalitate în cadrul ATI printre pacienții cu ventilație mecanică, care au suferit o decontaminare orofaringiană.

Printre măsurile preventive logice care necesită investigații suplimentare sunt și căile de intubație endotraheală pentru drenajul secrețiilor subglotice, care au fost asociate cu riscuri reduse de infectare pe durata utilizării postoperatorii pe termen scurt și, ori de câte ori este posibil, ventilația mecanică neinvazivă. Utilizarea tuburilor endotraheale acoperite cu argint poate reduce riscul pneumoniei ventilatorii asociate, dar nu este considerată o practică de rutină. Este demn de remarcat faptul că reducerea ratei pneumoniei secundare ventilației, de multe ori, nu a redus mortalitatea generală din cadrul ATI; faptul menționat sugerează că această infecție este un marker pentru pacienții care, altminteri, au un risc sporit de deces.

Cei mai probabili agenți patogeni incriminați în generarea pneumoniei nosocomiale și opțiunile de tratament sunt discutate în cap. 18. Merită a fi subliniate câteva considerații privind diagnosticul și tratamentul. În primul rând, criteriile clinice de diagnostic (de exemplu, febra, leucocitoza, dezvoltarea secrețiilor purulente, infiltratele radiografice noi sau în schimbare, modificările legate de necesarul de oxigen sau al ventilației) au o sensibilitate ridicată, dar o specificitate relativ scăzută. Aceste criterii sunt cele mai utile pentru selecția pacienților pentru proceduri bronhoscopice sau de altă natură, care oferă probe de la nivelul tractului respirator inferior, protejate de contaminarea tractului superior; culturile cantitative ale unor astfel de specimene au o sensibilitate diagnostică de aproximativ 80%. În al doilea rând, pneumonia nosocomială cu debut precoce, care se manifestă în primele patru zile de spitalizare, este, cel mai adesea, cauzată de agenți patogeni dobândiți în comunitate, precum *Streptococcus pneumoniae* și specii de *Haemophilus*, cu toate că unele studii recente au contestat acest punct de vedere. Pneumoniile cu debut tardiv, cel mai frecvent, sunt cauzate de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, specii de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* sau *Acinetobacter* – un agent patogen specific țărilor tropicale și care generează o preocupare crescândă în secțiile de ATI din Statele Unite. În cazul în care sunt utilizate tehnicile invazive pentru a diagnostica pneumonia asociată ventilației, proporția reprezentată de bacilii gram-negativi izolați se reduce de la 50-70% la 35-45%. Infecția prezintă o cauză polimicrobiană în peste 20-40% din cazuri. Rolul bacteriilor anaerobe în pneumonia asociată ventilației nu este bine definit. În al treilea rând, un studiu multicentric a sugerat că opt zile reprezintă durata adecvată a tratamentului pentru pneumonia nosocomială, cu o durată mai lungă (de 15 zile în cadrul acestui studiu), atunci când agentul patogen este reprezentat de *Acinetobacter* sau *P. aeruginosa*. În cele din urmă, în cazul pacienților febrili (în special a celor care au tuburi endotraheale sau gastrice introduse prin narine), ar trebui să fie luate în considerare mai multe surse oculte de infecții ale tractului respirator, în special sinuzita bacteriană și otita medie.

Infecțiile plăgilor chirurgicale

Plăgile infectate reprezintă aproximativ 17% din infecțiile nosocomiale, dar contribuie cu până la 7-10 zile suplimentare de spitalizare postoperatorie și cu o valoare a costurilor suplimentare de 3.000-29.000 de dolari, în funcție de procedura operativă și de agentul(ii) patogen(i). Perioada medie de incubație a plăgii infectate este de 5-7 zile – mai mult decât multe dintre intervalele de ședere postoperatorie. Din acest motiv și pentru că multe proceduri sunt acum efectuate, în principal, în ambulatoriu, incidența infecțiilor plăgilor a devenit mai dificil de evaluat. De obicei, aceste infecții sunt cauzate de flora endogenă a pacientului sau de cea dobândită în spital și de la nivelul mucoaselor; ocazional, sunt cauzate de răspândirea în aer a scuamelor cutanate provenite de la membrii echipei sălii de operație, care pot contamina plaga. Răspândirea infecției pe cale aeriană prin nuclee de picături este rară în sălile operatorii, cu excepția cazului în care există un „propagator“ (de exemplu, de streptococi grup A sau de stafilococi) în rândul personalului. În general, cele mai frecvente riscuri pentru infecția postoperatorie a rănilor sunt legate de calificarea tehnică a chirurgului, de bolile subiacente ale pacientului (de exemplu, diabetul zaharat, obezitatea) sau de vârsta înaintată și de momentul nepotrivit al profilaxiei cu antibiotice. Factorii suplimentari de risc includ prezența scurgerilor, șederea prelungită preoperatorie în spital, raderea câmpului operator cu aparatul de ras cu o zi înainte de o intervenție chirurgicală, durata prelungită a intervenției chirurgicale și prezența la distanță a focarelor de infecție (de exemplu, ITU netratate).

Partea importantă a literaturii de specialitate asociată factoriilor de risc ai infecțiilor teritoriilor chirurgicale și morbiditatea recunoscută, precum și costul acestor infecții au condus la eforturi naționale de prevenire – de exemplu, Proiectul de îmbunătățire a asistenței chirurgicale (SCIP – Surgical Care Improvement Project) – și la recomandări pentru „gruparea“ măsurilor preventive bazate pe probe (tabelul 14-3). Măsurile suplimentare includ considerații privind problemele tehnice chirurgicale și asepsia sălii de operație (de exemplu, evitând drenajele deschise sau de tip profilactic), precum și terapia preoperatorie pentru infecția activă. Raportarea rezultatelor de supraveghere către chirurgi a fost asociată cu reducerea ratelor de infectare. Administrarea preoperatorie de mupirocin intranazal pacienților colonizați cu *S. aureus*, baia antiseptică preoperatorie și suplimentarea intra- și postoperatorie a oxigenului rămân controversate din cauza rezultatelor contradictorii ale studiului, dar dovezile par să fie din ce în ce mai favorabile acestor intervenții.

Procesul de diagnosticare și de tratare a infecțiilor plăgilor începe cu o evaluare atentă a teritoriului chirurgical al pacientului postoperator febril. Manifestările clinice variază de la celulita evidentă sau formarea de abcese, la indicii mai subtile, cum ar fi „clic“-ul sternal după intervențiile chirurgicale pe cord deschis. Diagnosticul infecțiilor spațiilor organelor profunde sau abcesele subfrenice necesită un indice ridicat de suspiciune și utilizarea CT sau RMN. Diagnosticul infecțiilor dispozitivelor protetice, precum implanturile ortopedice, poate fi deosebit de dificil și necesită adesea

utilizarea unor tehnici radiografice intervenționale pentru a obține specimene periprotetice pentru cultură. Deoarece culturile de țesut articular periprotetic, obținute în cadrul unei intervenții chirurgicale, pot fi lipsite de agenți patogeni, care sunt izolați în biofilme aderente la proteze, culturile obținute prin liza cu ultrasunete (sonicare) de la nivelul articulațiilor protetice explantate au fost mai sensibile, în special în cazul pacienților care au primit agenți antimicrobieni în termen de două săptămâni de la o intervenție chirurgicală.

Cei mai frecvenți patogeni în infecțiile plăgilor postoperatorii sunt *S. aureus*, stafilococii coagulazo-negativi și bacteriile enterice și anaerobe. În cazul infecțiilor postoperatorii cu evoluție rapidă, care se manifestă în termen de 24-48 de ore față de o procedură chirurgicală, nivelul de suspiciune în ceea ce privește o infecție streptococică grup A sau clostridică (capitolele 39 și 46) ar trebui să fie ridicat. Tratamentul infecțiilor plăgilor postoperatorii necesită o sursă de control – drenajul sau excizia chirurgicală a materialului infectat sau necrotic – și terapia cu antibiotice, care vizează agenții patogeni cei mai probabili sau care sunt confirmați de laborator.

Infecțiile asociate accesului vascular și monitorizarea acestora

Bacteriemia legată de dispozitivele intravasculare provoacă aproximativ 14% din infecțiile nosocomiale; cateterele vasculare centrale (CVC) sunt răspunzătoare pentru cele mai multe dintre aceste infecții ale fluxului sanguin. Estimările naționale indică faptul că nu mai puțin de 200.000 de infecții sanguine asociate CVC apar în fiecare an în Statele Unite, cu o mortalitate atribuită de 12-25%, cu un interval mediu de spitalizare mai mare de 12 zile și cu un cost estimat de 3.700-29.000 de dolari per episod; o treime până la jumătate din aceste episoade apar în secțiile de terapie intensivă. Odată cu amplificarea îngrijirii pacienților grav bolnavi din comunitate, infecțiile fluxului sanguin asociate cateterului vascular, dobândite în condiții ambulatorii sunt din ce în ce mai frecvente. Va fi necesară o supraveghere extinsă a infecțiilor – în afara secțiilor de terapie intensivă și chiar în afara spitalelor.

Infecțiile fluxului sanguin asociate cateterismului provin, în mare parte, din microflora cutanată a zonei de inserare, cu agenți patogeni care migrează extraluminal, către vârful cateterului, de obicei, în timpul primei săptămâni după insertizare. În plus, contaminarea porțiunii centrale a CVC sau a porturilor sistemelor „fără ac" poate duce la infectarea intraluminală, pe intervale mai lungi, în special prin intermediul cateterelor implantate chirurgical sau a cateterelor tunelizate. Contaminarea intrinsecă a soluției administrate (în timpul procesului de fabricație) sau extrinsecă (la fața locului, într-o instituție de îngrijire a sănătății), deși rară, este cea mai frecventă cauză de infecție epidemică a fluxului sanguin asociată dispozitivului; contaminarea extrinsecă poate determina până la jumătate dintre bacteriemiile endemice conexe perfuziilor arteriale, utilizate pentru monitorizarea hemodinamică. Cei mai frecvenți agenți patogeni izolați în bacteriemia asociată dispozitivelor vasculare sunt reprezentați de stafilococii coagulazo-negativi, *S. aureus* (cu ≥ 50% din izolatele rezistente la meticilină din Statele Unite), enterococi, bacilii gram-negativi nosocomiali și *Candida*. Numeroși agenți patogeni, în special stafilococii, produc biofilme polizaharidice extracelulare care facilitează atașarea de catetere și asigură protecția față de agenții antimicrobieni. Proteinele „cvorum sensibile" ajută celulele bacteriene să comunice în timpul dezvoltării biofilmului.

Infecțiile asociate cateterelor vasculare și dispozitivelor de monitorizare sunt infecțiile nosocomiale cel mai ușor de prevenit. Într-un studiu efectuat în secțiile de ATI, măsurile de control al pachetelor de acțiuni bazate pe dovezi (tabelul 14-3) au fost izbitor de eficiente, eliminând aproape toate infecțiile. Spitalele ar trebui să monitorizeze periodic respectarea acestor indicatori de performanță. Utilizarea CVC impregnate cu agenți antimicrobieni sau antiseptici nu pare a fi necesară în cazul în care măsurile de prevenire sunt pe deplin puse în aplicare.

Măsurile de control suplimentare pentru infecțiile asociate accesului vascular includ utilizarea unui plasture impregnat cu clorhexidină la joncțiunea piele-cateter, îmbăierea medicală zilnică cu clorhexidină a pacienților din cadrul secțiilor ATI, aplicarea, la nivelul zonelor de acces, a pansamentelor semitransparente (pentru a ușura îmbăierea, precum și inspecția și protecția de secreții a zonei), evitarea zonei femurale pentru cateterizare, din cauza unui risc de infectare deosebit de mare (cel mai probabil legat de densitatea florei cutanate), plasarea cateterelor periferice în locații noi, la intervale de timp specificate (de exemplu, la fiecare 72-96 de ore), acțiune care poate fi înlesnită prin utilizarea unei echipe de terapie IV, și aplicarea traductoarelor disponibile pentru monitorizarea presiunii și utilizarea tehnicii aseptice pentru accesarea traductoarelor sau a altor porturi vasculare.

Problemele nerezolvate pentru pacienții cu grad ridicat de risc fac referire la adoptarea frecvenței optime pentru rotația teritoriului CVC (ținând cont de faptul că modificarea în același teritoriu a cateterului cu fir de ghidare nu reduce și poate chiar spori riscul de infectare), la rolul specific al unguentului cu mupirocin, un antibiotic topic cu acțiune antistafilococică excelentă în îngrijirea teritoriului specific, la gradele relative de risc reprezentate de cateterele centrale inserate periferic (linii PICC – peripherally inserted central catheters) și la raportul risc-beneficiu al utilizării profilactice de heparină (pentru a evita trombii de cateter, care pot fi asociați cu un risc crescut de infecție) sau al vancomicinei sau alcoolului (pentru spălarea sau prevenirea „blocării" cateterului – respectiv, instilarea de soluții concentrate antiinfecțioase în lumenul cateterului).

Infecția dispozitivului vascular este suspectată ținând cont de aspectului locului de plasare al cateterului sau prezența febrei sau a bacteriemiei, fără o altă sursă, la pacienții cu catetere vasculare. Diagnosticul este confirmat ca urmare a depistării acelorași specii de microorganisme în culturile periferice sanguine (de preferință două culturi extrase din vene periferice, prin puncții venoase separate) și cu ajutorul culturilor semicantitative sau cantitative recoltate din vârful cateterului vascular. Măsurile de diagnostic, mai puțin frecvent utilizate, includ (1) viteză diferită de pozitivare (>2 ore) a sângelui recoltat prin dispozitivul de acces vascular, comparativ cu o probă obținută dintr-o venă periferică, și (2) diferențele dintre culturile cantitative (valori triple sau mai mari) ale probelor de sânge, recoltate simultan, dintr-o venă periferică și prin intermediu unui CVC. Atunci când starea de sepsis este considerată ca fiind cauzată de perfuzie (de exemplu, din cauza debutului brusc al febrei sau al șocului, asociat momentului de administrare a terapiei perfuzate), ar trebui să fie păstrată o probă de produs de sânge sau de soluție perfuzată pentru obținerea de culturi.

Terapia infecției asociate accesului vascular este direcționată asupra patogenului identificat în sânge și/sau în teritoriul infectat. Considerente importante în tratament sunt nevoia unei ecocardiografii (ca metodă de evaluare

a pacientului pentru endocardită), durata tratamentului și necesitatea de a elimina cateterele potențial infectate. Într-un raport, aproximativ un sfert dintre pacien ii cu cateter intravascular – asociat bacteriemiei cu *S. aureus* – care au fost studiați prin ecocardiografie transesofagiană, au prezentat manifestări de endocardită; această investigație poate fi utilă pentru a determina durata adecvată a tratamentului.

Ghidurile detaliate, unanim acceptate, privind gestionarea infecțiilor legate de cateterul intravascular, au fost publicate și recomandă îndepărtarea cateterului, în cele mai multe cazuri de bacteriemie sau de fungemie, determinate de prezența CVC netunelizate. La încercarea de a salva un cateter potențial infectat, unii clinicieni folosesc „blocarea cu antibiotic", metodă care poate facilita penetrarea biofilmelor infectate, suplimentar față de terapia antimicrobiană sistemică. Într-un studiu izolat al unui centru asupra cateterelor de hemodializă, doar aproximativ o treime dintre tentativele de salvare s-a soldat cu reușite, cu toate că îndepărtarea întârziată nu pare să crească riscul complicațiilor.

De multe ori, un potențial CVC infectat poate fi schimbat peste un fir de ghidare. În cazul în care culturile din vârful cateterului îndepărtat sunt pozitive, cateterul de înlocuire va fi mutat într-un nou teritoriu; în cazul în care culturile vârfului sunt negative, cateterul de înlocuire poate rămâne în teritoriul originar, dar poate exista un risc crescut de infecție ulterioară, ca urmare a acestei manipulări.

Autorii ghidurilor de tratament general acceptate recomandă ca decizia de a elimina un cateter tunelizat sau a unui dispozitiv implantat, suspectat ca fiind sursa bacteriemiei sau fungemiei, ar trebui să se bazeze pe severitatea bolii pacientului, soliditatea dovezilor referitoare la infectarea dispozitivului, prezența unor complicații locale sau sistemice, o evaluare a agenților patogeni specifici și, în cazul în care cateterul sau dispozitivul este inițial menținut, răspunsul pacientului la tratamentul antimicrobian. Pentru pacienții cu infecția căii de insertizare, succesul terapeutic fără îndepărtarea cateterului este neobișnuit. Pentru pacienții cu tromboflebită venoasă supurativă, de obicei, este necesară excizia venei afectate.

TEHNICILE DE IZOLARE

Metodele consemnate, referitoare la izolarea pacienților infecțioși, sunt o componentă standard a programelor de control al infecției. Pentru a înlocui ghidurile sale anterioare, specifice germenilor patogeni, CDC a publicat, în 2006, un set de recomandări pentru controlul microorganismelor rezistente la antibiotice din cadrul unităților medicale; în anul 2007, CDC a publicat o ediție revizuită a instrucțiunilor sale esențiale de izolare, oferind recomandări actualizate pentru toate structurile sistemului de îngrijire a sănătății, incluzând spitalele pentru îngrijirea acută și pe termen lung, în ambulatoriu și pentru serviciile de îngrijire la domiciliu.

Măsurile standard de prevenire sunt concepute pentru îngrijirea tuturor pacienților din spitale și au ca scop reducerea riscului de transmitere a microorganismelor atât dinspre sursele recunoscute, cât și dinspre cele nerecunoscute. Aceste măsuri de prevenire includ utilizarea mănușilor de protecție, precum și curățarea mâinilor în cazul unui eventual contact cu (1) sânge, (2) oricare alte fluide corporale, secreții și excreții, indiferent dacă acestea conțin sau nu cantități vizibile de sânge, (3) leziuni cutanate și (4) mucoase. În funcție de riscurile expunerii, măsurile standard de prevenire includ, de asemenea, utilizarea măștilor, a ochelarilor de protecție și a halatelor.

Precauțiile referitoare la îngrijirea pacienților cu sindroame clinice potențial contagioase (de exemplu, diareea acută) sau cu infecții sau colonizări, suspectate sau diagnosticate, cu agenți patogeni transmisibili se bazează pe căile probabile de transmitere: *aeriană*, prin *picături* sau prin *contact*, pentru care personalul este dotat cel puțin cu mască de protecție respiratorie de unică folosință N95, măști chirurgicale sau, respectiv, mănuși și halat. Pentru bolile care au mai multe căi de transmitere pot fi combinate seturile de măsuri preventive (de exemplu, izolarea contactului și a căii aeriene pentru varicelă).

Pentru că unii agenți patogeni, predominant rezistenți la antibiotice, în special enterococii rezistenți la vancomicină (VRE – vancomycin-resistant enterococci), pot fi prezenți pe pielea intactă a pacienților internați în spitale, unii experți recomandă utilizarea mănușilor pentru orice contact cu pacienții care prezintă boli acute și/sau sunt internați în unități cu risc ridicat, precum ATI. Purtarea mănușilor nu înlocuiește necesitatea igienizării mâinilor, deoarece, uneori, mâinile devin contaminate pe durata utilizării sau îndepărtării mănușilor (până la 20% din fazele de interacțiune).

PROBLEMELE EPIDEMICE ȘI EMERGENTE

Declanșarea epidemiilor și emergența agenților patogeni sunt întotdeauna știri importante, dar, probabil, reprezintă sub 5% din totalul infecțiilor nosocomiale. Investigarea și controlul epidemiilor nosocomiale necesită ca personalul de control al infecției să realizeze o definire a situației, confirmând existența unui focar real (deoarece epidemiile aparente pot fi reprezentate de pseudofocare de supraveghere sau de artefacte de laborator), cu revizuirea practicilor de asepsie și de utilizare a dezinfectantelor, să determine gradul de extindere a focarului, să efectueze o anchetă epidemiologică pentru a identifica modalitățile de transmitere, să lucreze îndeaproape cu personalul din laboratoarele de microbiologie pentru efectuarea de culturi din sursele comune sau, după caz, obținute de la personalul de legătură și pentru stabilirea carantinei, importantă din punct de vedere epidemiologic, și să intensifice supravegherea pentru evaluarea efectului măsurilor de control. În general, măsurile de control includ consolidarea practicilor aseptice de rutină și igiena mâinilor, concomitent cu încercarea de a identifica problemele de complianță, care ar fi putut favoriza apariția focarului, asigurând izolarea corespunzătoare a cazurilor (și instituirea carantinei grupului și, la nevoie, asigurarea asistenței medicale), precum și punerea în aplicare a controalelor suplimentare ținând cont de constatările anchetei. Urmează exemple referitoare la unele probleme emergente și potențiale epidemii.

Infecțiile virale respiratorii: pandemia de gripă



Infecțiile cauzate de sindromul respirator acut sever (SARS – severe acute respiratory syndrome), asociate coronavirusului, au provocat sistemele de sănătate la nivel mondial în 2003 (cap. 91). Măsurile de bază de control al infecției au contribuit la menținerea, la nivel mondial, a numărului cazurilor și deceselor la circa 8.000 și, respectiv, 800, deși infecțiile SARS au profitat de lipsa de aderență la protocol sau de nerespectarea condițiilor de biosiguranță a laboratoarelor. Epidemiologia SARS – răspândit în mare măsură în cadrul familial, odată cu apariția cazurilor de îmbolnăvire, sau în spitale – contrastează puternic cu cea

a gripei (cap. 92), care adesea este contagioasă o zi înainte de debutul simptomelor; se poate răspândi rapid în comunitate în rândul persoanelor neimunizate și chiar și în varianta sa sezonieră ucide nu mai puțin de 35.000 de persoane în fiecare an, în Statele Unite. Controlul gripei sezoniere a depins de (1) utilizarea unor vaccinuri eficiente, cu recomandări din ce în ce mai cuprinzătoare bazate pe dovezi pentru vaccinarea copiilor, populației generale și a personalului medical, (2) utilizarea de medicamente antivirale pentru tratamentul precoce și pentru profilaxie, ca parte a controlului focarului, în special pentru pacienții cu risc crescut și în condiții de risc crescut, precum unitățile de îngrijire medicală sau spitale, și (3) controlul infecției (supraveghere și precauții privind combaterea dispersării picăturilor) în cazul pacienților simptomatici.

Odată cu apariția în Asia, în ultimii ani, a unor focare localizate de gripă aviară (H5N1), preocupările legate de potențialul unei pandemii de gripă a condus la recomandări universale privitoare la „igiena respiratorie și normele de conduită în tuse" (în esență, „acoperă-ți tusea"), așa cum au fost descrise și promovate în anul 2007 în *Recomandările CDC privind măsurile de prevenire pentru izolare* și pentru „limitarea sursei" (de exemplu, utilizarea măștilor de față și separarea spațială) pentru pacienții din ambulatoriu cu boli respiratorii potențial infecțioase; la reexaminarea însemnătății intervențiilor nefarmacologice asociate pandemiei de gripă din 1918-1919, precum „distanțarea socială" (de exemplu, închiderea școlilor și a locațiilor adresate comunității), și la dezbaterea cu privire la nivelul protecției respiratorii necesar personalului medical (cum ar fi, dacă să utilizeze, mai degrabă, măștile de protecție respiratorie N95, cu eficiență sporită, recomandate pentru izolarea respirației, decât măștile chirurgicale utilizate pentru protecția față de picături).

În primăvara anului 2009, o nouă tulpină de virus gripal – H1N1 sau virusul „gripei porcine" – a provocat prima pandemie de gripă din ultimele patru decenii. Intervențiile bazate pe experiența cu gripa sezonieră și cu pandemiile anterioare au inclus (1) utilizarea agresivă a măsurilor de control al infecțiilor (de exemplu, protecția față de picături și contact pentru cazurile suspecte de gripă), (2) utilizarea ierarhizată a stocurilor limitate de vaccin monovalent antigripal H1N1 pentru femeile gravide, copii și adulți cu comorbidități (din cauza unui risc crescut sau a unor efecte amplificate ale H1N1) și pentru personalul medical și lucrătorii din siguranța publică (din cauza perceperii necesității de a menține un grup satisfăcător de personal din cadrul infrastructurilor absolut necesare), (3) utilizarea terapeutică promptă a inhibitorilor de neuraminidază și autorizarea de urgență pentru utilizarea clinică a preparatelor parenterale experimentale din această clasă și (4) utilizarea profilactică a inhibitorilor de neuraminidază în anumite condiții (de exemplu, în cazul personalului medical expus). De remarcat printre problemele controversate referitoare la controlul infecției a fost protecția respiratorie optimă (masca respiratorie N95, comparativ cu măștile chirurgicale) a personalului medical care a avut acces în camerele de izolare a persoanelor bolnave de gripă și necesitatea de a mandata vaccinarea antigripală a personalului de îngrijire medicală, ca urmare a ratelor jenant de scăzute de vaccinare în cadrul acestui grup cu risc ridicat.

Diareea nosocomială

O nouă tulpină mai virulentă de *C. difficile* – BI/NAP1/027 – a apărut în America de Nord, iar ratele globale ale *C. difficile* asociate diareei (cap. 47) au crescut, în special în rândul pacienților mai în vârstă, în spitale din SUA, în ultimii câțiva ani. Este investigat rolul potențial al expunerii la antibioticele mai nou apărute din grupa fluorochinolonelor în inducerea acestor schimbări. Măsurile de control adresate *C. difficile* includ utilizarea rațională a tuturor antibioticelor, suspiciune sporită pentru prezentările „atipice" (de exemplu, megacolonul toxic sau reacția leucemoidă fără diaree) și diagnosticarea imediată, instituirea tratamentului și implementarea prevenirii în caz de contact.

Focarele de infecție cu norovirus (cap. 94) din cadrul unităților medicale din SUA și Europa par să crească în frecvență, virusul fiind introdus, de cele mai multe ori, de vizitatorii bolnavi sau de către personalul medical. Acest agent patogen trebuie suspectat atunci când greața și vărsăturile sunt aspecte importante ale sindroamelor diareice caracterizate prin culturi bacteriene negative. Măsurile de prevenire referitoare la contact ar putea să necesite asocierea igienizării agresive a mediului (având în vedere persistența norovirusului pe obiecte), prevenirea cazurilor secundare din rândul personalului de curățenie, punând accent pe utilizarea echipamentului individual de protecție și pe igiena mâinilor, și excluderea activă a personalului bolnav și a vizitatorilor.

Varicela

Specialiștii cu rol în controlul infecțiilor instituie o anchetă privind expunerea la varicelă și un plan de control ori de câte ori personalul medical a fost expus varicelei (cap. 85) sau a lucrat în timp ce aveau sau cu 24 de ore înainte de a dezvolta varicelă. Sunt obținute numele lucrătorilor expuși și a pacienților, sunt revizuite antecedentele medicale și (dacă este necesar) se efectuează teste serologice imunologice; medicii sunt notificați cu privire la pacienții posibil expuși; în cazul persoanelor de contact imunocompromise sau a gravidelor, este luată în calcul profilaxia postexpunere cu imunoglobulina varicelo-zosteriană (IGVZ) (vezi tabelul 85-1); este recomandată utilizarea vaccinului împotriva varicelei sau administrarea preferențială a aciclovirului, variantă care este considerată o strategie alternativă pentru alte persoane sensibile; și angajaților posibil expuși li se acordă concediu în timpul perioadei de risc de îmbolnăvire (8-21 de zile sau, în cazul în care a fost administrată IGVZ, 28 de zile). Vaccinarea antivaricelă de rutină a copiilor și a angajaților susceptibili a determinat scăderea frecvenței și a problemelor legate de răspândirea nosocomială.

Tuberculoza

Măsurile importante pentru controlul tuberculozei (cap. 70.) includ recunoașterea promptă, izolarea și tratarea cazurilor; recunoașterea prezentărilor atipice (de exemplu, infiltratele lobilor mici, fără cavitație); utilizarea în încăpere a presiunii negative, aspirație 100%, camere private de izolare cu uși închise și cu o rată de schimbare a aerului de cel puțin 6-12 schimburi pe oră, utilizarea aparatelor de respirat N95 de către personalul medical care pătrunde în camerele de izolare, posibila utilizare a unităților de înaltă eficiență cu filtre pentru particulele din aer și/sau lumină ultravioletă pentru dezinfectarea aerului, în condițiile în care nu sunt fezabile sau fiabile alte dispozitive tehnice de control, și testarea cutanată a personalului susceptibil, care a fost expus la pacienții contagioși, înainte de izolare, în scopul monitorizării. Utilizarea, mai degrabă, a testelor serologice, decât a testele cutanate, în diagnosticul tuberculozei latente, în scopul controlului infecției, rămâne controversată.

Infecțiile streptococice grup A

Posibilitatea apariției unui focar de infecție cu streptococ grup A (cap. 39) ar trebui să fie luată în considerare în condițiile producerii chiar și a unui singur caz nosocomial. Cele mai multe focare implică plăgile chirurgicale și sunt cauzate de prezența în sala de operație a unei surse umane asimptomatice. Ancheta poate fi încurcată de prezența microorganismului în teritorii extrafaringiene, precum rectul și vaginul. Personalului medical implicat în transmiterea nosocomială a streptococilor grupa A nu i se va mai permite accesul în preajma pacienților și va putea reveni doar după ce calitatea de purtător a fost exclusă prin tratament antimicrobian.

Infecțiile fungice

Sporii levurilor sunt comuni în mediul înconjurător, în special pe suprafețele cu praf. În cazul în care zonele cu praf sunt perturbate în timpul reparațiilor sau a renovărilor din spital, sporii formează suspensii în aer. Inhalarea de spori de pacienții cu imunosupresie (în special cei neutropenici) creează un risc de infecție pulmonară și/sau a sinusurilor paranazale și de aspergiloză diseminată (cap. 111). Supravegherea de rutină, la pacienții neutropenici, a infecțiilor cu fungi filamentoși, precum *Aspergillus* și *Fusarium*, este utilă spitalelor pentru a stabili dacă acestea se confruntă, în mod nejustificat, cu riscuri extinse de mediu. Ca o chestiune de rutină, spitalele ar trebui să inspecteze și să curețe echipamentele de tratare a aerului, să revizuiască toate lucrările de renovare planificate împreună cu personalul de control al infecțiilor și, ulterior, să creeze bariere corespunzătoare, să elimine pacienții cu imunosupresie din zonele de renovare și să ia în calcul utilizarea filtrelor de admisie a particulelor de aer de înaltă eficiență în camerele în care sunt amplasați pacienții imunodeprimați.

Legioneloza

Cel mai adesea, pneumonia nosocomială cu *Legionella* (cap. 52) este cauzată de contaminarea apei potabile și afectează în mod predominant pacienții imunodeprimați, în special cei care primesc glucocorticoizi. Riscul variază foarte mult în cadrul și între diverse regiuni geografice, în funcție de gradul de contaminare a apei calde a spitalului și de practicile specifice spitalului (de exemplu, utilizarea necorespunzătoare a apei nesterile în echipamentele de terapie respiratorie). Trebuie efectuată supravegherea de laborator pentru *Legionella* nosocomială și un diagnostic de legioneloză ar trebui, probabil, să fie luat în considerare mai des decât se practică. În cazul în care sunt detectate cazuri nosocomiale, ar trebui să fie cultivate probe de mediu (de exemplu, apa de la robinet). Dacă se obțin culturi de *Legionella* și în cazul în care tipizarea izolatelor clinice și de mediu relevă o corelație, ar trebui să se realizeze măsuri de eradicare. O abordare alternativă este de a efectua periodic culturi din apa de la robinetele din secțiile în care sunt internați pacienții cu risc ridicat. În cazul în care *Legionella* este depistată, ar trebui să se efectueze probe de culturi pentru această bacterie, recoltate de la toți pacienții cu pneumonie nosocomială.

Bacteriile rezistente la antibiotice

Controlul rezistenței la antibiotice depinde de supravegherea atentă a laboratorului, cu depistarea precoce a problemelor; consolidarea în forță a asepsiei de rutină; punerea în aplicare a măsurilor preventive de izolare a tuturor pacienților colonizați și/sau infectați, utilizarea culturilor de supraveghere a pacienților pentru a determina cu mai mare precizie gradul de colonizare și, în cazul creșterii ratelor, inițierea în timp util a unei anchete epidemiologice. Tipizarea moleculară (de exemplu, electroforeza în gel cu impulsuri de câmp) poate facilita diferențierea unui focar produs de o singură tulpină (ceea ce necesită un accent sporit legat de igiena mâinilor și o evaluare a potențialelor expuneri la surse comune) de unul policlonal (care necesită un accent deosebit privind utilizarea prudentă a antibioticelor și legat de pachetul de măsuri privind utilizarea dispozitivelor; tabelul 14-3).



În prezent, sunt deosebit de îngrijorătoare câteva probleme legate de rezistența la antibiotice. În primul rând, apariția unei comunități asociată *S. aureus* rezistent la meticilină (CA-MRSA – community-associated methicillin-resistant *S. aureus*) a fost dramatică în numeroase țări, în care aproximativ 50% din „infecțiile stafilococice" dobândite în comunitate, în unele orașe din SUA, sunt acum cauzate de tulpini rezistente la antibioticele β-lactamice (cap. 38). Posibila pătrundere a CA-MRSA în spitale și impactul rezultat privind supravegherea și controlul infecțiilor MRSA nosocomiale sunt aspecte de maximă îngrijorare. În al doilea rând, în cadrul procesului în curs de derulare al reapariției, la nivel mondial, a bacililor nosocomiali gram-negativi multirezistenți, problemele noi includ rezistența mediată plasmidic la fluorochinolone, rezistența mediată de metalo-β-lactamază la carbapeneme, tulpinile de *K. pneumoniae* care conțin carbapenemaze (KPC) și tulpinile de *Acinetobacter* panrezistente. Numeroși bacili gram-negativi multirezistenți sunt sensibili doar la colistin, un medicament care, prin urmare, este „redescoperit".

În al treilea rând, a existat o recunoaștere reînnoită a rolului instituțiilor de asistență socială, iar acum a LTACH (Long Term Acute Care Hospitals), în răspândirea bacililor gram-negativi rezistenți, precum KPCs. În al patrulea rând, s-a remarcat creșterea răspândirii locale a tulpinilor de *E. coli* care adăpostesc o enzimă, CTX-M, în măsură să le confere rezistență amplă la antibioticele beta-lactamice; ținând cont de tendința de diseminare a focarului, aceste tulpini pot fi percepute ca o versiune gram-negativă a CA-MRSA. În cele din urmă, la câțiva pacienți, au fost raportate infecții clinice cu tulpini de MRSA, care prezintă rezistență înaltă la vancomicină din cauza plasmidelor VRE-derivate – aproape în toate Statele Unite și cel mai mult în Michigan – în contextul unui tratament prelungit sau repetat cu vancomicină și/sau cu colonizare VRE. Mult mai frecvent este întâlnit fenomenul de „fluaj al MIC" la vancomicină, respectiv, creșterea prevalenței tulpinilor de MRSA, care prezintă o sensibilitate peste limita superioară la vancomicină.

Personalul colonizat, care este implicat în transmiterea agenților patogeni nosocomiali rezistenți la antibiotice, și pacienții care prezintă o amenințare pot fi decontaminați în funcție de natura agentului patogen. În câteva secții ATI, decontaminarea gastrointestinală a pacienților a fost folosită cu succes, ca o măsură temporară de urgență pentru controlul focarelor de infecție cauzate de bacilii gram-negativi. Alte măsuri de control promițătoare aplicate în ATI includ îmbăierea zilnică a pacienților cu clorhexidină și aplicarea măsurilor de igienă asupra mediului; în cadrul studiilor recente, intervenția privind îmbăierea a dus la reducerea riscului de bacteriemie la pacienții medicali din ATI și ambele măsuri au redus transmiterea încrucișată a VRE. Metoda „caută și distruge" – respectiv, măsurile de supraveghere activă a culturilor pentru a detecta și izola „iceberg-urile de

rezistență" ale pacienților colonizați cu MRSA – în condițiile în care sunt excluse focarele, sunt creditate, în Olanda și Danemarca, cu eliminarea MRSA nosocomiale.

Deoarece utilizarea excesivă a antibioticelor cu spectru larg stă la baza multor probleme de rezistență, „administrarea de antibiotice" a fost promulgată în mod activ. Principalele reguli constau în a restricționa utilizarea anumitor agenți doar pentru indicații strict definite, în scopul de a limita presiunea selectivă asupra florei nosocomiale, și, în cazul pacienților în stare critică, atunci când este inițiată (în mod empiric) terapia cu spectru larg, ea trebuie „de-escaladată" cât mai curând posibil, pe baza rezultatelor testelor de cultură și de sensibilitate.

Bioterorismul și alte pregătiri pentru „evenimente în forță"

Atacul oribil asupra World Trade Center, din New York, în 11 septembrie 2001, expedierea ulterioară de spori de antrax în Statele Unite și dezvăluirile continue referitoare la planurile și activitățile teroriste din multe țări, incluzând Statele Unite, au transformat bioterorismul într-o sursă importantă de îngrijorare pentru programele de control al infecțiilor din spitale (cap. 7). Principiile esențiale de pregătire a spitalelor implică educația, comunicarea internă și externă și evaluarea riscurilor. Informațiile actualizate sunt disponibile din partea CDC (vezi www.bt.cdc.gov).

PROBLEMELE ANGAJAȚILOR SERVICIILOR DE SĂNĂTATE

Un angajat al unei instituții din cadrul serviciilor de sănătate reprezintă o componentă esențială a eforturilor sale de control al infecției. Personalul nou recrutat ar trebui să fie evaluat în cadrul serviciului, realizându-se anamneza cu referire la bolile contagioase contactate, pot fi identificate dovezile de imunitate față de variate boli, precum hepatita B, varicela, pojarul, oreionul și rubeola, i se pot administra imunizările pentru hepatita B, rujeolă, oreion, rubeolă și varicelă, după necesitate, și poate fi informat cu privire la necesitatea absolută a imunizării anuale antigripale, i se pot efectua schema inițială și „rapelul" vaccinării PPD (derivat proteic purificat de tuberculină), precum și testarea cutanată la tuberculină, și poate fi inițiată educația cu privire la responsabilitatea personală pentru controlul infecției. Evaluările salariaților trebuie să fie codificate pentru a îndeplini cerințele agențiilor de acreditare și de reglementare.

Serviciul de sănătate adresat angajaților trebuie să includă protocoale pentru a putea aplica adecvat măsurile necesare lucrătorilor expuși la boli contagioase (de exemplu, gripă) și a celor care au fost expuși la sângele pacienților infectați cu HIV sau cu virusul hepatitic B sau C, cutanat sau la nivelul mucoasei. De exemplu, este recomandată profilaxia postexpunere la HIV, cu o combinație de două sau trei medicamente antiretrovirale; consultații gratuite sunt disponibile din partea CDC PEPLine (1-888-HIV-4911). De asemenea, sunt necesare protocoale pentru a lua măsurile corespunzătoare atât în cazul persoanelor care îi îngrijesc pe cei cu boli contagioase comune (precum varicela, infecția streptococică grup A, gripa sau o altă infecție respiratorie, ori diareea infecțioasă), cât și în cazul celor care au problemele evidente de sănătate publică mai puțin frecvente (precum hepatita cronică B, C sau infecția cu HIV) pentru care ghidurile de control al expunerii au fost publicate de CDC și de Societatea Americană de Epidemiologie a Serviciilor de Sănătate (SHEA – Society for Healthcare Epidemiology of America).

CAPITOLUL 15
ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ ACUTĂ INFECȚIOASĂ FEBRILĂ

Tamar F. Barlam ■ Dennis L. Kasper

Medicul curant al pacientului febril cu boală acută trebuie să fie capabil să recunoască infecțiile care necesită o atenție urgentă.

În cazul în care aceste infecții nu sunt evaluate și tratate adecvat la prezentarea inițială, poate fi ratată posibilitatea de a modifica un efect negativ. În acest capitol sunt discutate prezentările clinice și abordarea pacienților cu situații de urgență ale bolilor infecțioase relativ comune. Aceste procese infecțioase și tratamentele lor sunt discutate în detaliu în alte capitole.

ABORDAREA PACIENTULUI **Boala acută febrilă**

Înainte de a se obține istoricul și de a fi efectuat un examen fizic, o evaluare imediată a aspectului general al pacientului poate furniza informații valoroase. Percepția subiectivă a medicului, conform căreia un pacient este în stare septică sau toxică, se dovedește adesea a fi exactă. Agitația vizibilă sau starea de anxietate a unui pacient febril poate fi un indicator al bolii critice.

ANAMNEZA Frecvent, simptomele de la momentul prezentării nu sunt specifice. Ar trebui să fie adresate întrebări detaliate despre debutul și durata simptomelor și cu privire la modificarea severității sau a ratei progresiei de-a lungul timpului. Factorii dependenți de gazdă și condițiile de comorbiditate pot mări riscul infectării cu anumite microorganisme sau, de obicei, este sesizată o evoluție mai mult decât fulminantă. Lipsa funcției splenice, alcoolismul asociat bolilor hepatice semnificative, consumul de droguri IV, infecția cu HIV, diabetul, afecțiunile maligne, transplantul de organe și chimioterapia, toate predispun la infecții specifice și, în mod frecvent, la o mai mare severitate. Pacientul trebuie să fie chestionat cu privire la factorii care ar putea ajuta la identificarea unui focar de infecție invazivă, precum infecțiile recente ale tractului respirator superior, gripa sau varicela, traume precedente, perturbarea barierelor cutanate din cauza lacerațiilor, a arsurilor, a intervențiilor chirurgicale, a piercingurilor sau a ulcerelor de decubit, și prezența unor corpuri străine, cum ar fi tampoanele nazale după rinoplastie, tampoanele sau articulațiile protetice. Călătoriile, contactul cu animalele de companie ori alte animale, sau activitățile care ar putea favoriza expunerea la căpușe sau țânțari pot conduce la diagnostice care altfel nu ar fi luate în considerare. Aportul alimentar recent, utilizarea de medicamente, contactul social sau la locul de muncă cu persoane bolnave, antecedentele privind vaccinarea, contactele sexuale recente și istoricul menstrual pot fi relevante. O trecere în revistă a sistemelor ar trebui să se concentreze pe orice semn neurologic sau modificări senzoriale, erupții sau leziuni ale pielii și dureri focale sau manifestări de sensibilitate și, de asemenea, ar trebui să includă o revizuire generală a simptomelor respiratorii, gastrointestinale sau genito-urinare.

EXAMINAREA FIZICĂ Trebuie efectuată o examinare fizică completă acordând o atenție specială mai multor zone care, uneori, sunt investigate trunchiat în examenele medicale de rutină. Evaluarea aspectului general al pacientului și a semnelor vitale, examinarea pielii și a țesuturilor moi și evaluarea neurologică prezintă o importanță deosebită.

Pacientul poate să apară fie neliniștit și agitat, fie letargic și apatic. Febra este de obicei prezentă, cu toate că pacienții vârstnici și gazdele compromise [de exemplu, pacienții cu uremie sau cirotici și cei care urmează tratamente cu glucocorticoizi sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)] pot fi afebrili, în ciuda infecției de bază grave . Măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a frecvenței respiratorii ajută la determinarea nivelului compromiterii hemodinamice și metabolice. Căile respiratorii ale pacientului trebuie evaluate pentru a exclude riscul obstrucției din cauza infecției orofaringiene invazive.

Diagnosticul etiologic poate deveni evident în contextul unei examinări aprofundate a pielii (cap. 9). De obicei, erupțiile peteșiale sunt observate în meningococemie sau în febra pătată a Munților Stâncoși (RMSF; vezi fig. 11-16); eritrodermia este asociată cu sindromul șocului toxic (TSS – toxic shock syndrome) și cu febra medicamentoasă. Examinarea țesutului moale și a celui muscular este critică. Zonele de eritem sau de hiperpigmentare, edemul și sensibilitatea pot indica fasceita necrozantă subiacentă, miozita sau mionecroza. Examenul neurologic trebuie să includă o evaluare atentă a stării mintale, pentru identificarea precoce a semnelor de encefalopatie. Ar trebui căutate dovezi privind rigiditatea nucală sau elemente neurologice focale.

EXAMENUL MEDICAL AMĂNUNȚIT ÎN VEDEREA DIAGNOSTICĂRII După o evaluare clinică rapidă, materialul de diagnostic trebuie obținut rapid și inițiat tratamentul cu antibiotice și de susținere. Sângele (pentru culturi, pentru numărătoarea inițială completă a elementelor sanguine, cu diferențierea acestora, pentru măsurarea electroliților serici, a azotului din ureea sanguină, a creatininei serice și a glucozei serice; și pentru efectuarea testelor funcționale hepatice) poate fi obținut în momentul fixării unei linii IV și înainte de administrarea antibioticelor. Pentru pacienții cu posibilă endocardită acută, trebuie efectuate trei seturi de culturi de sânge. Pacienților asplenici ar trebui să li se efectueze o examinare a unui frotiu de sânge pentru a confirma prezența corpilor Howell-Jolly (care indică absența funcției splenice) și un examen al stratului de plasmă coagulată, pentru depistarea bacteriilor; acești pacienți pot avea > 106 microorganisme pe mililitru de sânge (în comparație cu 104/mL, la pacienții cu splina intactă). Frotiurile de sânge recoltate de la pacienții cu risc de boli parazitare severe, precum malaria sau babesioza (vezi cap. 121) trebuie să fie examinate pentru stabilirea diagnosticului și pentru cuantificarea parazitemiei. De asemenea, frotiurile de sânge pot fi utile în diagnosticarea erlichiozei și a anaplasmozei.

Înainte de inițierea tratamentului cu antibiotice, pacienților cu posibilă meningită trebuie să li se recolteze o probă de lichid cefalorahidian (LCR). Manifestările focale, statusul mintal alterat sau edemul papilar ar trebui să fie evaluate prin imagistică cerebrală, înainte de puncția lombară, care, în acest context, ar putea declanșa hernierea. *Antibioticele trebuie administrate înainte de efectuarea imagisticii, dar după prelevarea de sânge pentru culturi.* Când culturile LCR sunt negative, culturile de sânge vor oferi diagnosticul în 50-70% din cazuri.

Abcesele focale necesită imediat CT sau RMN ca parte a unei evaluări pentru intervenția chirurgicală. Alte proceduri de diagnostic, precum culturile obținute din plăgi, nu ar trebui să întârzie inițierea tratamentului cu mai mult de câteva minute. Odată ce au fost finalizate evaluarea emergentă, procedurile de diagnosticare și (dacă

este cazul) consultul chirurgical (vezi în continuare), pot fi efectuate alte teste de laborator. Examenul radiologic adecvat, tomografia computerizată axială, RMN, analiza urinei, determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și ecocardiografia transtoracică sau transesofagiană, toate se pot dovedi importante.

TRATAMENT **Pacientul bolnav acut**

În cazul pacientului bolnav acut, tratamentul empiric cu antibiotice este esențial și ar trebui să fie administrat fără întârzieri nejustificate. Atunci când sunt selectate antibioticele, trebuie să se țină cont de prevalența crescută a rezistenței la antibiotice a bacteriilor dobândite din comunitate. Tabelul 15-1 listează tratamentele de primă linie pentru infecțiile luate în considerare în acest capitol. Pe lângă inițierea rapidă a tratamentului cu antibiotice, mai multe dintre aceste infecții necesită intervenție chirurgicală de urgență. Evaluarea neurochirurgicală pentru empiemul subdural, chirurgia oto-laringologică pentru posibila mucormicoză, și chirurgia cardio-toracică pentru pacienții în stare critică cu endocardită acută sunt la fel de importante ca tratamentul cu antibiotice. Pentru infecții precum fasceita necrozantă și mionecroza clostridiană, intervenția chirurgicală rapidă înlocuiește alte manevre diagnostice sau terapeutice.

Tratamentele adjuvante pot reduce ratele de morbiditate și mortalitate și includ dexametazonă pentru meningita bacteriană; imunoglobulină IV pentru sindromul șocului toxic și fasceita necrozantă cauzată de *Streptococcus* grup A, hidrocortizon în doză mică și fludrocortizon pentru șocul septic și drotrecogin alfa (activat), cunoscut, de asemenea, sub denumirea de proteina C activată recombinantă umană, pentru meningococemie și sepsisul sever. De obicei, terapiile adjuvante ar trebui să fie inițiate în primele ore de tratament; cu toate acestea, dexametazona pentru meningita bacteriană trebuie administrată înainte sau concomitent cu prima doză de antibiotic.

PREZENTĂRI SPECIFICE

Infecțiile enumerate în continuare, în funcție de prezentarea clinică obișnuită, pot avea rezultate rapid catastrofale, iar recunoașterea și tratarea lor imediată pot salva vieți. Regimurile terapeutice empirice recomandate sunt prezentate în tabelul 15-1.

SEPSISUL FĂRĂ UN FOCAR EVIDENT AL INFECȚIEI PRIMARE

Acești pacienți, inițial, au prezentat un scurt prodrom de simptome nespecifice și semne care progresează rapid la instabilitate hemodinamică, cu hipotensiune arterială, tahicardie, tahipnee, detresă respiratorie și stare mintală alterată. Coagularea intravasculară diseminată (CID), cu semnele clinice specifice unei diateze hemoragice, este un semn al prognosticului nefavorabil.

Șocul septic

(Vezi, de asemenea, cap. 16) Pacienții cu bacteriemie care determină șoc septic pot avea un focar primar de infecție (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau colangită) ce, inițial, nu este evident. Pacienții vârstnici, în cazul cărora se asociază comorbidități, gazdele compromise de malignități și neutropenie și pacienții care au suferit recent o intervenție chirurgicală sau spitalizare prezintă un risc crescut de efecte adverse. Pacienții cu bacteriemie cu microorganisme gram-negative, precum *Pseudomonas aeruginosa* sau *Escherichia coli*, și infecțiile cu microorganisme gram-pozitive, precum *Staphylococcus aureus*, inclusiv *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA), sau cu streptococi grup A pot prezenta hipotensiune arterială refractară și insuficiență multiorganică. De obicei, tratamentul poate fi inițiat empiric, bazat pe manifestările inițiale, pe factorii specifici gazdei (tabelul 16-3) și pe modelele locale de rezistență bacteriană. Rezultatele nefavorabile sunt evidente atunci când inițierea tratamentului antimicrobian este întârziat sau când, în cele din urmă, etiologia patogenă se dovedește a nu fi sensibilă față de regimul terapeutic inițial. Prin urmare, sunt recomandați agenții antimicrobieni cu spectru larg. Pentru pacienții cu sepsis sever trebuie avută în vedere terapia adjuvantă cu drotrecogin alfa (activat) sau glucocorticoizi.

Infecția masivă a pacienților asplenici

(Vezi, de asemenea, cap. 16) Pacienții fără funcție splenică prezintă risc de sepsis bacterian masiv. Pacienții adulți asplenici prezintă o rată a decesului prin sepsis de 58 de ori mai mare decât rata populației generale. Cele mai multe infecții se consideră că apar în primii doi ani după splenectomie, cu o rată a mortalității de aproximativ 50%, dar riscul crescut persistă pe tot parcursul vieții. În condiții de asplenie, majoritatea infecțiilor sunt provocate de bacteriile încapsulate. Adulții care, cel mai probabil, prezintă anticorpi față de aceste microorganisme, au un risc mai scăzut decât copiii. *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent izolat, cauzând 50-70% din cazuri, dar riscul de infectare cu *Haemophilus influenzae* sau *Neisseria meningitidis* este, de asemenea, crescut. Au fost descrise manifestări clinice severe ale infecțiilor cauzate de *E. coli*, *S. aureus*, streptococii grup B, *P. aeruginosa*, *Capnocytophaga*, *Bordetella holmesii*, *Babesia* și *Plasmodium*.

Babesioza

(Vezi, de asemenea, cap. 120) Un istoric al călătoriilor recente în zonele endemice sporește posibilitatea de infectare cu *Babesia*. La 1-4 săptămâni după mușcătura unei căpușe, pacientul prezintă frisoane, oboseală, anorexie, mialgii, artralgii, dificultăți de respirație, greață și dureri de cap; ocazional, sunt observate echimoze și sau peteșii. Căpușa care transmite cel mai frecvent *Babesia*, *Ixodes scapularis*, transmite, de asemenea, *Borrelia burgdorferi* (agentul bolii Lyme) și *Anaplasma*; se poate declanșa o infecție concomitentă având ca rezultat boli mai severe. Infecția cu specia europeană, *Babesia divergens*, generează mai frecvent forma fulminantă ca varianta produsă în SUA de speciile de *Babesia microti*. *B. divergens* produce un sindrom febril cu hemoliză, icter, hemoglobinemie și insuficiență renală și este asociat cu o rată a mortalității > 50%. Babesioza severă

TABELUL 15-1

TRATAMENTUL EMPIRIC PENTRU SITUAȚIILE DE URGENȚĂ ALE BOLILOR INFECȚIOASE COMUNE

SINDROMUL CLINIC	ETIOLOGII POSIBILE	TRATAMENT	COMENTARII	VEZI CAP.
Sepsis fără focar cert				
Șoc septic	Specii de *Pseudomonas*, bacili enterici gram-negativi, specii de *Staphylococcus*, specii de *Streptococcus*.	Vancomicină (1 g la 12 ore) ***plus*** gentamicină (5 mg/kg pe zi) ***plus*** piperacilină/tazobactam (3,375 g la fiecare 4 ore) ***sau*** cefepim (2 g la fiecare 12 ore)	Atunci când devin disponibile rezultatele culturilor, tratamentul trebuie ajustat. Drotrecogin alfa (activat)[a] sau hidrocortizon în doze mici și fludrocortizon[b] pot îmbunătăți rezultatul pacienților cu șoc septic.	38, 39, 54, 57, 16
Sepsis masiv după splenectomie	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore)	În cazul în care este identificată o tulpină β-lactam-sensibilă, vancomicina poate fi întreruptă.	16
Babesioza	*Babesia microti* (SUA), *B. divergens* (Europa)	Clindamicină (600 mg x 3/zi), ***plus*** Chinină (650 mg x 3/zi) ***sau*** Atovaquone (750 mg la fiecare 12 ore), ***plus*** Azitromicină (doză de încărcare de 500 mg, apoi 250 mg/zi)	Atovaquone și azitromicina sunt la fel de eficiente precum clindamicina și chinina și sunt asociate cu mai puține efecte secundare. Poate fi prudent tratamentul cu doxiciclină (100 mg x 2/zi[c]) pentru o posibilă coinfecție cu *Borrelia burgdorferi* sau cu specii de *Anaplasma*.	116, 120
Sepsis asociat cu elemente cutanate				
Meningococcemia	*N. meningitidis*	Penicilină (4 mU la fiecare 4 ore) ***sau*** Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore)	Luați în considerare înlocuirea proteinei C în meningococcemia fulminantă.	48
Febra pătată a Munților Stâncoși (RMSF)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclină (100 mg x 2/zi)	Dacă sunt luate în considerare atât meningococcemia, cât și RMSF, utilizați ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore) ***plus*** doxiciclină (100 mg x 2/zi[c]) sau cloramfenicol singur (50-75 mg/kg pe zi în patru doze divizate). În cazul în care este diagnosticată RMSF, doxiciclina s-a dovedit agentul superior.	79
Purpura fulminans	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore)	În cazul în care este identificată o tulpină β-lactam-sensibilă, vancomicina poate fi întreruptă.	37, 48, 50, 16
Eritrodermia: sindromul șocului toxic	*Streptococcus* grup A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Clindamicină (600 mg la fiecare 8 ore)	În cazul în care este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la fiecare 4 ore sau oxacilină, 2 g la fiecare 4 ore). Focarul bacteriei toxigene ar trebui să fie debridat; în cazurile severe[d] poate fi utilizată imunoglobulina IV.	38, 39
Septicemia cu manifestări la nivelul țesuturilor moi				
Fasceita necrozantă	*Streptococcus* grup A, floră mixtă aerobă/anaerobă, CA-MRSA[e]	Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Clindamicină (600 mg la fiecare 8 ore), ***plus*** Gentamicină (5 mg/kg/zi)	Evaluarea urgentă chirurgicală de urgență este critică. În cazul în care este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la 4 ore sau oxacilină, 2 g la fiecare 4 ore).	22, 38, 39

(*continuare*)

TABELUL 15-1

TRATAMENTUL EMPIRIC PENTRU SITUAȚIILE DE URGENȚĂ ALE BOLILOR INFECȚIOASE COMUNE (*CONTINUARE*)

SINDROMUL CLINIC	ETIOLOGII POSIBILE	TRATAMENT	COMENTARII	VEZI CAP.
Mionecroza clostridiană	*Clostridium perfringens*	Penicilină (4 mU la fiecare 4 ore) ***plus*** Clindamicină (600 mg la 8 ore)	Evaluarea chirurgicală de urgență este critică.	46
Infecțiile neurologice				
Meningita bacteriană	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*	Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore) ***plus*** Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore)	În cazul în care este identificată o tulpină β-lactam-sensibilă, vancomicina poate fi întreruptă. Dacă pacientul are peste 50 de ani și prezintă comorbidități, asociază ampicilină (2 g la 4 ore) pentru protecție față de *Listeria*. Dexametazona (10 mg la fiecare 6 ore x 4 zile) îmbunătățește rezultatele pacienților adulți cu meningită (în special cea de tip pneumococic) și cu LCR tulbure, colorația Gram a LCR pozitivă sau cu numărul leucocitelor LCR > 1.000/μL.	31
Abces cerebral, infecții craniene supurative	Specii de *Streptococcus*, specii de *Staphylococcus*, anaerobi, bacili gram-negativi	Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore) ***plus*** Metronidazol (500 mg la fiecare 8 ore)	Evaluarea chirurgicală de urgență este critică. În cazul în care este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilina, 2 mU la fiecare 4 ore sau oxacilină, 2 g la fiecare 4 ore).	31
Malaria cerebrală	*Plasmodium falciparum*	Artesunate (2,4 mg/kg IV la 0, 12 și 24 de ore; după care o dată pe zi)[f] ***sau*** Chinină (doza IV de încărcare de 20 mg sare/kg; apoi 10 mg/kg la fiecare 8 ore) ***plus*** Doxiciclină (100 mg IV la fiecare 12 ore)	Nu se folosesc glucocorticoizi. Dacă chinina IV nu este valabilă, se administrează chinidină IV. Pe parcursul tratamentului IV cu chinidină, presiunea arterială și funcția cardiacă vor fi monitorizate continuu și valoarea glucozei sanguine va fi verificată periodic.	116, 119
Abcesul spinal epidural	Specii de *Staphylococcus*, bacili gram-negativi	Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore) ***plus*** Ceftriaxonă (2 g la fiecare 24 ore)	Evaluarea chirurgicală de urgență este critică. În cazul în care este izolată o tulpină sensibilă la penicilină sau oxacilină, acești agenți sunt superiori vancomicinei (penicilină, 2 mU la fiecare 4 ore sau oxacilină, 2 g la fiecare 4 ore).	
Infecțiile focale				
Endocardita bacteriană acută	*S. aureus*, streptococ β-hemolitic, grup HACEK[g], specii de *Neisseria*, *S. pneumoniae*	Ceftriaxonă (2 g la fiecare 12 ore), ***plus*** Vancomicină (1 g la fiecare 12 ore)	Se ajustează tratamentul atunci când sunt disponibile rezultatele culturii. Evaluarea chirurgicală este esențială.	20

[a] Alfa drotrecoginul (activat) este administrat în doză de 24 μg/kg pe oră, 96 ore. A fost aprobat pentru utilizarea în cazul pacienților cu sepsis sever și cu un risc crescut de deces, așa cum este definit de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), cu scor ≥ 25 și/sau cu insuficiență multiorganică.
[b] Hidrocortizonul (50 mg IV în bolus, la fiecare 6 ore), împreună cu fludrocortizon (comprimat de 50 μg pe zi, 7 zile), pot îmbunătăți rezultatele sepsisului sever, în special în condițiile insuficienței suprarenale.
[c] Tetraciclinele pot acționa ca antagoniști pentru agenții β-lactamici. Se ajustează tratamentul imediat ce diagnosticul este confirmat.
[d] Doza optimă de imunoglobulină IV nu a fost determinată, dar doza medie din studiile observaționale este de 2 g/kg (doza totală administrată în decurs de 1-5 zile).
[e] Comunitatea dobândită de *S. aureus* rezistent la meticilină.
[f] În Statele Unite, Artesunate se obține prin intermediul CDC. Pentru pacienții diagnosticați cu forme severe de malarie, va fi inițiat tratamentul parenteral antimalaric cu doză completă, cu oricare dintre agenții antimalarici disponibili.
[g] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Aggregatibacter* (anterior *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* și *Kingella kingae*.

este caracteristică, în special, gazdelor asplenice, dar se poate manifesta și în cazul gazdelor cu funcție splenică normală, în special a celor care au > 60 de ani și a celor cu afecțiuni imunosupresoare de bază, precum infecția cu HIV sau tumorile maligne. Complicațiile includ insuficiență renală, insuficiență respiratorie acută și CID.

Alte sindroame septicemice

Tularemia (cap. 63) este depistată în SUA, dar se manifestă, în principal, în Arkansas, Missouri, Dakota de Sud și Oklahoma. Această boală este asociată cu iepurele sălbatic, căpușele și contactul cu muștele tabanide (tăun). Manifestările din forma tifică pot fi asociate cu cele ale șocului septic gram-negativ și cu o rată a mortalității > 30%, în special la pacienții cu stări comorbide de bază sau în condiții de imunosupresie. Ciuma este întâlnită rar în SUA (cap. 64), în primul rând după contactul cu veverițe, câini de prerie sau veverițe americane, dar este endemică în alte părți ale lumii, peste 90% din totalul cazurilor fiind depistate în Africa. Forma septică este deosebit de rară și este asociată cu șoc, insuficiență multiplă de organe și o rată a mortalității de 30%. Aceste infecții ar trebui să fie luate în calcul în contexte epidemiologice corespunzătoare. CDC enumeră *Francisella tularensis* și *Yersinia pestis* (agenții tularemiei și, respectiv, ai ciumei), împreună cu *Bacillus anthracis* (agentul antraxului), ca microorganisme importante care ar putea fi utilizate în bioterorism (cap. 7).

SEPTICEMIA CU MANIFESTĂRI CUTANATE

(Vezi, de asemenea, cap. 9) Erupțiile cutanate maculo-papulare pot caracteriza precoce boala meningococică sau rickettsioza, dar, de obicei, sunt asociate cu infecții non-emergente. Cel mai frecvent, exantemele sunt de origine virală. Infecția primară cu HIV prezintă, de obicei, o erupție cutanată, care este în mod tipic maculo-papulară, și implică partea superioară a corpului, dar se poate răspândi la nivelul palmelor și al tălpilor. Adeseori, pacientul este febril și poate avea limfadenopatie, dureri severe de cap, disfagie, diaree, mialgii și artralgii. Recunoașterea acestui sindrom oferă oportunitatea de a preveni transmiterea și de a institui rapid tratamentul și monitorizarea.

Erupțiile cutanate peteșiale cauzate de virusuri sunt rareori asociate cu hipotensiune arterială sau cu un aspect toxic, cu toate că pot exista excepții (de exemplu, rujeola severă sau infecțiile arbovirale). În alte condiții, erupțiile cutanate peteșiale necesită o atenție urgentă.

Meningococemia

(Vezi, de asemenea, cap. 48) Aproape trei sferturi dintre pacienții cu bacteriemie cu *N. meningitidis* prezintă erupție. Meningococemia afectează, cel mai adesea, copiii mici (adică, cei cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani). În Africa sub-sahariană, prevalența înaltă a bolii meningococice din cadrul serogrupului A reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică de mai mult de un secol. Mii de decese au loc anual în această regiune, care este cunoscută sub denumirea de „centura de meningită“, și valuri mari epidemice au loc aproximativ la fiecare 8-12 ani. În Statele Unite, cazuri sporadice și focarele apar în centrele de zi, școli (învățământ primar, până la nivel de colegiu) și cazărmi militare. Contactele casnice ale cazurilor exponente prezintă un risc de 400-800 ori mai mare de îmbolnăvire în rândul populației generale. Pacienții pot prezenta febră, cefalee, greață, vărsături, mialgii, modificări ale stării mintale și meningism. Cu toate acestea, forma rapid progresivă a bolii nu este de obicei asociată cu meningita. Inițial, erupția este roz, cu aspect opărit, și maculo-papulară, apare pe trunchi și extremități, după care devine hemoragică, formând peteșii. Peteșiile sunt inițial observate la nivelul gleznelor, al articulațiilor mâinilor, al axilelor, al mucoaselor și palpebral și la nivelul conjunctivei bulbare, cu răspândirea ulterioară la extremitățile inferioare și trunchi. În zonele de presiune pot fi observate grupuri peteșiale, de exemplu, în regiunea de presiune generată de manșeta tensiometrului. În meningococemia rapid progresivă (10-20% din cazuri), erupția peteșială devine rapid purpurică și pacienții dezvoltă CID, insuficiență multiplă de organe și șoc. Dintre acești pacienți, 50-60% evoluează către deces și, adesea, supraviețuitorii necesită debridare extinsă sau amputarea extremităților cangrenoase. Hipotensiunea cu peteșii, într-un interval < 12 ore, este asociată cu o mortalitate semnificativă. Cianoza, coma, oliguria, acidoza metabolică și creșterea timpului parțial de tromboplastină sunt, de asemenea, asociate cu un rezultat fatal. Corectarea deficitului de proteină C poate îmbunătăți rezultatul. Antibioticele administrate de medicul de familie, la nivelul cabinetului, înainte de evaluarea și internarea în spital, pot ameliora prognosticul; această observație sugerează că inițierea precoce a tratamentului poate salva vieți.

Febra pătată a Munților Stâncoși

(Vezi, de asemenea, cap. 79) RMSF este o boală transmisă de căpușe, cauzată de *Rickettsia rickettsii*, care apare în întreaga America de Nord și de Sud. Până la 40% din pacienți nu raportează antecedente legate de mușcătura unei căpușe, dar, de multe ori, poate fi determinat un istoric privind o călătorie sau o activitate în aer liber (de exemplu, camparea în zone infestate de căpușe). În primele trei zile, apar manifestări precum cefalee, febră, stare de rău generală, mialgie, greață, vărsături și anorexie. Din a treia zi, jumătate dintre pacienți prezintă elemente cutanate. Inițial, pe încheieturile mâinilor și glezne se dezvoltă macule albicioase, care apoi se întind pe picioare și trunchi. Leziunile devin hemoragice și, frecvent, sunt cu aspect peteșial. De-a lungul evoluției, erupția cutanată se extinde ulterior la palme și tălpi. Diseminarea centripetă este o trăsătură clasică a RMSF, dar apare la un număr restrâns de pacienți. Mai mult decât atât, 10-15% din pacienții cu RMSF nu dezvoltă o erupție. Pacientul poate fi hipotensiv și manifestă edem pulmonar necardiogen, stare confuzională, letargie și encefalită, progresând până la comă. De obicei, LCR conține 10-100 celule/µL, cu predominanța celulelor mononucleare. Nivelul glucozei din LCR este frecvent normal; concentrația proteinelor poate fi ușor crescută. Sunt menționate afectarea renală și hepatică și sângerările secundare daunelor vasculare. Infecția netratată are o rată a mortalității de 20-30%.



Alte boli rickettsiale determină morbiditate și mortalitate semnificative la nivel mondial. Febra pătată mediteraneană cauzată de *Rickettsia conorii* este întâlnită în Africa, Asia de Sud-Vest și zona sudică centrală

și în sudul Europei. Pacienții au febră, simptome asemănătoare gripei și o escară de inoculare la locul mușcăturii de căpușă. În 1-7 zile se dezvoltă o erupție maculo-papulară, implicând palmele și tălpile, dar care evită zona feței. Pacienții vârstnici sau cei cu diabet zaharat, alcoolism, uremie sau insuficiență cardiacă congestivă prezintă risc de boli severe, caracterizate prin implicare neurologică, detresă respiratorie și cangrena degetelor. Ratele mortalității asociate cu această formă severă a bolii se apropie de 50%. *Tifosul epidemic*, cauzat de *Rickettsia prowazekii*, este transmis în mediile infestate de păduchi și apare în condiții de sărăcie extremă, de război și de dezastre naturale. Pacienții prezintă un debut brusc, caracterizat prin febră ridicată, cefalee severă, tuse, mialgii și dureri abdominale. Mai mult de jumătate dintre pacienți dezvoltă o erupție maculo-papulară (în principal, pe trunchi), ce poate progresa către peteșii și purpură. Semnele grave includ delir, comă, convulsii, edem pulmonar necardiogen, necroza pielii și cangrenă periferică. În perioada preantibiotică, ratele mortalității se apropiau de 60% și, în focarele contemporane, continuă să depășească 10-15%. *Tifosul tropical* (scrub typhus), cauzat de *Orientia tsutsugamushi* – un gen separat din familia Rickettsiaceae – este transmis de larvele acarienilor sau ale puricelui de nisip și este una dintre cele mai frecvente infecții din Asia de Sud-Est și Pacificul de Vest. Microorganismul se găsește în zonele cu vegetație de înălțime redusă, cu arbuști (de exemplu, de-a lungul malurilor râurilor). Pacienții pot prezenta o escară de inoculare și se poate dezvolta o erupție maculo-papulară. Cazurile severe progresează către pneumonie, meningoencefalită, CID și insuficiență renală. Rata mortalității variază de la 1% până la 35%.

În cazul în care este recunoscută în timp util, rickettsioza este foarte receptivă la tratament. Doxiciclina (100 mg de două ori pe zi, 3-14 zile) reprezintă varianta optimă de tratament pentru adulți și copii. Cele mai noi macrolide și cloramfenicolul pot fi alternative adecvate.

Purpura fulminans

(Vezi, de asemenea, cap. 16 și 48) Purpura fulminans reprezintă exprimarea cutanată a CID și se manifestă sub forma unor zone extinse de echimoză și de bule hemoragice. Evoluția peteșiilor către purpură, echimoze și cangrenă este asociată cu insuficiență cardiacă congestivă, șoc septic, insuficiență renală acută, acidoză, hipoxie, hipotensiune arterială și deces. Purpura fulminans a fost asociată, în primul rând, cu *N. meningitidis,* dar, în cazul pacienților splenectomizați, poate fi alăturată *S. pneumoniae* și *H. influenzae.* O serie de studii de amploare redusă au sugerat că o corectare a deficitului de proteină C (evidentă în purpura fulminans meningococică) cu drotrecogin alfa (activat) poate îmbunătăți în mod impresionant rezultatul.

Ectima cangrenoasă

Șocul septic cauzat de *P. aeruginosa* sau *Aeromonas hydrophila* poate fi asociat cu ectima cangrenoasă (vezi fig. 57-1 și 11-35): vezicule hemoragice, înconjurate de o margine eritematoasă, cu necroză centrală și ulcerații. Aceste bacteriemii gram-negative sunt cele mai frecvente la pacienții cu neutropenie, arsuri extinse și hipogamaglobulinemie.

Alte infecții emergente asociate cu erupții cutanate

În cazul gazdelor cu boli hepatice, diabet, insuficiență renală sau în alte condiții de imunodeficiență, *Vibrio vulnificus* și alte bacteriemii determinate de vibrioni non-holerici (cap. 61) pot provoca leziuni cutanate focale și septicemie copleșitoare. După ingestia de crustacee crude contaminate există un debut brusc caracterizat prin stare de rău, frisoane, febră și hipotensiune arterială. Pacientul dezvoltă leziuni cutanate buloase sau hemoragice, de obicei, la nivelul extremităților inferioare, și 75% din pacienți prezintă dureri ale picioarelor. Rata mortalității poate fi de aproximativ 50-60%, în special în cazul în care pacientul se prezintă cu hipotensiune arterială. La pacienții cu ciroză hepatică, alte infecții cauzate de agenți precum *Aeromonas, Klebsiella* și *E. coli* pot provoca bule hemoragice și deces, ca urmare a septicemiei grave. La pacienții asplenici, *Capnocytophaga canimorsus* poate provoca șoc septic. Infecția se instalează, de obicei, ca urmare a unei mușcături de câine. Pacienții se prezintă cu febră, frisoane, mialgii, vărsături, diaree, dispnee, confuzie și cefalee. Manifestările includ un exantem sau eritem multiform (vezi fig. 11-25), marmorări cianotice sau cianoză periferică, peteșii și echimoze. Aproximativ 30% din pacienții cu această formă fulminantă decedează ca urmare a sepsisului invaziv și a CID, iar supraviețuitorii pot necesita amputare din cauza cangrenei.

Eritrodermia

Sindromul de șoc toxic (cap. 38 și 39) este, de obicei, asociat cu eritrodermie. Pacientul prezintă febră, stare de rău generală, mialgie, greață, vărsături, diaree și confuzie. Apare o erupție asemănătoare arsurii solare, posibil discretă și neuniformă, dar, de obicei, este difuză și se regăsește la nivelul feței, al trunchiului și al extremităților. Eritrodermia, care se descuamează după 1-2 săptămâni, este mai frecventă în sindromul de șoc toxic asociat infecției cu *Staphylococcus* decât în cea cu *Streptococcus*. Hipotensiunea se dezvoltă rapid, de multe ori în câteva ore de la debutul simptomelor. Este depistată insuficiența multiorganică. Insuficiența renală precoce poate precede hipotensiunea arterială și diferențiază acest sindrom de alte sindroame de șoc septic. Pot lipsi orice indicii asociate unei infecții focale primare, cu toate că, prin efectuarea unei anamneze atente, pot fi stabilite posibile căi cutanate sau mucoase de pătrundere în organism. Colonizarea este tipică pentru sindromul de șoc toxic stafilococic, mai degrabă decât infecția cu semnificație clinică a vaginului sau a unei plăgi postoperatorii, de exemplu, și mucoasele apar hiperemice, dar nu sunt infectate. Sindromul de șoc toxic streptococic este tot mai des asociat cu infecții ale pielii sau ale țesuturilor moi (incluzând fasceita necrozantă) și pacienții sunt mai susceptibili de a prezenta bacteriemie. Diagnosticul sindromului de șoc toxic este definit de criteriile clinice de febră, ale erupției cutanate, de hipotensiune arterială și ale implicării multiple a organelor. Rata mortalității pentru sindromul de șoc toxic asociat menstruației este de 5%, de 10-15% pentru cel nemenstrual și de 30-70% pentru cel streptococic.

Febrele hemoragice de etiologie virală



Febrele hemoragice de etiologie virală (cap. 102 și 103) sunt afecțiuni zoonotice cauzate de virusuri prezente în rezervoarele animale sau în vectorii

artropode. Aceste boli au răspândire globală și sunt limitate la zonele în care trăiesc speciile gazdă. Ele sunt cauzate de patru grupe majore de virusuri: *Arenaviridae* (de exemplu, febra Lassa, în Africa), *Bunyaviridae* (de exemplu, febra văii marelui rift, din Africa, sau febra hemoragică cu hantavirus, însoțită de sindrom renal, din Asia), *Filoviridae* (de exemplu, infecțiile virale Ebola și Marburg din Africa) și *Flaviviridae* (precum febra galbenă în Africa și America de Sud, și febra dengue în Asia, Africa și America). Febra Lassa și infecțiile cu virusurile Ebola și Marburg sunt transmise, de asemenea, de la o persoană la alta. Vectorii pentru majoritatea febrelor virale se găsesc în zonele rurale; febra dengue și febra galbenă sunt excepții semnificative. După un prodrom caracterizat prin febră, mialgii și stare generală de rău, pacienții dezvoltă semne de afectare vasculară, peteșii și hemoragie locală. Șocul, hemoragia multifocală și semnele neurologice (precum convulsiile sau coma) semnalează un prognostic nefavorabil. Febra dengue (cap. 102) este cea mai frecventă boală arbovirală la nivel mondial. În fiecare an apar mai mult de jumătate de milion de cazuri de febră dengue hemoragică, cu cel puțin 12.000 de decese. Pacienții au o triadă simptomatică: manifestări hemoragice, permeabilizare vasculară cu scurgeri de plasmă și scăderea numărului de trombocite la < 100.000/μL. Ratele mortalității sunt de 10-20%. În cazul în care se dezvoltă sindromul șocului dengue, mortalitatea poate ajunge la 40%. Cu toate că tratamentul de susținere pentru menținerea tensiunii arteriale și a volumului intravascular printr-o atentă terapie de înlocuire a volumului constituie cheia terapiei, de asemenea, ribavirina poate fi utilă față de *Arenaviridae* și *Bunyaviridae*.

SEPTICEMIA CU FOCAR PRIMAR LOCALIZAT LA NIVELUL ȚESUTURILOR MOI SAU AL MUȘCHILOR

Vezi, de asemenea, cap. 22.

Fasceita necrozantă

Această infecție se caracterizează prin necroză extensivă a țesutului subcutanat și a fasciei. Poate să apară în zona unui traumatism minim sau a unei incizii postoperatorii și poate fi, de asemenea, asociată cu un episod recent de varicelă, naștere sau întindere musculară. Cele mai frecvente cauze ale fasceitei necrozante sunt exclusiv streptococii grup A (cap. 39) și o floră mixtă și facultativ anaerobă (cap. 22). Diabetul zaharat, bolile vasculare periferice și administrarea IV a medicamentelor/consumul de droguri IV sunt factori asociați de risc. Manifestările fizice sunt minime în comparație cu severitatea durerii și nivelul febrei. Examinarea nu relevă elemente deosebite, cu excepția edemului și a eritemului țesuturilor moi. Zona infectată este roșie, fierbinte, cu aspect lucios, inflamată și extrem de sensibilă. În cazul infecției netratate, după 36 de ore, pielea supraiacentă dezvoltă pete de culoare gri-albăstrui și, după 3-5 zile, se formează bule cutanate și necroză. Fasceita necrozantă, în care etiologia este reprezentată de o floră mixtă, fără a include streptococii grup A, poate fi asociată cu producția de gaze. Fără tratament, durerea scade în intensitate ca urmare a trombozei vaselor sanguine de calibru redus și a distrugerii nervilor periferici, manifestare care conferă un prognostic nefavorabil. Rata generală a mortalității este de 15-34%, de > 70% în asociere cu sindromul de șoc toxic și de aproximativ 100% în absența intervenției chirurgicale. De asemenea, fasceita necrozantă poate fi determinată de *Clostridium perfringens* (vezi cap. 46.); în aceste condiții, pacientul se caracterizează prin stare toxică extremă și rata mortalității este ridicată. În 48 de ore, se produce invazia tisulară rapidă și toxicitatea sistemică asociată cu hemoliză, determinând decesul. Distincția între această entitate și mionecroza clostridiană se stabilește prin biopsie musculară. A fost raportată fasceita necrozantă cauzată de comunitatea MRSA dobândită. Pacienții infectați cu MRSA, incluși în cadrul unei singure serii, au necesitat debridarea chirurgicală extinsă, dar nu au existat decese.

Mionecroza clostridiană (gangrena gazoasă)

(Vezi, de asemenea, cap. 46) Mionecroza este adesea asociată cu traumatisme sau intervenții chirurgicale, dar poate avea și caracter spontan. De obicei, perioada de incubație este de 12-24 de ore și, în câteva ore de la debut, se dezvoltă cangrena necrozantă extensivă. În 12 ore se pot instala toxicitatea sistemică, starea de șoc și decesul. Durerea pacientului și aspectul toxic sunt disproporționate în raport cu manifestările fizice. La examinare, pacientul este febril, apatic, tahicardic și tahipneic și poate resimți o stare de moarte iminentă. Hipotensiunea și insuficiența renală se dezvoltă mai târziu și starea de hipervigilență este evidentă în faza preterminală. Pielea din zona afectată are aspect bronzat, marmorat și edematos. Pot apărea leziuni buloase, cu drenaj sero-sanguinolent și un miros dulceag sau fetid. Secundar producției de gaze în țesutul muscular pot apărea crepitații. Rata mortalității este > 65%, cu mionecroză spontană, care este adesea asociată cu *Clostridium septicum* și malignitate. Ratele mortalității asociate cu infecția de la nivelul trunchiului și al membrelor sunt de 63% și, respectiv, 12%, și orice întârziere a tratamentului chirurgical crește riscul de deces.

INFECȚIILE NEUROLOGICE CU SAU FĂRĂ ȘOC SEPTIC

Meningita bacteriană

(Vezi, de asemenea, cap. 31) Meningita bacteriană este una dintre cele mai frecvente urgențe din categoria bolilor infecțioase, care implică sistemul nervos central. Deși gazdele cu deficit imun mediat celular (incluzând beneficiarii de transplant, pacienții diabetici, pacienții vârstnici și pacienții cu neoplasme cărora li se administrează anumiți agenți chimioterapeutici) prezintă un risc deosebit față de meningita cu *Listeria monocytogenes*, cele mai multe cazuri ale adulților sunt cauzate de *S. pneumoniae* (30-50%) și *N. meningitidis* (10-35%). Prezentarea clasică, cu febră, meningism și stare mintală alterată, este întâlnită doar în jumătate până la două treimi dintre pacienți. Persoanele în vârstă se pot prezenta fără febră sau semne meningeale, în ciuda letargiei și a stării de confuzie. Disfuncția cerebrală este evidențiată de starea confuzională, delir și letargie, și poate progresa până la comă. În unele cazuri, se instalează o stare fulminantă cu sepsis și edem cerebral; edemul papilar la prezentare este neobișnuit și sugerează un alt diagnostic (de exemplu, o leziune intracraniană). Semnele focale, incluzând paraliziile nervilor cranieni (IV, VI, VII), pot fi

observate în 10-20% din cazuri; 50-70% din pacienți au bacteriemie. Un rezultat slab este asociat cu comă, hipotensiune arterială, meningită determinată de *S. pneumoniae*, detresă respiratorie, nivelul glucozei din LCR <0,6 mmol/L (<10 mg/dl), valoarea proteinelor din LCR >2,5 g/L, numărul celulelor albe din sânge <5.000/µL și un nivel seric al sodiului <135 mmol/L. Este esențială inițierea rapidă a tratamentului; cu fiecare oră de întârziere, șansele unui rezultat nefavorabil cresc cu 30%.

Infecțiile intracraniene supurative

(Vezi, de asemenea, cap. 31) În infecțiile intracraniene supurative sunt rare cazurile în care leziunile intracraniene se prezintă cu sepsis și instabilitate hemodinamică. Recunoașterea rapidă a pacientului toxic, cu semne centrale neurologice, este crucială pentru îmbunătățirea prognosticului sumbru al acestor entități. În 60-70% din cazuri, empiemul subdural provine din sinusurile paranazale. Streptococii microaerofilici și stafilococii sunt microorganismele etiologice predominante. Pacientul este toxic, cu febră, cefalee și rigiditatea cefei. Dintre toți pacienții, 75% prezintă semne focale și 6-20% evoluează către deces. În ciuda ratei de supraviețuire, 15-44% din pacienți au rămas cu deficite neurologice permanente. Tromboza septică a sinusului cavernos se instalează în urma unei infecții faciale sau a sinusurilor sfenoidale; 70% din cazuri sunt cauzate de stafilococi (inclusiv MRSA) și restul, în primul rând, de streptococi aerobi sau anaerobi. În câteva zile, o durere de cap unilaterală sau retroorbitală progresează spre un aspect toxic și febră. Trei sferturi dintre pacienți prezintă edem periorbital unilateral, care devine bilateral și apoi progresează spre ptoză, proptoză, oftalmoplegie și edem papilar. Rata mortalității este de aproximativ 30%. Tromboza septică a sinusului superior sagital se extinde de la etmoid sau de la sinusurile maxilare și este cauzată de *S. pneumoniae*, alți streptococi și stafilococi. Evoluția fulminantă se caracterizează prin cefalee, greață, vărsături, progresie rapidă spre confuzie și comă, rigiditate nucală și semne tronculare. În cazul în care sinusul este complet trombozat, rata mortalității depășește 80%.

Abcesul cerebral

(Vezi, de asemenea, cap. 31) Abcesul cerebral se manifestă adesea fără semne sistemice. Aproape jumătate dintre pacienți sunt afebrili și manifestările sunt mai consistente, însoțite de o leziune cerebrală înlocuitoare de spațiu; 70% din pacienți au dureri de cap și/sau alterarea stării mintale, 50% prezintă semne neurologice focale și 25% au edem papilar. Abcesele se pot prezenta ca leziuni unice sau multiple, rezultate din focare contigue sau ca urmare a unei infecții hematogene, precum endocardita. Pe parcursul mai multor zile, infecția progresează de la infiltrate inflamatoare focale în parenchimul cerebral la un abces cu o capsulă matură. Mai mult de jumătate dintre infecții sunt de natură polimicrobiană, cu o etiologie care constă din bacterii aerobe (în principal, specii de streptococi) și anaerobe. În special abcesele formate pe cale hematogenă invadează spațiul ventricular, provocând o deteriorare bruscă și severă a stării clinice și mortalitate ridicată. În caz contrar, mortalitatea este scăzută, dar morbiditatea este ridicată (30-55%). Pacienții care se prezintă cu un accident vascular cerebral și cu un focar infecțios parameningeal, precum sinuzita sau otita, pot avea un abces cerebral și medicii trebuie să mențină un nivel ridicat de suspiciune. Prognosticul se agravează în cazul pacienților cu evoluție fulminantă, diagnostic stabilit cu întârziere, ruptura abcesului în ventricule, abcese multiple sau stării neurologice anormale la prezentare.

Abcesele epidurale intracraniene și spinale

Abcesele epidurale intracraniene și spinale (ICEA și SEA) pot conduce la deficite neurologice permanente, sepsis și deces. Pacienții cu risc sunt cei cu diabet zaharat, administrare de medicamente IV/consum de droguri IV, abuz cronic de alcool, traumatism spinal recent, o intervenție chirurgicală sau anestezie epidurală, și alte comorbidități, precum infecția cu HIV. În SUA și Canada, unde tratamentul precoce al otitei și sinuzitei este tipic, ICEA este rar, dar numărul de cazuri de SEA este în creștere. În Africa și în zonele cu acces limitat la asistență medicală, SEA și ICEA determină morbiditate și mortalitate semnificative. De obicei, ICEA se prezintă ca o stare însoțită de febră, modificări ale stării mintale și dureri în zona cefei, în timp ce SEA, de cele mai multe ori, se caracterizează prin febră, sensibilitate spinală localizată și dureri de spate. ICEA, de obicei, au origine polimicrobiană, în timp ce majoritatea SEA sunt cauzate de însămânțare hematogenă, în care cei mai frecvenți agenți etiologici sunt stafilococii. Diagnosticul precoce și tratamentul, care poate include drenaj chirurgical, reduc ratele de mortalitate și sechelele neurologice permanente.

Malaria cerebrală

(Vezi, de asemenea, cap. 119) Această entitate trebuie luată în considerare de urgență în cazul în care pacienții care au călătorit recent în zonele endemice pentru malarie se prezintă cu o boală febrilă și cu letargie sau alte semne neurologice. Malaria fulminantă este cauzată de *Plasmodium falciparum* și este asociată cu temperaturi > 40°C (> 104°F), hipotensiune, icter, sindrom de detresă respiratorie și sângerare. Prin definiție, orice pacient cu modificarea stării mintale sau convulsii repetate, în contextul malariei fulminante, are malarie cerebrală. La adulți, pe parcursul a câtorva zile, această boală nespecifică febrilă progresează spre comă; ocazional, coma se instalează în câteva ore și decesul în termen de 24 de ore. Rigiditatea nucală și fotofobia sunt rare. La examenul fizic, encefalopatia simetrică este tipică și, în faza avansată a bolii, poate fi observată disfuncția neuronului motor central, cu posturi de decorticare și decerebrare. Nerecunoașterea infecției determină o rată a mortalității de 20-30%.

Alte sindroame focale cu evoluție fulminantă

Practic, orice focar de infecție primar (de exemplu, osteomielita, pneumonia, pielonefrita sau colangita) poate evolua spre bacteriemie și sepsis. Sindromul de șoc toxic a fost asociat cu infecții focale, precum artrita septică, peritonita, sinuzita și infecțiile plăgilor. Deteriorarea clinică rapidă și decesul pot fi asociate cu distrugerea focarului primar de infecție, așa cum se observă în endocardită și în infecțiile necrotice ale orofaringelui (în care edemul compromite brusc căile respiratorii).

Mucormicoza rino-cerebrală

(Vezi, de asemenea, cap. 112) Pacienții cu diabet zaharat sau cu stări de imunodeficiență prezintă risc de mucormicoză rino-cerebrală invazivă. Pacienții se caracterizează prin febră, dureri vagi ale sinusurilor, diplopie, scăderea statusului mintal, diminuarea mișcărilor oculare, chemozis, proptoză, aspect cenușiu sau necrotic al cornetelor nazale și leziuni necrotice ale palatului dur, care respectă linia mediană. Fără recunoașterea și intervenția rapidă, procesul continuă pe un curs invaziv inexorabil, cu mortalitate ridicată.

Endocardita bacteriană acută

(Vezi, de asemenea, cap. 20) Această entitate prezintă un parcurs mult mai agresiv ca endocardita subacută. Bacterii, precum *S. aureus, S. pneumoniae, L. monocytogenes*, speciile de *Haemophilus* și streptococii grup A, B și G atacă valvele native. Incidența endocarditei valvelor native cauzată de *S. aureus*, incluzând MRSA, este în creștere, în special în centrele medicale. Rata mortalității variază de la 10% la 40%. Gazda poate avea condiții comorbide, precum malignități, diabet zaharat, consum de droguri IV sau alcoolism. Pacientul prezintă febră, oboseală, stare generală de rău <2 săptămâni de la debutul infecției. La examenul fizic, poate fi detectat un suflu în schimbare și insuficiență cardiacă congestivă. Uneori, pe palme sau tălpi se dezvoltă macule hemoragice (leziuni Janeway). Leziunile peteșiale, petele Roth, hemoragiile izolate și splenomegalia sunt neobișnuite. Distrugerea valvulară rapidă, în special a valvei aortice, determină edem pulmonar și hipotensiune arterială. Se pot forma abcese miocardice, erodând la nivelul septului sau al sistemul de conducere, care determină aritmii în măsură să pună viață în pericol, sau bloc de conducere de grad înalt. Vegetațiile friabile de mari dimensiuni pot determina embolii majore arteriale, infecție metastatică sau infarct de țesut. Pacienții mai în vârstă cu endocardită cu *S. aureus* sunt, în mod special, susceptibili de a se prezenta cu simptome nespecifice – o circumstanță care întârzie diagnosticul și agravează prognosticul. Intervenția rapidă este crucială pentru un rezultat de succes.

Antraxul inhalator (pulmonar)

(Vezi, de asemenea, cap. 7) Antraxul transmis prin inhalare, forma cea mai severă a bolii cauzată de *B. anthracis*, nu a fost raportat în Statele Unite de peste 25 de ani, până la utilizarea acestui microorganism ca agent de bioterorism, în anul 2001. Pacienții s-au prezentat cu stare generală de rău, febră, tuse, greață, transpirații abundente, dificultăți în respirație și cefalee. Rinoreea a fost rar semnalată. La prezentare, toți pacienții au avut modificări ale radiografiilor toracice. Cele mai comune elemente au fost reprezentate de infiltratele pulmonare, lărgirea mediastinală și pleurezia. Meningita hemoragică a fost observată la 38% dintre acești pacienți. Șansele de supraviețuire au fost mult mai ridicate în condițiile în care antibioticele au fost administrate în timpul perioadei prodromale și când au fost utilizate planuri de tratament plurimedicamentoase. În lipsa unei intervenții urgente cu agenți antimicrobieni și a îngrijirii de susținere, antraxul inhalator progresează rapid către hipotensiune, cianoză și deces.

Gripa aviară (H5N1)



(Vezi, de asemenea, cap. 92), Cazurile de gripă aviară au apărut, în principal, în Asia de Sud-Est, în special în Vietnam. Gripa aviară ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu boli severe ale tractului respirator, în special în cazul în care aceștia au fost expuși la păsări de curte. Pacienții se prezintă cu febră ridicată, o afectare asemănătoare gripei și cu simptome ale tractului respirator inferior; această boală poate progresa rapid spre pneumonie bilaterală, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență multiplă de organe și deces. Trebuie inițiat tratamentul antiviral precoce cu inhibitori de neuraminidază, alături de măsuri agresive de susținere. Spre deosebire de gripa aviară, pentru care transmiterea de la om la om a fost rară până în prezent, un inedit virus gripal asociat porcinelor A/H1N1 s-a răspândit rapid în întreaga lume. A evoluat precoce spre pandemie, a existat o creștere bruscă a numărului formelor grave de pneumonii care au afectat populația mai tânără. Pacienții cei mai expuși riscului de a prezenta forme grave ale bolii sunt copiii < 5 ani, persoanele în vârstă, pacienții cu afecțiuni cronice de bază și femeile gravide.

Sindromul pulmonar cu hantavirus

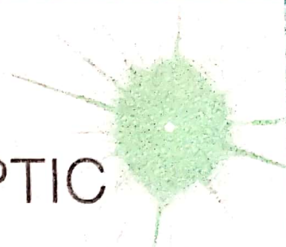
(Vezi, de asemenea, cap. 102) Sindromul pulmonar cu hantavirus a fost studiat în SUA (în primul rând în statele din sud-vest), Canada și America de Sud. Cele mai multe cazuri apar în zonele rurale și sunt asociate cu expunerea la rozătoare. Pacienții se prezintă cu un prodrom viral nespecific de febră, stare generală de rău, mialgie, greață, vărsături și amețeli, care poate progresa la edem pulmonar și insuficiență respiratorie. Sindromul pulmonar cu hantavirus determină depresie miocardică și creșterea permeabilității vasculare pulmonare; de aceea, sunt cruciale refacerea atentă a balanței hidro-electrolitice și utilizarea agenților presori. Susținerea cardio-pulmonară agresivă în primele ore ale bolii poate salva viața pacienților. Într-un cadru epidemiologic adecvat, debutul precoce al trombocitopeniei poate ajuta la diferențierea acestui sindrom de alte boli febrile.

CONCLUZII

Pacienții febrili cu boli acute, cu sindroame menționate în cadrul acestui capitol, necesită o observare atentă, măsuri de susținere intense și, în cele mai multe cazuri, internare în unitățile de terapie intensivă. Cea mai importantă sarcină a medicului este de a distinge acești bolnavi de alți pacienți febrili infectați a căror boală nu va progresa spre forme fulminante. Medicul în stare de alertă trebuie să recunoască rapid bolile infecțioase acute și să acționeze în continuare cu urgența corespunzătoare.

CAPITOLUL 16

SEPSISUL SEVER ȘI ȘOCUL SEPTIC



Robert S. Munford

DEFINIȚII

(Vezi tabelul 16-1) Animalele inițiază atât reacții locale, cât și de tip sistemic față de microbii care traversează barierele epiteliale și pătrund în țesuturile subiacente. Febra sau hipotermia, leucocitoza sau leucopenia, tahipneea și tahicardia sunt semnele cardinale ale răspunsului sistemic, care adesea sunt înglobate în cadrul *sindromului de răspuns inflamator sistemic* (SIRS – systemic inflammatory response syndrome). SIRS poate avea etiologie infecțioasă sau neinfecțioasă. În cazul în care infecția este suspectată sau dovedită, se spune că pacientul cu SRIS are *septicemie*. Când septicemia este asociată cu disfuncția organelor situate la distanță față de locul infecției, pacientul are *sepsis sever*. Starea de sepsis sever poate fi însoțită de hipotensiune arterială sau de manifestări specifice hipoperfuziei. În situația în care hipotensiunea arterială nu poate fi corectată prin administrarea de fluide, diagnosticul este de *șoc septic*. Aceste definiții au fost elaborate de comitetele conferințelor de consens din anii 1992 și 2001 și au fost utilizate pe scară largă; există dovezi conform cărora diferitele etape pot forma un proces continuu.

ETIOLOGIE

Sepsisul poate fi un răspuns față de orice clasă de microorganisme. Nu este esențială invazia microbiană a fluxului sanguin, deoarece inflamația locală poate provoca, de asemenea, disfuncția organelor de la distanță și hipotensiune arterială. De fapt, hemoculturile permit cultivarea bacteriilor sau a fungilor doar în aproximativ 20-40% din cazurile de sepsis sever și în 40-70% din cazurile de șoc septic. Prezența singulară a bacteriilor gram-negative sau gram-pozitive reprezintă aproximativ 70% din acestea izolate; restul procentajului sunt fungi sau un amestec de microorganisme (tabelul 16-2). La pacienții ale căror hemoculturi sunt negative, agentul etiologic este adesea stabilit prin culturi sau prin examinarea microscopică a materialului infectat provenit de la un teritoriu local; de asemenea, este utilizată identificarea specifică a ADN-ului sau a ARN-ului microbian din probele de sânge sau țesuturi. În unele serii de cazuri, majoritatea pacienților cu un tablou clinic de sepsis sever sau șoc septic au prezentat date microbiologice negative.

EPIDEMIOLOGIE

Sepsisul sever este un factor care contribuie la > 200.000 de decese pe an în Statele Unite. Incidența sepsisului sever și a șocului septic a crescut în ultimii 30 de ani și numărul anual actual al cazurilor este > 700.000 (circa 3 la 1.000 locuitori). Aproximativ două treimi dintre cazuri apar la pacienții cu afecțiuni subiacente semnificative. Ratele incidenței și ale mortalității legate de septicemii cresc odată cu vârsta și comorbiditățile preexistente. Incidența în creștere a sepsisului sever în SUA poate fi atribuită îmbătrânirii populației, a longevității tot mai mari a pacienților cu boli cronice, precum și a frecvenței relativ ridicate cu care se dezvoltă sepsisul la pacienții cu SIDA. De asemenea, un rol îl joacă utilizarea pe scară largă a medicamentelor imunosupresoare, a cateterelor permanente și a dispozitivelor mecanice.



Infecțiile bacteriene invazive sunt cauze importante de deces în întreaga lume, în special la copiii mici. În Africa sub-sahariană, de exemplu, prin screeningul atent al hemoculturilor pozitive s-a constatat că bacteriemiile dobândite în comunitate au reprezentat cel puțin un sfert din cauza deceselor copiilor cu vârsta sub un an. Speciile de *Salmonella* non-tifoidă, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Escherichia coli* au fost bacteriile cele mai frecvent izolate. Copiii bacteriemici au prezentat de multe ori infecție cu HIV sau au fost grav subnutriți.

FIZIOPATOLOGIE

Cele mai multe cazuri de sepsis sever sunt declanșate de bacterii sau ciuperci care, de obicei, nu cauzează boala sistemică la gazdele imunocompetente (tabelul 16-2). Pentru a supraviețui în interiorul corpului uman, acești microbi exploatează adesea deficiențele de apărare ale gazdei, prezența cateterelor permanente sau a altor materiale străine ori a obstrucției căilor de drenaj al fluidelor. În contrast, agenții patogeni microbieni se pot sustrage apărării înnăscute, din cauza (1) numărului redus de molecule care pot fi recunoscute de receptorii gazdă (vezi în continuare) sau (2) a toxinelor produse sau a altor factori de virulență. În ambele cazuri, organismul poate declanșa o reacție inflamatoare puternică, ce conduce la sepsis sever, în continuare incapabil să distrugă invadatorii. De asemenea, răspunsul

TABELUL 16-1

DEFINIȚIILE UTILIZATE PENTRU A DESCRIE CONDIȚIILE PACIENȚILOR SEPTICI

Bacteriemia	Prezența bacteriilor în sânge, evidențiate prin hemoculturi pozitive
Septicemia	Prezența microbilor sau a toxinelor lor în sânge
Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)	Două sau mai multe dintre următoarele condiții: (1) febră (temperatura orală > 38°C) sau hipotermie (< 36°C); (2) tahipnee (> 24 respirații/min); (3) tahicardie (frecvența cardiacă > 90 bătăi/min); (4) leucocitoză (> 12.000/μL), leucopenie (< 4.000/μL) sau > 10% benzi; poate avea o etiologie neinfecțioasă
Sepsis	SIRS care are o etiologie microbiană dovedită sau suspectată
Sepsisul sever (similar „sindromului septic")	Sepsis cu unul sau mai multe semne ale disfuncției organice, precum: 1. cardiovasculară: tensiunea arterială sistolică ≤ 90 mmHg sau tensiunea arterială medie ≤ 70 mmHg, care răspunde la administrarea intravenoasă de fluide 2. renală: debitul urinar < 0,5 mL/kg/oră, timp de o oră, în ciuda reechilibrării adecvate a balanței hidrice 3. respiratorie: Pa_{O2} / Fi_{O2} ≤ 250 sau, în cazul în care plămânul este singurul organ disfuncțional, ≤ 200 4. hematologică: numărul trombocitelor < 80.000/μL sau înregistrează o scădere a numărului de trombocite cu 50% față de cea mai mare valoare înregistrată cu mai mult de trei zile anterior 5. acidoză metabolică neexplicată: un pH ≤ 7,30 sau un deficit al bazelor ≥ 5,0 mEq/L și un nivel plasmatic al lactatului de > 1,5 ori față de limita superioară a valorilor normale de referință ale laboratorului 6. a reechilibrării adecvate a balanței hidrice: presiunea arterială pulmonară de ocluzie ≥ 12 mmHg sau presiunea venoasă centrală ≥ 8 mmHg
Șocul septic	Sepsis cu hipotensiune arterială (presiunea arterială sistolică < 90 mmHg sau cu 40 mmHg mai mică decât presiunea arterială normală a pacientului) timp de cel puțin o oră, în ciuda reechilibrării adecvate a balanței hidrice *sau* Sunt necesare vasopresoare pentru a menține tensiunea arterială sistolică ≥ 90 mmHg sau valoarea medie a presiunii arteriale ≥ 70 mmHg
Șocul septic refractar	Șoc septic care durează peste o oră și care nu răspunde la administrarea de lichide sau de vasopresoare
Sindromul de disfuncție/insuficiență multiplă de organe (MODS)	Disfuncția a mai mult de un organ, care necesită intervenție pentru a menține homeostazia
Predispoziția preexistentă a naturii și amplorii infecției, a caracteristicilor răspunsului gazdei și a disfuncțiilor de organ rezultate (modelul PIRO)	Un sistem de clasificare care stratifică pacienții în funcție de câteva elemente-cheie de boală; încearcă să definească subgrupe de pacienți reducând eterogenitatea din cadrul studiilor clinice
Bolile critice asociate insuficienței de corticosteroizi (CIRCI)	Activitate corticosteroidiană inadecvată în funcție de severitatea bolii pacientului; este suspectată când, în urma administrării de lichide, hipotensiunea nu se remite

Sursa: adaptat conform American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee.

septic poate fi indus de exotoxinele microbiene care acționează ca superantigene (de exemplu, toxina 1 a sindromului de șoc toxic, cap. 38), precum și de multe virusuri patogene.

Mecanismele gazdei pentru detectarea microbilor

Animalele au mecanisme deosebit de sensibile pentru recunoașterea și riposta față de anumite molecule microbiene înalt conservate. Recunoașterea fragmentului lipidic A lipopolizaharidic (LPS, de asemenea, denumită endotoxină; cap. 2) este exemplul cel mai bine studiat. O proteină gazdă (proteina de legare a LPS) leagă lipida A și transferă LPS către CD14 de pe suprafețele monocitelor, macrofagelor și neutrofilelor. LPS este apoi transferat spre MD-2, care este legat de receptorul Toll-like (TLR) 4, pentru a forma un complex molecular care transduce semnalul de recunoaștere a LPS în interiorul celulei. Acest semnal declanșează rapid producerea și eliberarea de mediatori, precum factorul de necroză tumorală (TNF; vezi în continuare), care amplifică semnalul LPS și îl transmite către alte celule și țesuturi. Peptidoglicanii și lipopeptidele bacteriene provoacă răspunsuri în organismul animalelor, care sunt, în general, similare cu cele induse de LPS; întrucât aceste molecule, de asemenea, pot fi transferate de CD14, ele interacționează cu diferiți TLR. Prezența a numeroase complexe ale receptorilor pe bază de TLR (până în prezent, la om, au fost identificați 11 TLR diferiți) permite animalelor să recunoască numeroase molecule microbiene conservate; altele includ lipopeptide (TLR2/1, TLR2/6), flagelina (TLR5), secvențe de ADN slab metilate (TLR9) și ARN dublu-catenar (TLR3, TLR7). Capacitatea unor TLR de a servi ca receptori pentru liganzii gazdă (de exemplu, hialuronidazele, heparan sulfatul, acizii grași saturați) cresc posibilitatea ca aceștia să joace, de asemenea, un rol în producerea de stări asemănătoare sepsisului neinfecțios. Alte proteine de recunoaștere a modelului gazdei, care sunt importante pentru detectarea invaziei microbiene, includ proteinele intracelulare NOD1

TABELUL 16-2

MICROORGANISMELE IMPLICATE ÎN EPISOADELE DE SEPSIS SEVER DIN CADRUL A OPT CENTRE MEDICALE UNIVERSITARE

MICROORGANISME	EPISOADE CU INFECȚIA FLUXULUI SANGUIN, % (N = 436)	EPISOADE CU INFECȚIE DOCUMENTATĂ, DAR FĂRĂ INFECȚIA FLUXULUI SANGUIN, % (n = 430)	TOTAL EPISOADE, % (n = 866)
Bacterii gram-negative[a]	35	44	40
Bacterii gram-pozitive[b]	40	24	31
Fungi	7	5	6
Floră polimicrobiană	11	21	16
Patogeni clasici[c]	<5	<5	<5

[a] Enterobacteriacee, *Pseudomonas*, specii de *Haemophilus*, alte bacterii gram-negative.
[b] *Staphylococcus aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, enterococi, *Streptococcus pneumoniae*, alți streptococi, alte bacterii gram-pozitive.
[c] De exemplu, *Neisseria meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae* și *Streptococcus pyogenes*.
Sursa: adaptat după KE Sands și alții: *JA MA* 278: 234, 1977

și NOD2, care recunosc fragmente discrete ale peptidoglicanului bacterian, componentele inițiale ale complementului (în principal, în calea alternativă) și lectina de legare a manozei și proteina C reactivă, care activează calea clasică a complementului.

Abilitatea unei gazde de a recunoaște anumite molecule microbiene poate influența atât propria putere de apărare, cât și patogeneza sepsisului sever. De exemplu, MD-2-TLR4 recepționează cel mai bine LPS, care are un fragment lipidic A hexaacil (respectiv, include șase lanțuri acil grase). Cele mai multe dintre bacteriile comensuale aerobe și facultativ anaerobe gram-negative, care declanșează sepsis sever și șoc (incluzând *E. coli, Klebsiella* și *Enterobacter*), produc această structură lipidică A. Când invadează gazdele umane, de multe ori, prin breșele unei bariere epiteliale, ele sunt de obicei limitate la țesutul subepitelial, printr-un răspuns inflamator localizat. Bacteriemia, în cazul în care se instalează, este intermitentă și de intensitate scăzută, deoarece aceste bacterii sunt excluse în mod eficient din fluxul sanguin cu ajutorul celulelor Kupffer care exprimă TLR4 și a macrofagelor splenice. Acești comensuali ai mucoaselor par a induce sepsis sever, cel mai frecvent, prin declanșarea inflamației severe a țesutului local, decât circulând prin fluxul sanguin. Singura excepție este *Neisseria meningitidis*. Fragmentul său LPS hexaacil pare să fie protejat de a fi recunoscut de gazdă datorită capsulei polizaharidice. Această protecție poate permite meningococilor să tranziteze, fără a fi detectați, din mucoasa nazo-faringiană în fluxul sanguin, unde aceștia pot infecta celulele endoteliale vasculare și elibera cantități mari de endotoxină. Cu toate acestea, recunoașterea de către gazdă a lipidelor A poate influența patogeneza; meningococii care produc LPS pentaacil au fost izolați din sângele pacienților cu coagulopatie mai puțin severă decât forma detectată la pacienții în a căror izolate au fost identificate lipidele A hexaacil. În contrast, bacteriile gram-negative care produc lipida A cu mai puțin de șase lanțuri acil (printre care, *Yersinia pestis, Francisella tularensis, Vibrio vulnificus, Pseudomonas aeruginosa* și *Burkholderia pseudomallei*) sunt slab recunoscute de către MD-2-TLR4. În cazul în care aceste bacterii pătrund în organism, ele pot induce inițial un nivel relativ scăzut al inflamației. Atunci când declanșează sepsisul sever, de cele mai multe ori, această stare se produce după ce s-au multiplicat în număr mare în țesuturi și sânge. Importanța recunoașterii LPS în patogeneza bolii a fost demonstrată prin obținerea unei tulpini virulente de *Y. pestis*, care la 37°C produce LPS tetraacil, pentru a forma ulterior LPS hexaacil; spre deosebire de structura virulentă de origine, tulpina mutantă stimulează inflamația locală și este eliminată rapid din țesuturi. Astfel, cel puțin în cazul unei clase considerabile de microbi – bacteriile aerobe gram-negative – patogenia sepsisului depinde, chiar și parțial, de măsura în care molecula semnal majoră a bacteriei, LPS, poate fi sesizată de către gazdă.

Răspunsurile locale și sistemice ale gazdei la invazia microbiană

Recunoașterea moleculelor microbiene de către fagocitele tisulare declanșează producerea și/sau eliberarea a numeroase molecule gazdă (citokine, chemokine, prostanoide, leucotriene și altele), care cresc fluxul sanguin la nivelul țesutului infectat, măresc permeabilitatea vaselor sanguine locale, asigură prezența neutrofilelor la locul infecției și provoacă durere. Aceste reacții sunt elemente familiare ale inflamației locale, mecanisme imunitare native de primă linie ale organismului, cu rol în eliminarea agresorilor microbieni. Răspunsurile sistemice sunt activate pe căi neuronale și/sau umorale, la nivelul hipotalamusului și al trunchiului cerebral; aceste răspunsuri sporesc mecanismele locale de apărare, prin creșterea fluxului sanguin la nivelul zonei infectate, amplificând numărul neutrofilelor circulante și crescând valorile sanguine ale unui număr sporit de molecule (precum proteinele cu rol în recunoașterea microbiană menționate anterior) cu funcții antiinfecțioase.

Citokinele și alți mediatori

Citokinele pot exercita efecte endocrine, paracrine și autocrine. TNF-α stimulează leucocitele și celulele endoteliale vasculare, în vederea eliberării altor citokine (precum TNF-α suplimentar), pentru a exprima moleculele celulare de suprafață, care îmbunătățesc adeziunea neutrofilelor endoteliale în zonele de infecție, și pentru a crește producția de prostaglandine și leucotriene. În timp ce nivelurile sanguine ale TNF-α nu sunt ridicate la persoanele cu infecții localizate, ele cresc la majoritatea pacienților cu sepsis sever sau șoc septic. Mai mult decât atât, perfuzia intravenoasă de TNF-α poate provoca anomaliile caracteristice SIRS. La animale, dozele mai mari de TNF-a induc șoc și deces.

Cu toate că TNF-α este un mediator central, el este doar unul dintre multiplele molecule proinflamatoare care contribuie la apărarea nativă a gazdei. Chemokinele, interleukinele (IL)-8 și IL-17 cele mai proeminente, atrag neutrofilele circulante la locul infecției. IL-1β manifestă multe dintre activitățile TNF-α. TNF-α, IL-1β, interferonul (IFN)γ, IL-12, IL-17 și

alte citokine proinflamatoare, probabil, interacționează sinergic între ele și cu mediatorii. Neliniaritatea și multiplicitatea acestor interacțiuni au îngreunat interpretarea rolurilor jucate de mediatorii individuali atât din țesuturi, cât și din sânge.

Factorii de coagulare

Tromboza intravasculară, un semn distinctiv al răspunsului inflamator local, ar putea fi utilă în cadrul reacției de apărare a peretelui în fața invaziei microbiene pentru a preveni infecția și inflamația determinate de răspândirea la nivelul altor țesuturi. IL-6 și alți mediatori promovează inițial coagularea intravasculară, prin inducerea monocitelor sanguine și a celulelor endoteliale vasculare, pentru a exprima factorul tisular. Atunci când acest factor este exprimat pe suprafețele celulelor, se leagă de factorul VIIa pentru a forma un complex activ, care poate converti factorii X și IX la formele lor enzimatic active. Rezultatul constă în activarea ambelor căi de coagulare, extrinseci și intrinseci, culminând cu generarea de fibrină. De asemenea, coagularea este favorizată prin afectarea funcției căii inhibitorii a proteinei C-proteinei S, epuizarea antitrombinei și a proteinelor C și S, în timp ce fibrinoliza este prevenită prin creșterea concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului activatorului de plasminogen 1. Astfel, poate exista o tendință frapantă de depunere intravasculară de fibrină determinând tromboză și hemoragie; această predispoziție a fost mai evidentă la pacienții cu infecții endoteliale intravasculare, precum meningococemia (cap. 48). Dovezile indică factorul tisular, care exprimă microparticulele derivate din leucocite, ca un potențial mecanism de declanșare a coagulării intravasculare. Activarea sistemului de contact apare în timpul septicemiei, dar contribuie mai mult la dezvoltarea hipotensiunii decât la coagularea intravasculară diseminată (CID).

Mecanismele de control

Mecanisme elaborate de control funcționează atât la nivelul zonelor locale de inflamație, cât și al compartimentul sistemic.

Mecanismele de control local

Recunoașterea de către gazdă a microbilor invadatori din țesuturile subepiteliale declanșează în mod specific răspunsuri imune, care îi distrug rapid, pentru ca ulterior să descrească în intensitate, pentru a permite regenerarea țesutului. Elementele antiinflamatoare, care suprimă reacția acută și restabilesc zona afectată („sting focul și curăță câmpul de luptă"), includ molecule care neutralizează sau inactivează semnalele microbiene. Printre aceste molecule se regăsesc factorii intracelulari (de exemplu, supresorul semnalului citokinelor 3 și kinaza 3 asociată receptorului IL-1) care diminuează producția mediatorilor proinflamatori, prin intermediul neutrofilelor și al macrofagelor, citokinele antiinflamatoare (IL-10, IL-4) și moleculele derivate din acizi grași esențiali polinesaturați (lipoxine, resolvine și protectine), care promovează refacerea țesutului. Pentru restabilirea homeostaziei, poate fi necesară inactivarea enzimatică a moleculelor-semnal microbiene (de exemplu, LPS); la șoareci, s-a demonstrat rolul unei enzime leucocitare, acil-oxiacil hidrolaza, în prevenirea inflamației prelungite, prin inactivarea LPS.

Mecanismele de control sistemic

Aparatul de semnalizare, care realizează legătura dintre recunoașterea microbiană și răspunsul celular din țesuturi, este mai puțin activ în sânge. De exemplu, în timp ce proteina de legare a LPS joacă un rol în recunoașterea prezenței LPS, în plasmă, de asemenea, previne semnalizarea LPS prin transferarea moleculelor LPS către particulele lipoproteice plasmatice, care sechestrează fragmentul de lipidă A, astfel încât să nu poată interacționa cu celulele. La concentrațiile ridicate care se găsesc în sânge, proteinele de legare a LPS inhibă, de asemenea, răspunsurile monocitelor față de LPS, precum și formă solubilă (circulantă) a benzilor CD14 de pe LPS, care s-au legat de suprafețele monocitelor.

Răspunsurile sistemice la infecție diminuează, de asemenea, răspunsurile celulare la moleculele microbiene. Concentrațiile plasmatice ale citokinelor antiinflamatoare (de exemplu, IL-10) cresc chiar și la pacienții cu infecții ușoare. *In vitro*, glucocorticoizii inhibă sinteza citokinelor prin intermediul monocitelor; creșterea neîntârziată, în cadrul răspunsului sistemic, a nivelului de cortizol din sânge joacă probabil un rol similar, inhibitor. La oameni, epinefrina inhibă răspunsul TNF-α față de perfuzia de endotoxină, în timp ce amplifică și accelerează eliberarea de IL-10; prostaglandina E2 are un efect similar de „reprogramare" asupra răspunsurilor monocitelor circulante la LPS și la alți agoniști bacterieni. Cortizolul, epinefrina, IL-10 și proteina C-reactivă reduc abilitatea neutrofilelor de a se atașa la endoteliul vascular, favorizând demarginarea lor, contribuind astfel la leucocitoză, prevenind în același timp adeziunea neutrofilelor endoteliale la organele neinflamate. Astfel, dovezile disponibile sugerează că mecanismele organismului de răspuns sistemic la un prejudiciu și infecție, în mod normal, previn inflamația organelor îndepărtate de un teritoriu infecțios. De asemenea, există dovezi că aceste răspunsuri pot avea un caracter imunosupresiv.

Răspunsul de fază acută crește concentrațiile sanguine a numeroase molecule care au acțiuni antiinflamatoare. De exemplu, nivelurile sanguine ale antagonistului receptorului IL-1 depășesc adesea cu mult pe cele ale IL-1β circulant și acest exces poate inhiba legarea IL-1β de receptorii săi. Nivelurile ridicate de receptori TNF solubili neutralizează TNF-α, care pătrunde în circulație. Alte proteine de fază acută sunt inhibitori de protează sau antioxidanți; acestea pot neutraliza moleculele potențial nocive eliberate din neutrofile și din alte celule inflamatoare. Producția hepatică crescută de hepcidină promovează sechestrarea fierului în hepatocite, în celulele epiteliale intestinale și în eritrocite; acest efect reduce achiziția fierului de către microbii invazivi, contribuind în același timp la instalarea anemiei normocrome, normocitare, asociată inflamației.

Astfel, se poate concluziona că atât răspunsurile locale, cât și cele sistemice față de agenții infecțioși beneficiază de gazdă în modalități importante. Cele mai multe dintre aceste răspunsuri și moleculele responsabile pentru acestea au fost puternic conservate de-a lungul evoluției animalelor și, prin urmare, pot avea caracter adaptativ. Elucidarea modului în care acestea contribuie la letalitate – respectiv, devin maladaptative – rămâne o provocare majoră pentru studiul sepsisului.

Disfuncția de organ și starea de șoc

Odată cu intensificarea răspunsurilor organismului la infecție, amestecul de citokine circulante și de alte molecule devine foarte complex: la pacienții cu șoc septic, au

fost găsite niveluri sanguine ridicate a peste 50 de molecule. Deși se găsesc concentrații mari de molecule, atât pro- cât și antiinflamatoare, echilibrul mediator net în plasma acestor pacienți extrem de bolnavi pare a fi cu caracter antiinflamator. De exemplu, leucocitele sanguine la pacienții cu sepsis sever sunt adesea hiporeceptive la agoniști, precum LPS. La pacienții cu sepsis sever, persistența leucocitelor hiporeceptive a fost asociată cu un risc crescut de deces. De asemenea, apoptoza celulelor B, a celulelor dendritice foliculare și a limfocitelor T CD4+ poate contribui în mod semnificativ la starea imunosupresoare.

Leziunea endotelială

Mulți cercetători au susținut pe scară largă prejudiciul endoteliului vascular ca mecanism principal pentru disfuncțiile multiorganice. În conformitate cu această idee, un studiu a identificat un număr mare de celule endoteliale vasculare în sângele periferic al pacienților septici. Mediatori derivați din leucocite și trombii, în care matricea de fibrină conține trombocite și leucocite, pot contribui la apariția leziunilor vasculare, dar, în mod similar, endoteliul vascular pare să joace un rol activ. Stimuli, precum TNF-α, induc producerea și eliberarea de către celulele endoteliale vasculare a citokinelor, a moleculelor procoagulante, a factorului de activare plachetar, a oxidului nitric și a altor mediatori. În plus, moleculele de reglare a adeziunii celulare promovează adeziunea neutrofilelor la celulele endoteliale. În timp ce aceste răspunsuri pot atrage fagocitele la teritoriile infectate și pot activa arsenalul antimicrobian, activarea celulelor endoteliale poate promova, de asemenea, permeabilitatea vasculară crescută, tromboza microvasculară, CID și hipotensiunea arterială.

Oxigenarea tisulară poate descrește pe măsură ce numărul capilarelor funcționale este redus prin obstrucția lumenului, din cauza celulelor endoteliale inflamate, scăderii deformabilității eritrocitelor circulante, trombilor de leucocite-plachete-fibrină sau a compresiei lichidului de edem. Pe de altă parte, studiile bazate pe imagistica spectrală de polarizare ortogonală a microcirculației limbii au constatat că dezechilibrul fluxului capilar asociat sepsisului poate fi inversat prin aplicarea pe suprafața limbii a acetilcolinei sau prin administrarea intravenoasă de nitroprusiat; aceste observații sugerează o bază neuroendocrină pentru pierderea umplerii capilare. Utilizarea oxigenului de către țesuturi poate fi, de asemenea, afectată de o stare de „hibernare", în care producția de ATP este diminuată, ca urmare a scăderii fosforilării oxidative; oxidul nitric poate fi responsabil pentru inducerea acestui răspuns.

În mod remarcabil, organele „septice" care funcționează necorespunzător, de obicei, la autopsie, au aspect normal. Frecvent, necroza sau tromboza este foarte puțin extinsă și apoptoza este, în mare măsură, limitată la nivelul organelor limfoide și a tractului gastrointestinal. Mai mult decât atât, dacă pacienții se recuperează, de obicei, funcția organului revine la normal. Aceste puncte de vedere sugerează că disfuncția organelor în timpul sepsisului sever are un fundament care, în principal, este de natură biochimică, nu structurală.

Șocul septic

Semnul distinctiv al șocului septic este reprezentat de scăderea rezistenței vasculare periferice, care are loc în ciuda nivelurilor crescute de catecolamine vasoconstrictoare. Înainte de această fază de vasodilatație, numeroși pacienți prezintă o etapă în care furnizarea oxigenului către țesuturi este compromisă ca urmare a depresiei miocardice, a hipovolemiei și a altor factori. Pe parcursul acestui interval „hipodinamic", concentrația de lactat din sânge este crescută și saturația oxigenului venos central este scăzută. Administrarea de lichide este, de obicei, urmată de faza hiperdinamică, de vasodilatație, în timpul căreia debitul cardiac este normal (sau chiar mai mare) și consumul de oxigen se reduce, în pofida furnizării unui nivelul adecvat de oxigen. Nivelul de lactat din sânge poate fi normal sau crescut și normalizarea saturației oxigenului venos central poate reflecta fie furnizarea îmbunătățită a oxigenului, fie un șunt stânga-dreapta.

Moleculele hipotensive care ies mult în relief includ oxidul nitric, β-endorfina, bradikinina, factorul de activare a trombocitelor și prostaciclina. La animale, agenții care inhibă sinteza sau acțiunea fiecăruia dintre acești mediatori pot preveni sau inversa șocul endotoxic. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice, niciun antagonist al receptorului factorului de activare a plachetelor și niciun antagonist de bradikinină nu au îmbunătățit ratele de supraviețuire la pacienții cu șoc septic și, în realitate, un inhibitor al sintezei de oxid nitric, L-NG-metilarginină HCI a crescut rata mortalității. Remarcabil, descoperiri recente indică faptul ca nitritul exogen poate proteja șoarecii față de provocarea cu TNF sau LPS. Nitritul oferă un bazin de stocare din care oxidul nitric poate fi generat în condiții hipoxice și/sau acide. Aceste constatări ar trebui să reînnoiască interesul față de posibilitatea de a exploata metabolismul oxidului nitric pentru a îmbunătăți ratele de supraviețuire la pacienții septici.

Sepsisul sever: un singur mecanism patogenic?

În unele cazuri, bacteriile circulante și produsele lor aproape sigur declanșează disfuncții multiorganice și hipotensiune, prin stimularea directă a reacțiilor inflamatoare în cadrul sistemului vascular. De exemplu, la pacienții cu meningococemie fulminantă, ratele mortalității au fost direct corelate cu nivelurile sanguine de endotoxine și de ADN bacterian și cu apariția CID (cap. 48). În contrast, la majoritatea pacienților infectați cu alte bacterii gram-negative, bacteriile circulante sau moleculele bacteriene pot reflecta o infecție necontrolată într-o zonă tisulară și impactul direct asupra organelor îndepărtate este redus sau lipsește în totalitate; la acești pacienți, mediatorii inflamatori sau semnalele neuronale provenite de la teritoriul local par a fi cheia declanșatoare a sepsisului sever și a șocului septic. Într-o serie mare de pacienți caracterizați prin pozitivarea culturilor sanguine, riscul de a dezvolta sepsis sever a fost puternic legat de locul infecției primare: bacteriemia rezultată dintr-o sursă pulmonară sau abdominală a prezentat o probabilitate de opt ori mai mare de a fi asociată cu sepsisul sever decât în cazul infecției bacteriemice a tractului urinar, chiar și după ce cercetătorii au verificat vârsta, tipul bacteriilor izolate în sânge și alți factori. O a treia patogeneză poate fi reprezentată de sepsisul sever determinat de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes* producători de superantigen; activarea celulelor T, indusă de aceste toxine, produce un profil al citokinelor care diferă substanțial de cel provocat de o infecție bacteriană gram-negativă. Dovezi suplimentare pentru diferite căi patogenice au provenit din

observarea faptului că modelul expresiei ARNm în leucocitele sângelui periferic al copiilor cu sepsis este diferit de cel al agenților patogeni gram-pozitivi, gram-negativi și virali.

Astfel, patogeneza sepsisului sever poate să difere în funcție de microbul infectant, de capacitatea mecanismelor înnăscute de apărare ale gazdei de a-l recepta, de locul infecției primare, de prezența sau absența unor defecte imune și de starea fiziologică prealabilă a gazdei. Factorii genetici sunt, probabil, la fel de importanți, dar, în ciuda numeroaselor studii, doar în una sau două analize au fost asociate numai câteva polimorfisme alelice (de exemplu, în gena IL-1β) cu severitatea sepsisului. Sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Manifestările răspunsului septic sunt suprapuse peste simptomele și semnele bolii de bază ale pacientului. Rata la care sepsisul sever se dezvoltă poate fi diferită de la pacient la pacient și există variații individuale izbitoare ale modului de prezentare. De exemplu, unii pacienți cu sepsis sunt normo- sau hipotermici; absența febrei este mai frecventă la nou-născuți, la pacienții vârstnici și la persoanele cu uremie sau alcoolism.

Hiperventilația este adesea un semn precoce al răspunsului septic. De asemenea, dezorientarea, starea confuzională și alte manifestări ale encefalopatiei se pot dezvolta timpuriu, în special la pacienții vârstnici și la persoanele cu tulburări neurologice preexistente. Semnele neurologice focale sunt mai puțin frecvente, cu toate că deficitele focale preexistente pot deveni mai pregnante.

Hipotensiunea și CID predispun la acrocianoză și necroza ischemică a țesuturilor periferice, cel mai frecvent interesând degetele. Atunci când bacteriile hematogene sau ciupercile afectează pielea sau țesuturile moi subiacente, pot fi identificate formațiuni precum celulita, pustulele, formațiunile buloase sau leziunile hemoragice. De asemenea, toxinele bacteriene pot fi distribuite pe cale hematogenă și declanșează reacții cutanate difuze. Ocazional, leziunile pielii pot sugera agenți patogeni specifici. Când sepsisul este însoțit de peteșii cutanate sau purpură, trebuie suspectată infecția cu *N. meningitidis* (fig. 11-42.) sau, mai rar, cu *H. influenzae*; la un pacient care a fost mușcat de o căpușă în timp ce se afla într-o zonă endemică, leziunile peteșiale sugerează, de asemenea, febra pătată a Munților Stâncoși (fig. 79-1). O leziune cutanată observată aproape exclusiv la pacienții neutropenici este *ecthyma gangrenosum* cauzată, de obicei, de *P. aeruginosa*. Este o leziune buloasă, înconjurată de edem, care prezintă hemoragie centrală și necroză (fig. 57-1). Examenul histopatologic evidențiază bacterii în și în jurul peretelui unui vas de mici dimensiuni, cu un răspuns neutrofilic redus sau absent. Leziunile hemoragice sau buloase la un pacient septic care a mâncat recent stridii crude sugerează bacteriemia cu *V. vulnificus*, în timp ce astfel de leziuni la un pacient care a suferit recent o mușcătură de câine poate indica infecția hematogenă cu *Capnocytophaga canimorsus* sau *C. cynodegmi*. Eritrodermia generalizată la un pacient septic sugerează sindromul șocului toxic determinat de *S. aureus* sau *S. pyogenes*.

Manifestările gastrointestinale, precum greața, vărsăturile, diareea și ileusul pot sugera gastroenterită acută. Ulcerația de stres poate duce la sângerări ale tractului gastrointestinal superior. Icterul colestatic, cu valori crescute ale bilirubinei serice (mai ales forma conjugată) și ale fosfatazei alcaline, poate precede alte semne de sepsis. Disfuncția hepatocelulară sau canaliculară pare să stea la baza celor mai multe cazuri și rezultatele testelor funcției hepatice revin la normal odată cu remiterea infecției. Hipotensiunea arterială prelungită sau severă poate induce leziuni hepatice acute sau necroza ischemică a intestinului.

Multe țesuturi pot fi incapabile de a extrage normal oxigenul din sânge, astfel încât metabolismul anaerob are loc în ciuda saturației de oxigen mixtă venoasă (centrală venoasă) aproape normală. Nivelul acidului lactic din sânge crește mai devreme, ca urmare a creșterii glicolizei, precum și a afectării clearance-ului hepatic și renal al lactatului și piruvatului. Frecvent, concentrația glucozei din sânge înregistrează valori crescute, mai ales la pacienții cu diabet zaharat, cu toate că afectarea gluconeogenezei și eliberarea excesivă ocazională de insulină produc hipoglicemie. Răspunsul din faza acută condus de citokine inhibă sinteza transtiretinei, în timp ce crește producția proteinei C-reactive, a fibrinogenului și a componentelor complementului. Catabolismul proteinelor este adesea accelerat în mod semnificativ. Nivelurile albuminei serice scad ca urmare a reducerii sintezei hepatice și a deplasării albuminei în spațiile interstițiale.

COMPLICAȚIILE MAJORE

Complicațiile cardio-pulmonare

Într-o fază incipientă a procesului, inegalitatea raportului ventilație/perfuzie determină scăderea P_{O2} arteriale. Accentuarea prejudiciului epitelial alveolar și a permeabilității capilare determină o creștere a conținutului de apă la nivel pulmonar, care scade complianța pulmonară și interferează cu schimbul de oxigen. În absența pneumoniei sau a insuficienței cardiace, infiltratele pulmonare difuze progresive și hipoxemia arterială ($Pa_{O2}/Fi_{O2} < 300$) indică dezvoltarea leziunilor pulmonare acute; o hipoxemie mult mai severă ($Pa_{O2}/Fi_{O2}, < 200$) denotă sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). Leziunile pulmonare acute sau SDRA se dezvoltă la circa 50% din pacienții cu sepsis sever sau cu șoc septic. Oboseala mușchilor respiratori poate exacerba hipoxemia și hipercapnia. Valorile ridicate ale presiunii capilare pulmonare blocate (> 18 mmHg) sugerează mai degrabă supraîncărcarea lichidiană sau insuficiența cardiacă decât SDRA. Pneumonia cauzată de virusuri sau de *Pneumocystis* poate fi imposibil de distins clinic de SDRA.

Hipotensiunea indusă de sepsis (vezi secțiunea „Șocul septic", abordată mai devreme în acest capitol), de obicei, rezultă inițial dintr-o distribuție defectuoasă generalizată a fluxului și a volumului sanguin și ca urmare a hipovolemiei, care este cauzată, cel puțin în parte, de scurgerea difuză din capilare a lichidului intravascular. Alți factori care pot scădea efectiv volumul intravascular includ deshidratarea cauzată de o afecțiune anterioară sau pierderea imperceptibilă de lichid, vărsăturile sau diareea și poliuria. În timpul șocului septic precoce, rezistența vasculară sistemică este, de obicei, crescută și debitul cardiac poate fi scăzut. În contrast, după repleția lichidiană, în mod specific, debitul cardiac crește și rezistența vasculară sistemică scade. Într-adevăr, un debit cardiac normal sau crescut, însoțit de scăderea rezistenței vasculare sistemice, diferențiază șocul septic de șocul cardiogen, obstructiv extracardiac și hipovolemic; alte procese

care pot produce această combinație includ anafilaxia, boala beri-beri, ciroza și supradozele de nitroprusiat sau narcotice.

Depresia funcției miocardice, manifestată prin creșterea volumelor ventriculare end-sistolic și diastolic, cu o fracție de ejecție scăzută, se dezvoltă la majoritatea pacienților cu sepsis sever, în decurs de 24 de ore. Este menținut debitul cardiac, în ciuda scăderii fracției de ejecție, deoarece dilatarea ventriculară permite un volum normal al debitului-bătaie. În cazul supraviețuitorilor, funcția miocardică revine la normal pe parcursul mai multor zile. Deși disfuncția miocardică poate contribui la hipotensiune, hipotensiunea refractară este, de obicei, cauzată de rezistența vasculară sistemică scăzută și decesul este, mai degrabă, rezultatul șocului refractar sau al insuficienței multiple de organe, decât al disfuncției cardiace *per se*.

Insuficiența suprarenală

Diagnosticarea insuficienței suprarenale poate fi foarte dificilă în cazul pacienților în stare critică. Întrucât nivelul cortizolului plasmatic de ≤ 15 μg/mL (≤ 10 μg/mL în cazul în care concentrația albuminei serice este < 2,5 mg/dL) indică insuficiență suprarenală (producție inadecvată de cortizol), la momentul actual, numeroși specialiști consideră că testul de stimulare cu ACTH (CoSyntropin®) nu este util pentru detectarea gradelor mai puțin profunde de deficit al corticosteroizilor, la pacienții aflați în stare critică. Conceptul de boală critică asociată insuficienței de corticosteroizi (CIRCI – critical illness-related corticosteroid insufficiency; tabelul 16-1) a fost propus pentru a include diferitele mecanisme care pot produce un mod inadecvat de lucru al corticosteroizilor, în raport cu severitatea bolii unui pacient. Deși CIRCI poate rezulta ca urmare a prejudiciilor structurale ale glandei suprarenale, este mai frecventă prin disfuncția reversibilă a axului hipotalamo-hipofizar sau prin rezistența tisulară la corticosteroizi, rezultată în urma anomaliilor receptorilor pentru glucocorticoizi sau a conversiei crescute de cortizol în cortizon. Manifestarea clinică majoră a CIRCI este hipotensiunea, care este refractară la înlocuirea fluidelor și necesită terapie vasopresoare. Anumite caracteristici clasice de insuficiență suprarenală, precum hiponatremia și hiperkaliemia, sunt de obicei absente; altele, cum ar fi eozinofilia și hipoglicemia nesemnificativă, pot fi uneori depistate. Etiologiile specifice includ bacteriemia fulminantă cu *N. meningitidis*, tuberculoza diseminată, SIDA (cu citomegalovirus, *Mycobacterium avium* intracelular sau boala generată de *Histoplasma capsulatum*) sau utilizarea prealabilă de medicamente care reduc producția de glucocorticoizi, precum glucocorticoizii, megestrolul, etomidatul sau ketoconazolul.

Complicațiile renale

Frecvent, sunt identificate oliguria, azotemia, proteinuria și formele urinare nespecifice. Mulți pacienți sunt poliurici în mod nejustificat; hiperglicemia poate exacerba această tendință. Cele mai multe cazuri de insuficiență renală sunt cauzate de necroza tubulară acută indusă de hipotensiunea arterială sau de afectarea capilară, cu toate că unii pacienți prezintă și glomerulonefrită, necroză corticală renală sau nefrită interstițială. Leziunile renale induse de medicamente pot complica terapia, în special atunci când pacienților hipotensivi le sunt administrate antibiotice aminoglicozidice.

Coagulopatia

Deși trombocitopenia apare la 10-30% din pacienți, mecanismele care stau la baza ei nu sunt înțelese. La pacienții cu CID, de obicei, nivelul numărului de trombocite este foarte scăzut (< 50.000/μL); acest număr redus poate reflecta leziuni endoteliale difuze sau tromboză microvasculară și, cu toate acestea, la biopsia organelor septice, trombii au fost depistați doar în cazuri rare.

Complicațiile neurologice

În cazul în care boala septică durează săptămâni sau luni, polineuropatia „bolii critice" poate preveni sevrajul suportului ventilator și produce slăbiciune motorie distală. Studiile electrofiziologice au rol diagnostic. Trebuie să fie excluse sindromul Guillain-Barré, tulburările metabolice și acțiunea toxinelor.

IMUNOSUPRESIA

Pacienții cu sepsis sever sunt adesea profund imunodeprimați. Manifestările includ pierderea reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenele comune, incapacitatea de a controla infecția primară și un risc crescut de infecții secundare (de exemplu, prin oportuniști, precum *Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* și *Candida albicans*). Aproximativ o treime dintre pacienți prezintă reactivarea virusului herpes simplex, a virusului varicelo-zosterian sau a infecțiilor cu citomegalovirus; ultimii patogeni menționați, în unele cazuri, sunt considerați a contribui la producerea rezultatelor adverse.

REZULTATELE ANALIZELOR DE LABORATOR

Anomaliile care se instalează inițial în cadrul răspunsului septic pot include leucocitoza, cu o deviere spre stânga, trombocitopenia, hiperbilirubinemia și proteinuria. În unele situații, se poate instala leucopenia. Neutrofilele pot conține granulații toxice, corpi Döhle sau vacuole citoplasmatice. Odată ce răspunsul septic devine mai sever, trombocitopenia se agravează (adesea cu prelungirea timpului de trombină, scăderea fibrinogenului și prezența D-dimerilor care sugerează instalarea CID), azotemia și hiperbilirubinemia devin mai pregnante și nivelurile aminotransferazelor cresc. Hemoliza activă sugerează bacteriemie clostridică, malarie, o reacție față de droguri/medicamente sau CID; în cazul CID, pe un frotiu de sânge, pot fi observate modificări microangiopatice.

În timpul stării de sepsis precoce, hiperventilația induce alcaloză respiratorie. Ca urmare a oboselii musculaturii respiratorii și a acumulării de lactat, în mod tipic, survine acidoza metabolică (cu un decalaj crescut al anionilor). Evaluarea gazelor sanguine arteriale relevă hipoxemie, inițial corectabilă prin administrarea de oxigen suplimentar, dar care, prin lipsa ulterioară a răspunsului la inhalarea de oxigen 100%, indică prezența șuntului dreapta-stânga. Radiografia toracică poate fi normală sau poate evidenția semne ale pneumoniei subiacente, suprasarcină de volum sau infiltrate difuze caracteristice SDRA. Electrocardiograma poate indica doar tahicardie sinusală sau anomalii nespecifice ale undei ST-T.

Cei mai mulți pacienți diabetici cu sepsis dezvoltă hiperglicemie. Infecția severă poate precipita cetoacidoza diabetică, care, la rândul ei, poate exacerba hipotensiunea. Hipoglicemia apare rar. Nivelul albuminei serice scade pe măsură ce sepsisul evoluează. Hipocalcemia este semnalată rar.

DIAGNOSTIC

Nu există niciun test specific de diagnostic pentru răspunsul septic. La un pacient cu infecție suspectată sau dovedită, manifestările sensibile în vederea diagnosticării includ febra sau hipotermia, tahipneea, tahicardia și leucocitoza sau leucopenia (tabelul 16-1); de asemenea, alterarea acută a stării mintale, trombocitopenia, un nivel ridicat al lactatului în sânge sau hipotensiunea arterială ar trebui să sugereze diagnosticul. Cu toate acestea, răspunsul septic poate varia destul de mult. În cadrul unui studiu, 36% din pacienții cu sepsis sever au avut o temperatură normală, 40% au prezentat o frecvență respiratorie obișnuită, 10% au avut o frecvență normală a pulsului și 33% s-au caracterizat prin prezența unui număr normal de leucocite. De asemenea, răspunsurile sistemice ale pacienților neinfectați, dar cu alte afecțiuni, pot fi similare celor caracteristice sepsisului. Etiologiile neinfecțioase ale SIRS (tabelul 16-1) includ pancreatita, arsurile, traumatismele, insuficiența suprarenală, embolia pulmonară, disecția sau ruptura anevrismului aortic, infarctul miocardic, hemoragia ocultă, tamponada cardiacă, sindromul post-bypass cardio-pulmonar, anafilaxia, acidoza lactică asociată tumorilor și supradoza de droguri.

Diagnosticul etiologic definitiv necesită izolarea microorganismului din sânge sau dintr-un teritoriu local de infecție. Pentru efectuarea culturilor, se recomandă a fi obținute cel puțin două probe de sânge (din două teritorii diferite de puncție venoasă); la un pacient cu cateter, ar trebui să fie colectată câte o probă din fiecare lumen al cateterului și o alta, prin puncție venoasă. În multe cazuri, hemoculturile sunt negative; acest rezultat poate reflecta administrarea anterioară de antibiotice, prezența unor microorganisme cu creștere lentă sau care necesită condiții speciale de dezvoltare sau absența invaziei microbiene în fluxul sanguin. În aceste cazuri, colorarea Gram și efectuarea de culturi din materialul recoltat din teritoriul primar de infecție sau din leziunile cutanate infectate poate ajuta la stabilirea etiologiei microbiene. Identificarea ADN-ului microbian în probele de sânge periferic sau din țesuturi, prin tehnica reacției în lanț a polimerazei, poate fi, de asemenea, definitorie. Pielea și mucoasele ar trebui să fie examinate cu atenție și în mod repetat, pentru identificarea leziunilor care ar putea furniza informații cu rol diagnostic. În cazul bacteriemiei masive (de exemplu, starea de sepsis pneumococic la indivizii splenectomizați; meningococemia fulminantă sau infecția cu *V. vulnificus*, *B. pseudomallei* sau *Y. pestis*), uneori, microorganismele sunt vizibile pe frotiurile leuco-plachetare din sângele periferic.

TRATAMENT Sepsisul sever și șocul septic

Pacienții suspectați de sepsis trebuie să fie tratați rapid. Această sarcină este cel mai bine realizată de personalul cu experiență în îngrijirea bolnavilor critici. Managementul de succes necesită măsuri urgente pentru a trata infecția, pentru a oferi sprijin hemodinamic și respirator și pentru a elimina microorganismele. Aceste măsuri ar trebui să fie inițiate în termen de o oră de la prezentarea pacientului cu sepsis sever sau cu șoc septic. Evaluarea rapidă și stabilirea diagnosticului sunt esențiale.

AGENȚII ANTIMICROBIENI Chimioterapia antimicrobiană trebuie inițiată cât mai curând posibil, după ce au fost obținute probe de sânge și din alte teritorii relevante pentru cultură. O revizuire retrospectivă de amploare a pacienților care au dezvoltat șoc septic a constatat că intervalul dintre debutul hipotensiunii și administrarea chimioterapiei antimicrobiene adecvate a reprezentat determinantul major al rezultatului; o întârziere mai mică de o oră a fost asociată cu rate mai scăzute de supraviețuire. Folosirea antibioticelor inadecvate, definite pe baza susceptibilității microbiene locale și a ghidurilor publicate pentru terapia empirică (vezi mai jos), a fost asociată cu rate de supraviețuire de cinci ori mai mici, chiar și în rândul pacienților cu rezultate negative ale culturilor.

Prin urmare, este foarte important să fie imediat inițiată terapia empirică antimicrobiană cu acțiune eficientă împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative (**tabelul 16-3**). Trebuie administrate intravenos dozele maximale de medicamente antimicrobiene recomandate, cu ajustare, atunci când este necesar, în condițiile în care funcția renală este afectată. Ar trebui să se țină cont de informațiile disponibile referitoare la modelele de sensibilitate antimicrobiană a elementelor bacteriene izolate la nivel de comunitate, spital și pacient. Din etapa în care sunt disponibile rezultatele culturilor, tratamentul poate fi adesea simplificat, întrucât, de obicei, pentru tratamentul unui agent patogen cunoscut, este suficient un singur agent antimicrobian. Cu o singură excepție, meta-analizele au ajuns la concluzia că, pentru tratarea bacteriemiei gram-negative, terapia combinată antimicrobiană nu este superioară monoterapiei; excepția constă în faptul că monoterapia aminoglicozidică pentru bacteriemia cu *P. aeruginosa* este mai puțin eficientă decât asocierea unui aminoglicozid cu un agent β-lactamic eficace față de *pseudomonas*. În cazul în care pacientul septic a primit deja antibiotice cu spectru larg sau nutriție parenterală, a fost neutropenic ≥ 5 zile, i s-a montat un cateter venos central pe termen lung sau a fost spitalizat într-o unitate de terapie intensivă pentru o perioadă prelungită, în mod ferm, trebuie luată în considerare terapia antifungică empirică. Regimul antimicrobian selectat ar trebui să fie reanalizat zilnic, în scopul de a asigura o eficacitate maximă cu o rezistență, toxicitate și costuri minime.

Cei mai mulți pacienți necesită terapie antimicrobiană cel puțin o săptămână. De obicei, durata tratamentului este influențată de factori precum locul infecției tisulare, caracterul adecvat al drenajului chirurgical, afecțiunea de bază a pacientului și susceptibilitatea antimicrobiană a izolatului(elor) microbian(e). Absența identificării unui agent patogen microbian nu constituie o indicație obligatorie pentru întreruperea terapiei antimicrobiene, deoarece regimurile antimicrobiene „corespunzătoare" par a fi benefice atât în cazul culturilor negative, cât și a celor pozitive.

TABELUL 16-3

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ INIȚIALĂ ÎN SEPSISUL SEVER, ÎN ABSENȚA UNEI SURSE EVIDENTE, LA ADULȚII CU FUNCȚIE RENALĂ NORMALĂ

AFECȚIUNE CLINICĂ	SCHEMA TERAPEUTICĂ ANTIMICROBIANĂ (TERAPIE INTRAVENOASĂ)
Pacient imunocompetent	Cele mai multe scheme terapeutice acceptabile includ (1) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4-6 ore), (2) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) sau meropenem (1 g la 8 ore) sau (3) cefepim (2 g la 12 ore). În cazul în care pacientul este alergic la agenții beta-lactamici, se utilizează ciprofloxacin (400 mg la 12 ore) sau levofloxacin (500-750 mg la 12 ore), plus clindamicină (600 mg la 8 ore). Vancomicina (15 mg/kg la 12 ore) va fi asociată fiecărei scheme menționate anterior.
Neutropenie (< 500 neutrofile/μL)	Regimurile terapeutice includ (1) imipenem-cilastatin (0,5 g la 6 ore) sau meropenem (1 g la 8 ore); (2) piperacilină-tazobactam (3,375 g la 4 ore) plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 de ore). În cazul în care pacientul are un cateter vascular permanent, în care a primit profilaxie cu chinolonă sau i s-a administrat chimioterapie intensivă care produce leziuni la nivelul mucoaselor; în cazul în care este suspectată o infecție stafilococică; în cazul în care instituția are o incidență ridicată a infecțiilor MRSA sau în cazul în care, în comunitate, există o prevalență ridicată a izolatelor MRSA ar trebui să fie adăugată vancomicina (15 mg/kg la 12 ore). În situația în care pacientul este hipotensiv sau i s-au administrat medicamente antibacteriene cu spectru larg, trebuie asociat un tratament empiric antifungic cu o echinocandină (caspofungina: 70 mg doza de încărcare și, ulterior, 50 mg zilnic) sau o formă cu bază lipidică a amfotericinei B.
Splenectomie	Trebuie utilizat cefotaxim (2 g la 6-8 ore) sau ceftriaxonă (2 g la 12 ore). În cazul în care prevalența locală a pneumococilor rezistenți la cefalosporine este ridicată, se adaugă vancomicină. În cazul în care pacientul este alergic la medicamentele beta-lactamice, ar trebui să fie utilizate vancomicină (15 mg/kg la 12 ore), plus moxifloxacin (400 mg la 24 de ore) sau levofloxacin (750 mg la 24 de ore) sau aztreonam (2 g la 8 ore).
Administrarea de droguri IV	Vancomicină (15 mg/kg la 12 ore).
SIDA	Trebuie utilizat cefepim (2 g la 8 ore) sau piperacilină-tazobactam (3,375 g la 8 ore), plus tobramicină (5-7 mg/kg la 24 de ore). În cazul în care pacientul este alergic la medicamentele beta-lactamice, trebuie utilizată ciprofloxacină (400 mg la 12 ore) sau levofloxacin (750 mg la 12 ore), plus vancomicină (15 mg/kg la 12 ore), plus tobramicină.

Abrevieri: MRSA, *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent.
Sursa: adaptat parțial după WT Hughes și colab: *Clin Infect Dis* 25: 551, 1997; și DN Gilbert și colab; The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2009.

ÎNDEPĂRTAREA SURSEI DE INFECȚIE Îndepărtarea sau drenarea unei surse focale de infecție este esențială. Într-o singură serie, aproximativ 80% din pacienții chirurgicali din secția de terapie intensivă, care au prezentat un focar de infecție activ, au decedat ca urmare a sepsisului sever sau a șocului septic. Localizările oculte de infecție trebuie căutate cu atenție, în special în plămâni, abdomen și tractul urinar. Cateterele permanente IV sau arteriale trebuie să fie îndepărtate și vârful va fi rostogolit pe o placă de agar sânge, pentru cultura cantitativă; după ce a fost inițiată terapia cu antibiotice, un nou cateter ar trebui să fie inserat într-un alt loc. De asemenea, cateterele Foley și cele de drenaj trebuie înlocuite. În cazul în care pacientul a fost supus intubației nazale, ar trebui să fie luată în considerare posibilitatea prezenței sinuzitei paranazale (adesea cauzată de bacterii gram-negative). Chiar și la pacienții fără anomalii pe radiografia toracică, CT al aceleiași regiuni poate identifica afecțiuni parenchimatoase, mediastinale sau pleurale nebănuite. La pacienții neutropenici, trebuie căutate cu atenție zone cutanate caracterizate prin sensibilitate și eritem, în special în regiunea perianală. La pacienții cu ulcere de decubit sacrale sau ischiale, cu ajutorul CT sau al RMN, este important să fie excluse colecțiile purulente pelviene sau ale altor țesuturi moi. La pacienții cu sepsis sever provenit de la nivelul tractului urinar, ar trebui să fie utilizată ecografia sau CT pentru a exclude obstrucția ureterală, abcesul perinefritic și abcesele renale. Imagistica ecografică sau CT a abdomenului superior poate să prezinte semne ale colecistitei, ale dilatării canalelor biliare și ale colecțiilor purulente hepatice, din spațiul subfrenic sau splenice.

SUSȚINEREA HEMODINAMICĂ, RESPIRATORIE ȘI METABOLICĂ Scopurile principale sunt de a restabili oxigenarea adecvată și livrarea substratului pentru țesuturi, cât mai repede posibil, și de a îmbunătăți utilizarea oxigenului tisular și metabolizarea celulară. Perfuzia adecvată a organului este, prin urmare, esențială. Nivelul corespunzător al circulației este evaluat prin măsurarea tensiunii arteriale și prin monitorizarea unor parametri, precum activitatea mintală, diureza și perfuzia cutanată. De asemenea, pot fi utile manifestările indirecte ale aportului și consumului de oxigen, precum saturația venoasă centrală în oxigen. Managementul inițial al hipotensiunii arteriale ar trebui să includă administrarea de fluide IV, în mod specific, începând cu 1-2 litri de ser fiziologic izoton, timp de 1-2 ore. Pentru a evita

instalarea edemului pulmonar, presiunea venoasă centrală trebuie să fie menţinută la 8-12 cmH_2O. Rata excreţiei urinare trebuie să fie menţinută la > 0,5 mL/kg pe oră, prin administrarea continuă de fluide; dacă este necesar, poate fi utilizat un diuretic precum furosemidul. În aproximativ o treime dintre pacienţi, hipotensiunea arterială şi hipoperfuzia organelor răspund la reechilibrarea hidrică; un obiectiv rezonabil este de a menţine o medie a tensiunii arteriale > 65 mmHg (presiunea sistolică > 90 mmHg). În cazul în care aceste obiective nu pot fi îndeplinite prin infuzia de volum, este indicată terapia vasopresoare. Printr-un cateter central, trebuie administrate doze progresive de norepinefrină sau dopamină. Dacă disfuncţia miocardică produce presiuni ridicate de umplere cardiacă şi un debit cardiac scăzut, se recomandă terapia inotropă cu dobutamină.

La pacienţii cu şoc septic, nivelul vasopresinei plasmatice creşte temporar, dar ulterior scade dramatic. Studiile iniţiale au constatat că, la unii pacienţi, perfuzia de vasopresină poate inversa şocul septic, reducând sau eliminând nevoia de catecolamine vasoconstrictoare. Un studiu clinic randomizat efectuat mai recent, care a comparat acţiunea vasopresinei plus noradrenalină, cu monoterapia cu norepinefrină, asupra a 776 de pacienţi cu şoc septic dependent de vasopresoare, nu a stabilit nicio diferenţă între grupurile de tratament, în rezultatul studiului primar de mortalitate la 28 de zile. Cu toate că vasopresina poate oferi un beneficiu pacienţilor care, în aceste condiţii, au necesitat o cantitate mai mică de norepinefrină, rolul său în tratamentul şocului septic, privit în ansamblu, pare a fi unul minor.

La pacienţii care dezvoltă hipotensiune arterială şi care nu răspund la terapia de substituţie lichidiană, CIRCI ar trebui să fie luate în considerare. Trebuie să se administreze hidrocortizon (50 mg IV la 6 ore); în cazul în care într-un interval de 24-48 de ore are loc o îmbunătăţire clinică, cei mai mulţi specialişti ar continua terapia cu hidrocortizon timp de 5-7 zile, înainte de diminuarea lentă a dozei şi întreruperea acestuia. Meta-analizele unor studii clinice recente au ajuns la concluzia că terapia cu hidrocortizon precipită recuperarea din starea de şoc septic, fără a creşte supravieţuirea pe termen lung.

Terapia ventilatorie este indicată pentru hipoxemia progresivă, starea de hipercapnie, deteriorarea neurologică sau insuficienţa musculară respiratorie. Tahipneea susţinută (cu rată respiratorie > 30 respiraţii/min) este, în mod frecvent, un indiciu al iminenţei colapsului respirator; ventilaţia mecanică este, adesea, iniţiată pentru a asigura o oxigenare adecvată, pentru a devia sângele de la nivelul muşchilor respiratori, pentru a preveni aspirarea conţinutului orofaringian şi pentru a reduce postsarcina. Rezultatele studiilor recente susţin utilizarea unor volume respiratorii curente reduse (6 mL/kg de greutate corporală ideală sau, în cazul în care presiunea de platou depăşeşte 30 cmH_2O, valori mai mici de 4 mL/kg). Pacienţii care beneficiază de ventilaţie mecanică necesită sedare atentă, cu întreruperi zilnice; elevaţia capului patului ajută la prevenirea pneumoniei nosocomiale. La pacienţii ventilaţi, profilaxia ulcerului de stres cu un antagonist al receptorilor H_2 histaminici poate reduce riscul hemoragiei gastro-intestinale.

Atunci când nivelul hemoglobinei din sânge scade sub ≤ 7 g/dL, în general, se recomandă transfuzia de masă eritrocitară, cu un nivel ţintă la adulţi de 9 g/dL. Pentru tratarea anemiei legate de sepsis, nu este utilizată eritropoietina. Uneori, pentru corectarea acidozei metabolice severe (pH arterial < 7,2) este administrat bicarbonat, dar există puţine dovezi privind ameliorarea hemodinamică sau a răspunsului la hormonii vasoconstrictori. CID, dacă este complicată de sângerări majore, trebuie tratată prin transfuzie de plasmă proaspătă congelată şi trombocite. Pentru a inversa atât acidoza, cât şi CID, este esenţială reuşita tratamentului infecţiei de bază. Pacienţii care sunt hipercatabolici şi prezintă insuficienţă renală acută pot beneficia foarte mult de hemodializă intermitentă sau de hemofiltrare veno-venoasă continuă.

MĂSURILE DE SUPORT GENERAL La pacienţii cu sepsis sever prelungit (respectiv, cu o durată mai mare de 2-3 zile), suplimentarea nutritivă poate reduce impactul hipercatabolismului proteic; dovezile disponibile, fără a fi intens susţinute, favorizează calea de administrare enterală. Heparinizarea profilactică pentru a preveni tromboza venoasă profundă este indicată pacienţilor care nu au sângerări active sau coagulopatie; când heparina este contraindicată, trebuie utilizaţi ciorapii compresivi sau un dispozitiv de compresie intermitentă. De asemenea, recuperarea este completată de prevenirea leziunilor cutanate, a infecţiilor nosocomiale şi a ulcerelor de stres.

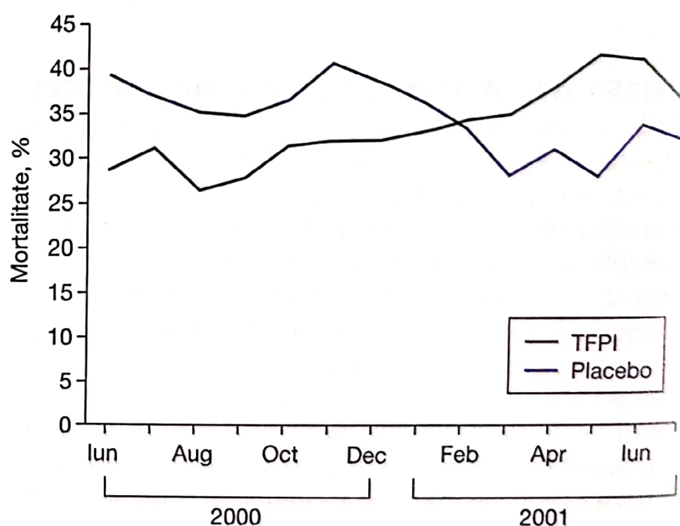


FIGURA 16-1
Ratele mortalităţii la pacienţii cărora li s-a administrat inhibitor al căii factorului tisular (TFPI) sau placebo, prezentate ca valori medii care rulează pe parcursul studiului clinic. În cadrul analizei interimare din decembrie 2000, medicamentul părea extrem de eficace, însă, mai târziu în cadrul procesului, această tendinţă s-a inversat. A fost extrem de dificil, chiar şi în cadrul populaţiilor bine definite de pacienţi, de a demonstra eficacitatea consecventă, reproductibilă, a agenţilor terapeutici selectaţi pentru tratamentul sepsisului. (*Retipărită cu permisiunea E Abraham şi colab.: JAMA 290: 238, 2003.*)

Rolul controlului strict al concentrației glucozei sanguine în recuperarea din stări critice a fost abordat în numeroase studii clinice controlate. Meta-analizele acestor studii au concluzionat că utilizarea de insulină pentru scăderea nivelului glucozei din sânge la 100-120 mg/dL este potențial dăunătoare și nu îmbunătățește rata de supraviețuire. Cei mai mulți experți recomandă acum utilizarea insulinei numai în cazul în care este necesară pentru a menține concentrația glucozei sanguine sub aproximativ 150 mg/dL. Pacienții care au primit insulină intravenoasă trebuie monitorizați frecvent (la fiecare 1-2 ore), pentru a preveni instalarea hipoglicemiei.

ALTE MĂSURI În pofida managementului agresiv, numeroși pacienți cu sepsis sever sau șoc septic decedează. Pentru capacitatea lor de a îmbunătăți rata de supraviețuire la pacienții cu sepsis sever au fost testate multiple modalități de intervenție. Lista include proteine de neutralizare a endotoxinelor, inhibitori ai ciclooxigenazei sau ai sintezei oxidului nitric, anticoagulante, imunoglobuline policlonale, glucocorticoizi, o emulsie fosfolipidică și antagoniști ai TNF-α, IL-1, factorul de activare a trombocitelor și bradikinina. Din păcate, niciunul dintre acești agenți nu a îmbunătățit ratele de supraviețuire la pacienții cu sepsis sever/șoc septic la o scară mult mai largă, în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat placebo. Mulți factori au contribuit la această lipsă de reproductibilitate, incluzând (1) eterogenitatea populațiilor de pacienți studiați, teritoriile primare de infecție, bolile preexistente și microorganismele cauzale, și (2) natura terapiei „standard" utilizată. Un exemplu dramatic al acestei problematici a fost întâlnit într-un studiu al inhibitorului căii factorului tisular (**fig. 16-1**). În timp ce, în urma studierii unui număr de 722 de pacienți (p = 0,006), medicamentul părea să îmbunătățească ratele de supraviețuire, pe un lot ulterior de 1.032 de pacienți nu au fost obținute rezultate similare și bilanțul global a fost negativ. Această inconsecvență susține că rezultatele unui studiu clinic nu se pot aplica pacienților individuali, chiar și într-o populație de pacienți atent selectată. De asemenea, sugerează că cel puțin o intervenție din cadrul sepsisului ar trebui să prezinte un beneficiu semnificativ al supraviețuirii, în mai mult de un studiu clinic randomizat, controlat placebo, înainte de a fi acceptată ca practică de rutină în clinică. În cadrul unei încercări de a reduce în mod evident eterogenitatea pacienților din studiile clinice, specialiștii au solicitat modificări care ar limita aceste studii clinice la pacienți cu boli similare de bază (de exemplu, traumatisme majore) și cu același tip de infecții primare (de exemplu, pneumonie). Scopul sistemului de clasificare al predispoziției disfuncției organice ca răspuns la infecție (PIRO – predisposition-infection-response-organ dysfunction), pentru clasificarea pacienților septici (vezi tabelul 16-1), este similar. Alți cercetători au folosit biomarkeri specifici, precum nivelul în sânge al IL-6 sau expresia HLA-DR pe monocitele sângelui periferic, pentru a identifica cei mai indicați pacienți meniți a beneficia de anumite intervenții. Cu fiecare dintre aceste abordări, ar trebui să fie utilizată stratificarea multivariabilă a riscului, bazată pe variabile clinice ușor cuantificabile.

Proteina C activată recombinantă (aPC – recombinant activated protein) este primul medicament care urmează să fie aprobat de către FDA pentru tratamentul pacienților cu sepsis sever sau cu șoc septic. Aprobarea s-a bazat pe rezultatele unui singur studiu randomizat, controlat, în care medicamentul a fost administrat în intervalul de 24 de ore de la instalarea primelor disfuncții organice legate de sepsis ale pacientului; rata de supraviețuire de 28 de zile a fost semnificativ mai mare în rândul beneficiarilor de aPC, care au fost grav afectați (scor APACHE II ≥ 25) înainte de administrarea proteinei, decât printre martorii tratați cu placebo. Studiile ulterioare au eșuat în încercarea de a demonstra un beneficiu al tratamentului cu aPC, la pacienții care au fost mai puțin bolnavi (scor APACHE II < 25) sau la copii. Un al doilea studiu referitor la aPC, la pacienții cu risc ridicat, este acum în curs de desfășurare în Europa. Având în vedere toxicitatea cunoscută a medicamentului (risc crescut de sângerare severă) și performanța incertă în practica clinică, mulți experți, înainte de a recomanda utilizarea în continuare a aPC, sunt în așteptarea rezultatelor studiului european. Alți agenți cuprinși în studiile clinice în curs de desfășurare sau planificate includ imunoglobulinele intravenoase, un antagonist de endotoxină cu moleculă mică (eritoran) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage, care a fost raportat recent ca fiind capabil de a restabili imunocompetența monocitară la pacienții cu imunosupresie asociată cu sepsis. O analiză retrospectivă minuțioasă a constatat că aparenta eficacitate a tuturor terapiilor din sepsis studiate până în prezent a fost mai mare în rândul pacienților cu cel mai ridicat risc de deces în faza premergătoare tratamentului; pe de altă parte, utilizarea multora dintre aceste medicamente a fost asociată cu rate mai ridicate ale mortalității la pacienții cu forme mai puțin grave de boală. Autorii au sugerat că neutralizarea unuia dintre numeroșii diverși mediatori poate ajuta pacienții grav afectați, în timp ce perturbarea echilibrului mediatorului poate fi dăunătoare pacienților ale căror mecanisme adaptative de apărare funcționează corespunzător. Această analiză sugerează că în timp ce resuscitarea precoce mai agresivă îmbunătățește ratele de supraviețuire la pacienții mai bolnavi, beneficiile suplimentare rezultate din alte tratamente vor fi mult mai dificil obținute; respectiv, în cazul în care o intervenție îmbunătățește starea pacienților cu risc, în cazul plasării lor într-o categorie de „boală mai puțin severă", va fi mai greu de evidențiat efectul benefic al unui alt agent adăugat regimului terapeutic.

CAMPANIA DE SUPRAVIEȚUIRE DUPĂ SEPSIS Un consorțiu internațional a susținut „gruparea" multiplelor manevre terapeutice într-o abordare algoritmică unificată, care va deveni standardul de îngrijire în cazul sepsisului sever. Teoretic, o astfel de strategie ar putea îmbunătăți îngrijirea, prin stabilirea măsurilor care par să aducă beneficii maxime, precum administrarea rapidă a terapiei antimicrobiene adecvate; pe de altă parte, această abordare ar reduce importanța experien-

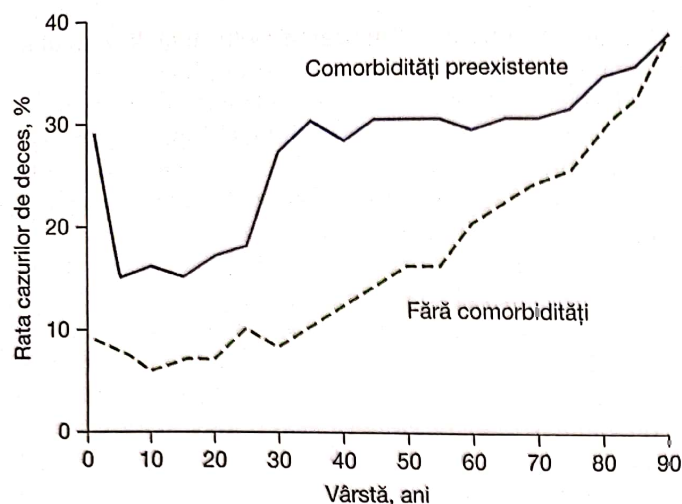


FIGURA 16-2
Influența vârstei și a stării anterioare de sănătate asupra evoluției sepsisului sever. Cu ajutorul terapiei moderne, mai puțin de 10% din indivizii tineri (sub 35 de ani), anterior sănătoși, decedează cu sepsis sever; ulterior, rata decesului crește lent până la vârsta de mijloc și cea înaintată. Agenții etiologici identificați cel mai frecvent la pacienții care mor sunt *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae* și *Neisseria meningitidis*. Indivizii cu comorbidități preexistente au un risc mai mare de a deceda din cauza sepsisului sever la orice vârstă. În aceste cazuri, agenții etiologici susceptibili sunt *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa*, diverse Enterobacteriacee, enterococi sau fungi. (*Adaptat după DC Angus și colab.: Crit Care Med 29:1303, 2001.*)

ței și a raționamentului medicilor și ar minimiza luarea în considerare a potențialelor diferențe importante dintre pacienți. De asemenea, gruparea tratamentelor multiple într-un singur pachet atenuează eficacitatea și toxicitatea măsurilor individuale. Prudența ar trebui să fie generată de faptul că două dintre elementele cheie ale algoritmului inițial au fost retrase din lipsă de probe, în timp ce un al treilea rămâne nedovedit și controversat.

PROGNOSTIC

Aproximativ 20-35% din pacienții cu sepsis sever și 40-60% din pacienții cu șoc septic decedează în 30 de zile. Alții mor în următoarele șase luni. Decesele tardive rezultă adesea ca urmare a infecției insuficient controlate, a imunosupresiei, a complicațiilor terapiei intensive, a insuficienței multiple de organe sau a bolii de bază a pacientului. Ratele de fatalitate sunt similare pentru sepsisul sever care prezintă culturi pozitive și culturi negative. Sistemele de stratificare a prognosticului, precum APACHE II, indică faptul că luarea în calcul a vârstei pacientului, a stării de bază și a diferitelor variabile fiziologice pot genera estimări ale riscului fatal prin sepsis sever. Vârsta și starea de sănătate anterioară sunt, probabil, cei mai importanți factori de risc (**fig. 16-2**). În cazul pacienților la care nu este cunoscută o morbiditate preexistentă, rata de deces rămâne sub 10% până în al patrulea deceniu de viață, după care crește treptat, depășind 35% la pacienții foarte vârstnici. Decesul este semnificativ mai probabil la pacienții cu stări septice severe și cu boli preexistente, în special în cazul celor situați între al treilea și al cincilea deceniu. De asemenea, șocul septic este un factor de predicție important al mortalității pe termen scurt și lung.

PROFILAXIE

Profilaxia oferă cea mai bună șansă de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin sepsis sever. În țările dezvoltate, cele mai multe episoade de sepsis sever și șoc septic sunt reprezentate de complicațiile infecțiilor nosocomiale. Aceste cazuri ar putea fi prevenite prin reducerea numărului de proceduri invazive efectuate, prin limitarea utilizării (și a duratei de utilizare) cateterelor permanente vasculare și urinare, prin reducerea incidenței și duratei neutropeniei profunde (< 500 neutrofile/μL) și prin tratarea mai agresivă a infecțiilor nosocomiale localizate. Trebuie să fie evitată utilizarea fără discernământ a agenților antimicrobieni și a glucocorticoizilor și ar trebui să fie folosite măsurile optime de control al infecțiilor (cap. 14). Studiile indică faptul că 50-70% din pacienții care dezvoltă sepsis sever sau șoc septic nosocomial au prezentat în spital, cel puțin pe durata unei zile precedente, o etapă mai puțin severă a răspunsului septic (de exemplu, SIRS, sepsis). Este nevoie de investigații pentru a identifica pacienții cu risc crescut și pentru a dezvolta agenții complementari care pot modula răspunsul septic, înainte de apariția disfuncției de organ sau a hipotensiunii arteriale.

SECȚIUNEA A III-A

INFECȚIILE SISTEMELOR DE ORGANE

CAPITOLUL 17

FARINGITA, SINUZITA, OTITA ȘI ALTE INFECȚII ALE TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR

Michael A. Rubin ■ Larry C. Ford ■ Ralph Gonzales

Infecțiile căilor respiratorii superioare (ICRS) au un impact foarte mare asupra sănătății publice. Ele sunt printre cele mai comune cauze ale vizitelor la furnizorii de asistență medicală primară și, cu toate că bolile prezintă de obicei forme de severitate redusă, ratele ridicate ale incidenței și de transmitere le plasează printre cele mai importante cauze ale absențelor de la locul de muncă sau de la școală. Chiar dacă un număr redus dintre cazuri (circa 25%) sunt cauzate de bacterii, IRS constituie diagnosticele principale pentru care sunt prescrise antibioticele, în principal în ambulatoriu, în SUA. Consumul enorm de antibiotice pentru aceste boli a contribuit la creșterea rezistenței la antibiotice în rândul agenților patogeni comuni dobândiți în comunitate, precum *Streptococcus pneumoniae* – o tendință care, în sine, a avut o influență excesivă asupra sănătății publice.

Deși cele mai multe ICRS sunt cauzate de virusuri, este dificilă diferențierea pacienților cu infecție virală primară de cei cu infecție bacteriană primară. De obicei, semnele și simptomele ICRS bacteriene și virale sunt imposibil de distins. Până când testarea corespunzătoare, ieftină și rapidă, va deveni disponibilă și va fi utilizată pe scară largă, infecțiile acute vor fi diagnosticate, în mare parte, pe criterii clinice. Folosirea judicioasă și posibilitatea utilizării abuzive a antibioticelor în acest context reprezintă provocări clare.

INFECȚIILE NESPECIFICE ALE TRACTULUI RESPIRATOR SUPERIOR

ICRS nespecifice constituie un grup definit pe larg de tulburări care, împreună, constituie motivul principal al consultațiilor din cadrul îngrijirilor ambulatorii din SUA. Prin definiție, ICRS nespecifice nu prezintă caracteristici importante de localizare. Ele sunt identificate printr-o varietate de nume descriptive, printre care rinita acută infecțioasă, rinofaringita acută/nazofaringita, coriza acută și catarul nazal acut, precum și eticheta generală de răceală comună.

Etiologie

Gama largă de clasificări ale ICRS reflectă o largă varietate de agenți infecțioși cauzali și manifestări variate ale agenților patogeni comuni. Aproape toate ICRS nespecifice sunt cauzate de virusuri, care acoperă mai multe familii și mai multe tipuri antigenice. De exemplu, există cel puțin 100 de imunotipuri de rinovirusuri, reprezentând cea mai frecventă cauză a ICRS (circa 30-40% din cazuri) (vezi cap. 91); alte cauze includ virusul gripal (trei imunotipuri; cap. 92), precum și virusul paragripal (patru imunotipuri), coronavirusul (cel puțin trei imunotipuri) și adenovirusul (47 imunotipuri) (vezi cap. 91). Virusul respirator sincițial (RSV), un patogen bine stabilit în populațiile pediatrice, este de asemenea o cauză recunoscută de boli importante la persoanele în vârstă și la cele imunocompromise. O serie de virusuri suplimentare, incluzând unele virusuri care, de obicei, nu sunt asociate cu ICRS (de exemplu, enterovirusurile, virusul rubeolei și virusul varicelo-zosterian), reprezintă un procent mic de cazuri înregistrate la adulți, în fiecare an. Cu toate că noile modalități de diagnostic [de exemplu, tamponul nazofaringian pentru reacția în lanț a polimerazei (PCR)] poate desemna o etiologie virală, există puține opțiuni specifice de tratament și, într-o proporție substanțială de cazuri, nu este identificat niciun agent patogen. O examinare diagnostică specifică, dincolo de un diagnostic clinic este, în general, inutilă în cazul unui adult, altfel sănătos.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele nespecifice ale ICRS sunt similare cu cele ale altor ICRS, dar nu au o localizare specifică într-un anumit loc anatomic, precum sinusurile, faringele sau căile respiratorii inferioare. ICRS nespecifice se prezintă frecvent ca un sindrom cataral acut, de intensitate scăzută și autolimitat, cu o durată medie de aproximativ o săptămână (interval, 2-10 zile). Semnele și simptomele sunt diverse și, frecvent, sunt variabile în funcție de pacienți. Principalele semne și simptome ale ICRS nespecifică includ rinoreea (purulentă sau nu), congestia nazală, tusea și durerile în gât. Alte manifestări, precum febra, starea generală de rău, strănutul, limfadenopatia și răgușeala, au un grad mai mare de variabilitate, cu prezența febrei mai ales la sugari și copii mici. Această prezentare variabilă poate reflecta diferențele de răspuns ale gazdei, precum și ale organismului infectat; de exemplu, mialgiile și oboseala sunt uneori prezente în

cadrul infecțiilor gripale și paragripale, în timp ce conjunctivita poate sugera infecția cu adenovirusuri sau enterovirusuri. Manifestările depistate cu ocazia examenului fizic sunt frecvent nespecifice și lipsite de amploare. Între 0,5% și 2% din răceli sunt complicate de infecții bacteriene secundare (de exemplu, rinosinuzita, otita medie și pneumonia), în special la populațiile cu risc ridicat, precum copiii, vârstnicii și persoanele cu boli cronice. De obicei, infecțiile bacteriene secundare sunt asociate cu un curs prelungit al bolii, cu severitate crescută și cu localizarea semnelor și a simptomelor, de multe ori manifestându-se ca o revenire, după ameliorarea clinică inițială. Secrețiile purulente nazale sau din gât sunt adesea interpretate în mod eronat ca un indicator al sinuzitei bacteriene sau al faringitei. Cu toate acestea, secrețiile menționate sunt observate și în ICRS nespecifice, și, în lipsa altor caracteristici clinice, sunt predictori slabi ai infecției bacteriene.

TRATAMENT **Infecțiile tractului respirator superior**

Antibioticele nu au niciun rol în tratamentul formelor de ICRS necomplicate nespecifice și utilizarea necorespunzătoare a acestora facilitează probabil apariția rezistenței antimicrobiene; chiar și la voluntarii sănătoși, o singură cură de azitromicină sau claritromicină poate determina, chiar și la interval de câteva luni, rezistența la macrolide a streptococilor orali. În absența semnelor clinice de infecție bacteriană, tratamentul rămâne în întregime bazat pe simptome, cu utilizarea decongestionantelor și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Adesea, sunt utile alte tratamente cu acțiune asupra simptomelor specifice, incluzând dextrometorfan pentru tuse și comprimate topice cu anestezic pentru durerile gâtului. Studiile clinice asupra efectului zincului, al vitaminei C, al echinaceei și al altor căi de atac alternative nu au evidențiat niciun beneficiu consistent în tratamentul nespecific al ICRS.

INFECȚIILE SINUSALE

Rinosinuzita se referă la o stare inflamatoare care implică cele patru structuri asociate din jurul cavităților nazale. Deși cele mai multe cazuri de sinuzită implică mai mult de o cavitate sinusală, cel mai frecvent este implicat sinusul maxilar, după care, în ordinea frecvenței, sunt interesate sinusurile etmoidale, frontale și sfenoidale. Fiecare cavitate sinusală este căptușită cu un epiteliu respirator care secretă mucus, transportat prin acțiunea structurilor ciliare prin ostiumul sinusal și în cavitatea nazală. În mod normal, mucusul nu se acumulează în sinusuri, care, în mare parte, rămân sterile, în ciuda poziționării lor adiacente de pasajele nazale pline de bacterie. Cu toate acestea, atunci când ostiumurile sinusale sunt blocate sau când clearance-ul ciliar este afectat sau absent, se poate produce retenția secrețiilor, producând semne și simptome tipice de sinuzită. Deoarece secrețiile se acumulează ca urmare a obstrucției, acestea devin mai susceptibile la contaminarea cu o varietate de agenți patogeni, incluzând virusuri, bacterii și fungi. Sinuzita afectează un procent impresionant din populație, înregistrând în fiecare an milioane de vizite la medicii de familie și este al cincilea cel mai important diagnostic pentru care sunt prescrise antibiotice. De obicei, este clasificată în raport de durata bolii (acută *vs.* cronică); de etiologie (infecțioasă *vs.* neinfecțioasă); și, în cazurile infecțioase, de tipul patogenului cauzal (virale, bacteriene sau fungice).

RINOSINUZITA ACUTĂ

Rinosinuzita acută – definită ca sinuzita a cărei durată depășește patru săptămâni – constituie majoritatea cazurilor de sinuzită. Cele mai multe afecțiuni sunt diagnosticate în condiții de îngrijire ambulatorie și, în primul rând, se instalează ca urmare a unei ICRS virale precedente. Diferențierea, pe considerente clinice, a sinuzitei bacteriene acute de forma virală este dificilă. Prin urmare, probabil că nu este surprinzător faptul că, în mod frecvent, pentru aceste afecțiuni sunt prescrise antibiotice (în 85-98% din totalul cazurilor).

Etiologie

Obstrucția ostială, care determină rinosinuzită, poate apărea atât în formele de cauză infecțioasă, cât și în cele de etiologie neinfecțioasă. Cauzele neinfecțioase includ rinita alergică (fie cu edem la nivelul mucoaselor sau cu obstrucție generată de polipi), barotrauma (de exemplu, ca urmare a scufundării la mare adâncime sau în urma transportului aerian) și expunerea la iritanți chimici. De asemenea, obstrucția poate să se manifeste odată cu apariția tumorilor nazale și ale sinusurilor (de exemplu, carcinomul cu celule scuamoase) sau a bolii granulomatoase (de exemplu, granulomatoza cu poliangeită sau rinoscleromul) și în condiții care conduc la alterarea conținutului de mucus (de exemplu, fibroza chistică), care poate provoca sinuzită prin afectarea clearance-ului mucusului. În secția de ATI, intubarea nazotraheală și sondele nazogastrice reprezintă factori majori de risc pentru sinuzita nosocomială.

Rinosinuzita virală este mult mai frecventă ca sinuzita bacteriană, deși relativ puține studii au prelevat probe din aspiratele sinusurilor pentru determinarea prezenței diferitelor virusuri. În studiile care au efectuat aceste teste, virusurile cel mai frecvent izolate – atât singulare, cât și în asociere cu bacterii – au fost rinovirusul, virusul paragripal și virusul gripal. Cauzele bacteriene ale sinuzitei au fost descrise mai bine. Printre cazurile dobândite în comunitate, *S. pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* nontipabil sunt cei mai comuni agenți patogeni, reprezentând 50-60% din cazuri. La copii, *Moraxella catarrhalis* provoacă boala într-un procent semnificativ (20%), dar într-o proporție mai mică la adulți. Alte specii de streptococi și de *Staphylococcus aureus* produc doar un procent restrâns de cazuri, deși există o preocupare cu privire la dobândirea din comunitate a *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA), ca o cauză în curs de amplificare. În cazul prelevării unui eșantion insuficient de profund (care nu se așteaptă să fie steril) sau – mai ales în cazul intervențiilor chirurgicale anterioare asupra sinusurilor – a unui organism colonizator, este dificil de evaluat dacă o bacterie cultivată reprezintă un microorganism infectant real. Anaerobii ocazionali se găsesc în asociere cu infecțiile rădăcinilor dinților premolari, care se propagă în

sinusurile maxilare adiacente. Rolul *Chlamydophila pneumoniae* și al *Mycoplasma pneumoniae* în patogeneza sinuzitei acute este neclar. Frecvent, cazurile nosocomiale sunt asociate cu bacterii depistate în mediul spitalicesc, incluzând *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* și specii de *Enterobacter*. Deseori, aceste infecții sunt polimicrobiene și implică microorganisme foarte rezistente la numeroase antibiotice. De asemenea, s-a stabilit că fungii pot cauza sinuzită, cu toate că cele mai multe cazuri acute sunt depistate la pacienții imunocompromiși și reprezintă infecții invazive, care amenință viața. Cel mai cunoscut exemplu este mucormicoza rinocerebrală, cauzată de ciuperci din ordinul Mucorales, care include *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Mycocladus* (fostă *Absidia*) și *Cunninghamella* (cap. 112). Aceste infecții, în mod clasic, apar la pacienții diabetici cu cetoacidoză, dar, de asemenea, se pot dezvolta la receptorii de transplant, la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și la pacienții cărora li s-a administrat tratament cronic cu glucocorticoizi sau deferoxamină. De asemenea, alte mucegaiuri hialine, precum speciile de *Aspergillus* și *Fusarium*, sunt cauze ocazionale ale acestei boli.

Manifestări clinice

Cele mai multe cazuri de sinuzită acută se prezintă după sau în asociere cu o ICRS virală și poate fi dificilă diferențierea caracteristicilor clinice ale celor două forme. O mare parte dintre pacienții cu răceli prezintă inflamații ale sinusurilor, deși, așa cum s-a arătat anterior, adevărata sinuzită bacteriană complică doar 0,2-2% din aceste infecții virale. Simptomele comune prezente ale sinuzitei includ secreția și congestia nazală, durerea sau senzația de presiune facială și cefaleea. Secrețiile nazale dense, purulente sau decolorate sunt adesea considerate a indica sinuzita bacteriană, dar, de asemenea, apar precoce în infecțiile virale, precum răceala comună, și nu sunt specifice infecțiilor bacteriene. Alte manifestări nespecifice includ tuse, strănut și febră. Durerea de dinți, care implică cel mai adesea molarii superiori, precum și halitoza pot fi asociate cu sinuzita bacteriană.

În sinuzita acută, durerea sau presiunea sinusurilor este localizată adesea la nivelul sinusului implicat (în special a sinusului maxilar) și poate fi mai accentuată atunci când pacientul se apleacă sau este în supinație. Deși rare, manifestările avansate de infecție ale sinusurilor sfenoidale sau etmoidale pot fi profunde, incluzând durere severă frontală sau retroorbitală, care iradiază occipital, cu tromboza sinusului cavernos și semne de celulită orbitală. Sinuzita acută focală este mai puțin frecventă, dar ar trebui să fie luată în considerare în condițiile de afectare a sinusului maxilar și de febră, la pacienții cu simptome severe, indiferent de durata bolii. În mod similar, pacienții cu sinuzită frontală avansată se pot prezenta cu o afecțiune cunoscută sub denumirea de tumoră pufoasă Pott, cu inflamarea țesuturilor moi care acoperă osul frontal și edem retractil, ca urmare a comunicării unui abces subperiostal. Complicațiile sinuzitei care pun viața în pericol includ meningita, abcesul epidural și abcesul cerebral.

Pacienții cu rinosinuzită acută fungică (cum ar fi mucormicoza; cap. 112), adesea, se prezintă cu simptome legate de efectele presiunii, în special în cazul în care infecția s-a extins la nivelul orbitelor și al sinusului cavernos. Semne precum edemul orbital și celulita, proptoza, ptoza și reducerea mișcărilor extraoculare sunt comune, la fel și durerea retroorbitală sau periorbitală. Ulcerațiile nazofaringiene, epistaxisul și durerile de cap sunt, de asemenea, frecvente și, în cazurile mai avansate, a fost descrisă implicarea nervilor cranieni V și VII. La examinare, poate fi evidentă eroziunea osoasă. Adesea, pacientul nu pare a fi grav bolnav, în ciuda naturii rapid progresive a acestor infecții.

Pacienții cu sinuzită acută nosocomială sunt adesea în stare critică și, prin urmare, nu manifestă caracteristicile clinice tipice ale bolii sinusurilor. Cu toate acestea, atunci când pacienții spitalizați, care au factori de risc corespunzători (de exemplu, intubare nazotraheală), dezvoltă febră, fără o altă cauză aparentă, trebuie suspectat acest diagnostic.

Diagnostic

În ambulatoriu, diferențierea rinosinuzitei virale de cea bacteriană este, de obicei, dificilă, ca urmare a sensibilității și specificității relativ scăzute a caracteristicilor clinice comune. O trăsătură distinctivă clinică, utilizată pentru a facilita orientarea diagnosticului și luarea deciziilor terapeutice, o reprezintă durata bolii. Deoarece sinuzita bacteriană acută este mai puțin frecventă la pacienții ale căror simptome au o durată < 10 zile, la momentul actual, grupuri de specialiști recomandă rezervarea acestui diagnostic pacienților cu simptome „persistente“ (de exemplu, simptome cu durata > 10 zile, la adulți, sau > 10–14 zile, la copii), însoțite de cele trei semne cardinale, respectiv de secreții nazale purulente, obstrucție nazală și durere facială **(tabelul 17-1)**. Chiar și în rândul pacienților care îndeplinesc aceste criterii, doar 40-50% au într-adevăr sinuzită bacteriană. Utilizarea CT sau a radiografiei sinusurilor nu este recomandată pentru boala acută, în special în faza precoce a bolii (respectiv, la < 10 zile), prin prisma prevalenței ridicate a anomaliilor similare în rândul pacienților cu rinosinuzită acută virală. În evaluarea sinuzitei persistente, recurente sau cronice, CT al sinusurilor reprezintă opțiunea radiografică de investigare.

Istoricul clinic și/sau contextul, de multe ori, pot identifica cazurile de sinuzită acută bacteriană anaerobă, de sinuzită fungică acută sau de sinuzită din cauze neinfecțioase (de exemplu, rinosinuzita alergică). În cazul unui pacient imunocompromis, cu infecție fungică acută a sinusurilor, este necesară o examinare imediată din partea unui otorinolaringolog. Probele bioptice prelevate din zonele implicate trebuie examinate de un anatomopatolog pentru evidențierea hifelor fungice și a invaziei tisulare. Cazurile suspectate de sinuzită nosocomială acută trebuie confirmate prin CT al sinusurilor. Deoarece terapia ar trebui să vizeze microorganismul cauzal, dacă este posibil, trebuie obținut un aspirat sinusal pentru efectuarea de culturi și testarea sensibilității, înainte de inițierea terapiei antimicrobiene.

TRATAMENT Sinuzita acută

Starea celor mai mulți pacienți cu un diagnostic clinic de rinosinuzită acută se îmbunătățește fără tratament antibiotic. Abordarea inițială preferată a pacienților cu simptome ușoare până la moderate, de scurtă durată, este terapia care vizează ameliorarea simptomelor și facilitarea drenajului sinusurilor, cu decongestionante orale

TABELUL 17-1

INDICAȚII PRIVIND DIAGNOSTICAREA ȘI TRATAMENTUL SINUZITEI ACUTE

GRUPĂ DE VÂRSTĂ	CRITERII DE DIAGNOSTIC	RECOMANDĂRI TERAPEUTICE[a]
Adulți	Simptome moderate (de exemplu, secreții nazale purulente/congestie sau tuse) pentru > 10 zile *sau* Simptome severe cu orice durată, incluzând inflamarea unilaterală focală facială sau durere dentară	*Terapia inițială*: Amoxicilină, 500 mg × 3/zi, PO, sau 875 mg PO, × 2/zi *Alergie la penicilină*: TMP-SMX, un comprimat dublu-rezistent PO, × 2/zi, 10-14 zile *Expunere la antibiotice în termen de 30 zile sau prevalența > 30% a S. pneumoniae penicilino-rezistent:* Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită), PO, × 2/zi, 2.000 mg *sau* Fluorochinolonă antipneumococică (de exemplu, levofloxacin, 500 mg PO, zilnic) *Eșec terapeutic recent*: Amoxicilină/clavulanat (cu eliberare prelungită) PO, × 2/zi, 2.000 mg *sau* Amoxicilină, 1.500 mg × 2/zi, plus clindamicină, 300 mg PO, × 4/zi *sau* Fluorochinolonă antipneumococică (de exemplu, levofloxacin, 500 mg PO, zilnic)
Copii	Simptome moderate (de exemplu, secreții purulente nazale/congestie sau tuse) pentru > 10-14 zile *sau* Simptome severe de orice durată, incluzând febră (> 38,9°C/102°F), edem facial unilateral/focal sau durere	*Terapia inițială*: Amoxicilină, 45-90 mg/kg zilnic (până la 2 g), PO, în doze divizate (× 2/zi sau × 3/zi) *sau* Cefuroxim axetil, 30 mg/kg, PO zilnic, în doze divizate (× 2/zi) *sau* Cefdinir, 14 mg/kg zilnic, PO *Expunere la antibiotice în termen de 30 zile, eșecul tratamentului recent sau prevalența > 30% a S. pneumoniae penicilino-rezistent*: Amoxicilină, 90 mg/kg zilnic (până la 2 g) PO, în doze divizate (× 2/zi), plus clavulanat, 6,4 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2/zi) (suspensie forte) *sau* Cefuroxim axetil, 30 mg/kg PO zilnic, în doze divizate (× 2/zi) *sau* Cefdinir, 14 mg/kg zilnic PO

[a] Cu excepția cazului în care se prevede altfel, durata tratamentului este, în general, de 10 zile, cu urmărire adecvată.
Abrevieri: DS, dublu-rezistent; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.
Surse: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement, 2001; Hickner et al., 2001; RM Rosenfeld și colab: Otolaryngol Head Neck Surg 137 (3 Supp):S1, 2007.

și topice, lavajul salin nazal și – cel puțin în cazul pacienților cu antecedente de sinuzită cronică sau alergii – glucocorticoizi nazali. Studiile recente au pus sub semnul întrebării rolul antibioticelor și al glucocorticoizilor inhalatori în rinosinuzita acută. Într-un studiu important, controlat placebo, dublu-orb, randomizat, nici antibioticele și nici glucocorticoizii topici nu au avut un impact semnificativ asupra vindecării în rândul populației studiate de pacienți, în care majoritatea au avut simptome < 7 zile. Pacienții adulți a căror stare nu se ameliorează după șapte zile, copiii a căror stare nu se îmbunătățește după 10-14 zile și pacienții cu simptome mai severe (indiferent de durată) trebuie tratați cu antibiotice (tabelul 17-1). Tratamentul empiric pentru adulții cu sinuzită dobândită în comunitate ar trebui să constea din agentul cu spectrul activ cel mai îngust împotriva celor mai comuni agenți patogeni bacterieni, incluzând *S. pneumoniae* și *H. influenzae* (de exemplu, amoxicilină). Nu există studii clinice care să susțină utilizarea, pentru cazurile obișnuite de sinuzită bacteriană, a agenților cu spectru larg, chiar și în contextul actual al *S. pneumoniae* rezistent la medicamente. Până la 10% din pacienți nu răspund la tratamentul inițial antimicrobian; în aceste cazuri, ar trebui să fie luată în considerare aspirația sinusurilor și/sau lavajul de către un otorinolaringolog. Profilaxia cu antibiotice pentru a preveni episoadele de sinuzită bacteriană acută recurentă nu este recomandată.

De obicei, intervenția chirurgicală și administrarea de antibiotice IV sunt rezervate pacienților cu boală severă sau celor cu complicații intracraniene, precum abcesele și implicarea orbitală. De obicei, pacienții imunocompromiși cu sinuzită fungică invazivă acută necesită debridarea chirurgicală extinsă și tratamentul cu medicamente antifungice IV, active împotriva formelor de hife fungice,

precum amfotericina B. Terapia specifică trebuie individualizată în funcție de speciile de fungi și de susceptibilitățile acestora, precum și de caracteristicile individuale ale pacientului.

Tratamentul sinuzitei nosocomiale trebuie inițiat cu antibiotice cu spectru larg pentru a acoperi patogenii comuni și pe cei frecvent rezistenți, precum *S. aureus* și bacilii gram-negativi. În cazul acesta, terapia ar trebui să fie adaptată la rezultatele culturilor și la testele de sensibilitate ale probelor aspirate de la nivelul sinusurilor.

SINUZITA CRONICĂ

Sinuzita cronică se caracterizează prin simptome de inflamație a sinusurilor, cu durata > 12 săptămâni. Această boală este cel mai frecvent asociată fie cu bacterii, fie cu ciuperci și vindecarea clinică, în cele mai multe cazuri, este foarte dificilă. Mulți pacienți au fost supuși unui tratament cu serii repetate de agenți antibacterieni și la numeroase intervenții chirurgicale ale sinusurilor, sporind riscul colonizării cu germeni patogeni rezistenți la antibiotice și al apariției complicațiilor chirurgicale. Frecvent, acești pacienți au rate ridicate de morbiditate, uneori peste mulți ani.

În *sinuzita bacteriană cronică*, infecția este considerată a fi cauzată mai degrabă de afectarea clearance-ului mucociliar, ca urmare a infecțiilor repetate, decât de infecțiile bacteriene persistente. Cu toate acestea, patogeneza acestei condiții este puțin înțeleasă. Deși anumite afecțiuni (de exemplu, fibroza chistică) pot predispune subiecții la sinuzită bacteriană cronică, majoritatea pacienților cu o astfel de afecțiune nu prezintă boli evidente de bază în urma cărora să rezulte obstrucționarea drenajului sinusurilor, afectarea acțiunii ciliare sau disfuncții ale sistemului imunitar. Pacienții manifestă congestie nazală constantă și senzație de presiune la nivelul sinusurilor, cu perioade intermitente de severitate crescută, care pot persista ani. CT poate fi util în determinarea gradului de extindere a bolii, detectarea unui defect anatomic subiacent sau a unui proces obstructiv (de exemplu, un polip) și evaluarea răspunsului la tratament. Echipa de îngrijire ar trebui să includă un otorinolaringolog pentru a efectua examinările endoscopice și pentru a obține probe de țesut în vederea examinării histologice și obținerii de culturi. O probă prelevată endoscopic nu are doar un randament mai mare, dar, totodată, permite vizualizarea directă a anatomiei anormale.

Sinuzita fungică cronică este o boală a gazdelor imunocompetente și, de obicei, are caracter neinvaziv, deși, uneori, sunt diagnosticate forme lent progresive invazive. Boala neinvazivă, care de obicei este asociată cu mucegaiuri hialine, precum speciile de *Aspergillus*, și mucegaiuri negru pigmentate, precum speciile *Curvularia* sau *Bipolaris*, se poate manifesta conform unor scenarii diferite. În forma ușoară, latentă, care apare, de obicei, în condițiile unor eșecuri repetate ale terapiei antibacteriene, pe CT al sinusurilor pot fi observate doar modificări nespecifice ale mucoasei. Deși există unele controverse cu privire la acest aspect, în aceste cazuri, chirurgia endoscopică este, de obicei, curativă, fără a avea nevoie de tratament antifungic. O altă formă de boală cu evoluție îndelungată, ca urmare a prezenței unui micetom (sferă micotică) în interiorul sinusurilor, se caracterizează adesea prin simptome unilaterale și, pe studii imagistice, prin opacifierea unui singur sinus. Și în acest context, tratamentul este de tip chirurgical, cu toate că, în cazurile rare în care se produce eroziunea osoasă, poate fi justificată terapia antifungică sistemică. O a treia formă de boală, cunoscut sub denumirea de *sinuzită fungică alergică*, este observată la pacienții cu antecedente de polipoză nazală și de astm, care, de multe ori, au suferit mai multe intervenții chirurgicale ale sinusurilor. Subiecții cu această condiție secretă un mucus dens, încărcat cu eozinofile, de consistența untului de arahide, în care, prin examinare histologică, se pot evidenția hife fungice dispersate. Acești pacienți prezintă adesea pansinuzită.

TRATAMENT **Sinuzita cronică**

Tratamentul sinuzitei cronice bacteriene poate fi o provocare și constă, în principal, din cure repetate de antibiotice stabilite prin culturi, uneori, pe durata a 3-4 săptămâni, administrarea de glucocorticoizi intranazali și irigarea mecanică a sinusului cu soluție salină sterilă. Atunci când această schemă de tratament eșuează, poate fi indicată chirurgia sinusurilor și, uneori, asigură ameliorări semnificative, chiar dacă pe termen scurt. Tratamentul sinuzitei fungice cronice constă în îndepărtarea chirurgicală a mucusului compactat. Din păcate, recurența este frecventă.

INFECȚIILE URECHII ȘI ALE MASTOIDEI

Infecțiile urechii și ale structurilor asociate pot implica atât urechea medie, cât și pe cea externă, incluzând pielea, cartilajele, periostul, canalul auditiv și cavitatea timpanică și mastoidă. În etiologia acestor infecții sunt incriminate atât virusurile, cât și bacteriile, dintre care unele, dacă nu sunt tratate în mod adecvat, determină o morbiditate semnificativă.

INFECȚIILE STRUCTURILOR EXTERNE ALE URECHII

Infecțiile care implică structurile urechii externe sunt adesea dificil de diferențiat de bolile inflamatoare neinfecțioase care prezintă manifestări clinice similare. În special în absența adenopatiei locale sau regionale, clinicienii ar trebui să considere tulburările inflamatoare posibile cauze de iritare a urechii externe. În afară de cauzele mai importante care produc inflamație, precum traumatismele, înțepăturile de insecte și expunerea prelungită la radiații solare sau la frig extrem, diagnosticul diferențial trebuie să includă afecțiuni mai puțin comune, precum tulburările autoimune (de exemplu, lupusul sau policondrita recidivantă) și vasculitele (de exemplu, granulomatoza cu poliangeită).

Celulita auriculară

Celulita auriculară este o infecție a pielii urechii externe și este, de obicei, urmarea traumatismelor minore locale. Se manifestă prin semnele și simptomele tipice de celulită, cu



sensibilitate, eritem, edem și căldură a urechii externe (în special a lobului), dar fără implicarea aparentă a canalului auditiv sau a structurilor interioare. Tratamentul constă în comprese calde și antibiotice pe cale orală, precum dicloxacilina, care sunt active împotriva agenților patogeni tipici ai pielii și ai țesuturilor moi (în special, *S. aureus* și streptococi). Ocazional, pentru cazurile mai severe sunt necesare antibiotice IV, precum cefalosporinele de primă generație (de exemplu, cefazolin) sau o penicilină rezistentă la penicilinază (de exemplu, nafcilină), ținând cont de posibila prezență a MRSA, în cazul prezenței factorilor de risc sau de eșec terapeutic legat de acest microorganism.

Pericondrita

Pericondrita, o infecție a pericondrului cartilajului auricular, de obicei este secundară traumatismelor locale (de exemplu, piercing la nivelul urechii, arsuri sau lacerații). Ocazional, în cazul în care infecția se extinde la nivelul cartilajului auriculei (pinna), pacienții pot dezvolta condrită. Infecția este similară celulitei auriculare, cu eritem, edem și sensibilitate extremă a auriculei, deși lobulul este implicat mai rar în pericondrită. Cei mai frecvenți patogeni sunt *P. aeruginosa* și *S. aureus*, deși, ocazional, sunt implicate și alte microorganisme gram-negative și gram-pozitive. Tratamentul constă în antibiotice sistemice active împotriva *P. aeruginosa* și *S. aureus*. În mod obișnuit este utilizată o penicilină antipseudomonală (de exemplu, piperacilina) sau o combinație dintre o penicilină rezistentă la penicilinază și o chinolonă antipseudomonală (de exemplu, nafcilina plus ciprofloxacin). Incizia și drenajul pot fi de ajutor pentru obținerea de culturi și pentru soluționarea infecției, care durează, de multe ori, săptămâni. Când pericondrita nu răspunde la tratamentul antimicrobian adecvat, medicii ar trebui să ia în considerare o etiologie inflamatoare neinfecțioasă, precum policondrita recidivantă.

Otita externă

Sintagma de *otită externă* face trimitere la o serie de afecțiuni care implică, în primul rând, meatul auditiv. De obicei, otita externă apare ca urmare a combinației dintre căldură și umiditate, cu descuamarea și macerarea epiteliului canalului auditiv extern. Boala există în mai multe forme: localizată, difuză, cronică și invazivă. Toate formele sunt predominant de origine bacteriană, în cazul cărora cei mai frecvenți patogeni sunt *P. aeruginosa* și *S. aureus*.

În cazul în care pielea este suprapusă cartilajului și foliculii de păr sunt numeroși, în treimea exterioară a canalului urechii se poate dezvolta otita externă acută localizată (*furunculoza*). Ca și în furunculoza localizată în oricare altă parte a corpului, agentul patogen obișnuit este *S. aureus* și, de obicei, tratamentul constă dintr-o penicilină antistafilococică orală (de exemplu, dicloxacilină), cu incizie și drenaj în cazurile de formare a abceselor.

Otita difuză acută externă este cunoscută sub denumirea de *urechea înotătorului*, deși se poate dezvolta și la pacienții care nu au fost recent la înot. Căldura, umiditatea și pierderea cerumenului protector determină umiditate excesivă și creșterea pH-ului canalului auditiv, care, la rândul său, conduce la macerarea și iritarea pielii. Secundar, poate să apară infectarea; agentul patogen predominant este *P. aeruginosa*, deși la pacienții cu această afecțiune au fost identificate și alte microorganisme gram-negative și gram-pozitive și, ocazional, levuri. Boala începe adesea cu prurit și progresează către durere severă, care, de obicei, este provocată prin mișcarea auriculei sau a tragusului. În general, debutul durerii este însoțit de dezvoltarea unui edem eritematos al canalului urechii, de multe ori cu scurgeri albicioase, asemănătoare unor pete. Tratamentul constă în curățarea canalului pentru a îndepărta reziduurile și pentru a spori acțiunea agenților terapeutici topici – de obicei, ser fiziologic hiperton sau amestec de alcool și acid acetic. De asemenea, inflamația poate fi redusă prin asocierea la schema de tratament a glucocorticoizilor sau prin utilizarea soluției Burow (acetat de aluminiu în apă). Antibioticele sunt mai eficiente atunci când se administrează local. Amestecurile otice asigură o acoperire adecvată a patogenilor; aceste preparate combină, de obicei, neomicină cu polimixină, cu sau fără glucocorticoizi. Agenții antimicrobieni sistemici sunt, de obicei, rezervați formelor severe de boală sau infecțiilor gazdelor imunocompromise.

Otita externă cronică este cauzată, în principal, de iritații locale repetate, cel mai frecvent rezultate ca urmare a drenajului persistent al unei infecții cronice a urechii medii. Alte cauze de congestie repetată, precum introducerea tampoanelor de bumbac sau a altor obiecte străine în canalul auditiv, pot conduce la această manifestare, precum în infecțiile cronice rare, cum ar fi sifilisul, tuberculoza și lepra. De obicei, otita externă cronică se prezintă ca o dermatită eritematoasă, scuamoasă, în care simptomul predominant este mai degrabă pruritul decât durerea; această afecțiune trebuie diferențiată de alte câteva care produc un tablou clinic similar, precum dermatita atopică, dermatita seboreică, psoriazisul și dermatomicozele. Terapia constă în identificarea și tratarea sau eliminarea procesului cauzal, cu toate că soluționarea cu succes este deseori dificilă.

Otita externă invazivă, cunoscută, de asemenea, sub denumirea de otită externă *malignă* sau *necrozantă*, este o boală agresivă care poate pune viața în pericol și care apare predominant la pacienții diabetici vârstnici și la alte persoane imunocompromise. Boala este inițiată în canalul extern ca o infecție a țesutului moale, care progresează lent, săptămâni sau luni, și, de multe ori, este dificil de a se distinge de un caz sever de otită externă cronică, ca urmare a prezenței otoreei purulente și a stării de inflamație eritematoasă a urechii și a canalului extern. Otalgia severă și profundă, frecvent disproporționată în raport cu rezultatele examinării, este remarcată de multe ori și poate ajuta la diferențierea formei invazive de otita externă cronică. Manifestarea caracteristică confirmată la examinare este prezența țesutului de granulație de la nivelul peretelui postero-inferior al canalului extern, în apropiere de joncțiunea dintre os și cartilaj. Dacă nu este ținută sub observație, infecția poate migra la baza craniului (determinând osteomielita bazei craniului) și la nivelul meningelui și al creierului, cu asocierea unei rate ridicate a mortalității. Implicarea nervilor cranieni este întâlnită ocazional, de obicei, primul și cel mai frecvent afectat fiind nervul facial. Dacă infecția se extinde în zonă, poate apărea tromboza sinusului sigmoid. CT, care poate evidenția eroziunea osoasă a osului temporal și a bazei craniului, poate fi folosit pentru a ajuta la determinarea gradului de evoluție a bolii, în mod asemănător cu utilizarea studiilor scintigrafice cu galiu și technețiu-99. *P. aeruginosa* este de departe cel mai frecvent patogen, deși *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Aspergillus*,

Actinomyces și unele bacterii gram-negative au fost asociate cu această boală. În toate cazurile, canalul auditiv extern trebuie curățat și va fi obținut un specimen bioptic al țesutului de granulație din interiorul canalului (sau al țesuturilor profunde) pentru cultivarea microorganismului ofensator. Terapia IV cu antibiotice trebuie administrată pe un interval prelungit (6-8 săptămâni) și direcționată, în mod specific, către agentul patogen identificat. Pentru *P. aeruginosa*, schema terapeutică include, în mod specific, o penicilină antipseudomonală sau o cefalosporină (de exemplu, piperacilină sau ceftazidim), cu un aminoglicozid. Frecvent, în locul aminoglicozidei este utilizată o fluorochinolonă și chiar poate fi administrată pe cale orală, ca urmare a excelentei biodisponibilități a acestei clase de medicamente. În plus, de obicei, sunt prescrise picături otice cu antibiotice, care conțin un agent activ asupra *Pseudomonas* (de exemplu, ciprofloxacin), și sunt combinate cu glucocorticoizi, pentru a reduce inflamația. Cazurile de otită externă invazivă cu *Pseudomonas*, recunoscute într-un stadiu incipient, pot fi tratate numai cu fluorochinolone orale și otice, în condiții de monitorizare atentă. La momentul actual, debridarea chirurgicală extensivă, anterior o componentă importantă a abordării terapeutice, este rar indicată.

În cazul otitei externe necrozante, recurența este confirmată în până la 20% din cazuri. Controlul riguros al glicemiei la diabetici este important nu numai pentru eficacitatea tratamentului, ci și pentru prevenirea recidivei. Rolul oxigenului hiperbaric nu a fost stabilit în mod clar.

INFECȚIILE STRUCTURILOR URECHII MEDII

Otita medie este o stare inflamatoare a urechii medii care rezultă în urma disfuncției trompei lui Eustachio, în asociere cu o serie de boli, incluzând ICRS și rinosinuzite cronice. Răspunsul inflamator la aceste condiții conduce la dezvoltarea unui transsudat steril în urechea medie și cavitatea mastoidă. Infecțiile pot apărea dacă bacteriile sau virusurile nazofaringiene contaminează acest fluid, producând o boală acută (sau, uneori, cronică).

Otita medie acută

Otita medie acută se formează când agenții patogeni din nazofaringe sunt introduși în fluidul inflamator colectat în urechea medie (de exemplu, prin suflarea nasului în timpul unei ICRS). Proliferarea agenților patogeni în acest spațiu determină dezvoltarea semnelor și simptomelor tipice de infecție acută a urechii medii. Diagnosticul de otită medie acută necesită evidențierea lichidului în urechea medie [și imobilitatea membranei timpanice (MT)] și a semnelor sau simptomelor asociate bolii locale sau sistemice **(tabelul 17-2)**.

Etiologie

De obicei, otita medie acută urmează unei ICRS virale. Virusurile cauzale (cele mai frecvente fiind RSV, virusul gripal, rinovirusul și enterovirusul) pot determina ele însele otite medii acute ulterioare; cel mai adesea, acestea predispun pacientul la otită medie bacteriană. Studiile folosind timpanocenteza au descoperit *S. pneumoniae* în mod constant ca fiind cea mai importantă cauză bacteriană, izolată în până la 35% din cazuri. *H. influenzae* (tulpinile non-tipabile) și *M. catarrhalis* sunt, de asemenea, cauze comune ale otitei medii acute bacteriene și preocuparea este în creștere cu privire la tulpinile de MRSA comunitare ca agenți etiologici în curs de dezvoltare. Virusurile, precum cele menționate anterior, au fost identificate fie singure, fie în asociere cu bacterii, în 17-40% din cazuri.

Manifestări clinice

Prezența fluidului în urechea medie este, de obicei, demonstrată sau confirmată cu ajutorul otoscopiei pneumatice. În absența fluidului, membrana timpanică se deplasează, în mod vizibil, odată cu aplicarea presiunii pozitive și negative, dar această mișcare este diminuată atunci când lichidul este prezent. În prezența infecțiilor bacteriene, timpanul poate fi, de asemenea, eritematos, bombat sau retractat și, ocazional, se poate perfora spontan. Semnele și simptomele legate de infecție pot fi locale sau sistemice, incluzând otalgie, otoree, diminuarea auzului, febră și iritabilitate. Eritemul membranei timpanice este adesea evident, dar este nespecific, deoarece este frecvent observat în asociere cu inflamația mucoasei tractului respirator superior (de exemplu, la examinarea copiilor mici). Alte semne și simptome care sunt raportate ocazional includ amețeli, nistagmus și tinitus.

TRATAMENT **Otita medie acută**

Au existat dezbateri semnificative cu privire la utilitatea antibioticelor pentru tratamentul otitei medii acute. Un procent mai mare de pacienți tratați decât cel al pacienților netratați sunt vindecați la 3-5 zile după diagnosticare. Dificultatea de a prezice care dintre subiecți vor beneficia în urma tratamentului cu antibiotice a dus la abordări diferite. În Olanda, de exemplu, medicii gestionează otita medie acută, în mod tipic, prin observare inițială, administrarea unor agenți antiinflamatori pentru managementul durerii agresive și prin rezervarea antibioticelor pentru pacienții cu risc crescut, pacienții cu boli complicate sau cei a căror stare nu se ameliorează după 48-72 de ore. În schimb, mulți experți din SUA continuă să recomande tratamentul cu antibiotice pentru copiii cu vârsta < 6 luni, având în vedere frecvența mare a complicațiilor secundare a acestei grupe tinere, și pentru populația imunocompromisă funcțional. Cu toate acestea, la momentul actual, observația fără tratament antimicrobian este opțiunea recomandată în SUA pentru cazurile de otită medie acută, pentru copiii cu vârsta ≥ 2 ani, și cu formă ușoară până la moderată a bolii, fără efuziune în urechea medie, pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani. În mod tipic, tratamentul este indicat pentru pacienții cu vârsta < 6 luni; pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, care prezintă efuziune la nivelul urechii medii și semne/simptome de inflamație a acestui segment; pentru toți pacienții cu vârsta > 2 ani care au afectare bilaterală, perforarea membranei timpanice, imunocompromitere sau vărsături; și pentru orice pacient care are simptome severe, incluzând febra ≥ 39°C sau otalgie moderată până la severă (tabelul 17-2).

Deoarece cele mai multe studii referitoare la agenții etiologici ai otitei medii acute evidențiază, în mod

TABELUL 17-2

INDICAȚII PRIVIND DIAGNOSTICAREA ȘI TRATAMENTUL OTITEI MEDII ACUTE

SEVERITATEA AFECȚIUNII	CRITERII DE DIAGNOSTIC	RECOMANDĂRI TERAPEUTICE
Ușoare până la moderate	> 2 ani sau 6 luni până la 2 ani fără scurgeri de la nivelul urechii medii	*Supravegherea monoterapiei* (amânând terapia cu antibiotice pentru 48-72 de ore și limitarea managementului de ameliorare a simptomelor)
	< 6 luni; *sau* 6 luni până la 2 ani cu scurgeri de la nivelul urechii medii (lichid în urechea medie, evidențierea scăderii mobilității MT, nivel aeric/lichidian în spatele MT, MT bombată, otoree purulentă) *și* instalarea acută a semnelor și a simptomelor de inflamație a urechii medii, incluzând febră, otalgie, scăderea capacității auditive, tinitus, vertij, MT eritematoasă; *sau* > 2 ani cu afectare bilaterală, perforarea MT, febră ridicată, imunocompromitere, vărsături	*Terapia inițială*[a]: Amoxicilină, 80-90 mg/kg zilnic (până la 2 g) PO, în doze divizate (× 2/zi sau × 3/zi); *sau* Cefdinir, 14 mg/kg zilnic PO, în 1-2 doze divizate (× 2/zi); *sau* Cefuroxim, 30 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2/zi), sau Azitromicină, 10 mg/kg PO zilnic în ziua 1, urmată de 5 mg/kg zilnic PO, pentru 4 zile *Expunerea la antibiotice în termen de 30 zile sau eșecul tratamentului recent*[a,b]: Amoxicilină, 90 mg/kg zilnic (până la 2 g) PO, în doze divizate (× 2/zi), plus clavulanat, 6,4 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2/zi); *sau* Ceftriaxon, 50 mg/kg 4/IM zilnic pentru 3 zile; *sau* Clindamicină, 30-40 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 3/zi)
Severe	Ca mai sus, cu ≥39°C temperatură (102°F) *sau* Otalgie moderată până la severă	*Terapia inițială*[a]: Amoxicilină, 90 mg/kg zilnic (până la 2 g) PO, în doze divizate (× 2/zi), plus clavulanat, 6,4 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2/zi); *sau* Ceftriaxon, 50 mg/kg IV/IM zilnic, pentru 3 zile *Expunerea la antibiotice în termen de 30 zile sau eșecul tratamentului recent*[a,b]: Ceftriaxon, 50 mg/kg IV/IM zilnic pentru 3 zile; *sau* Clindamicină, 30-40 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 3/zi); *sau* Se ia în considerare timpanocenteza cu obținerea de culturi

[a] Durata (dacă nu se specifică altfel): 10 zile pentru pacienții cu vârsta < 6 ani și la pacienții cu boală severă; 5-7 zile (cu luarea în considerare a observării numai la persoanele sănătoase anterior, cu boală ușoară) pentru pacienții cu vârsta ≥ 6 ani.
[b] Eșecul îmbunătățirii și/sau agravarea stării clinice după 48-72 de ore de observare sau de tratament.
Abreviere: MT, membrana timpanică.
Surse: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Pediatrics, 113: 1451, 2004.

constant, profiluri similare de patogeni, terapia este, în general, empirică, cu excepția câtorva cazuri în care timpanocenteza este justificată – de exemplu, cazurile diagnosticate la nou-născuți, cele refractare la tratament și pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați. În ciuda rezistenței la penicilină și amoxicilină, în aproximativ un sfert dintre izolatele de *S. pneumoniae*, într-o treime dintre cazurile depistate cu *H. influenzae* și în aproape toate izolatele cu *M. catarrhalis*, studiile privind rezultatele continuă să constate că amoxicilina este la fel de eficientă ca oricare alt agent și rămâne medicamentul de primă alegere în recomandările surselor multiple (tabelul 17-2). De obicei, la pacienții cu vârsta ≥ 6 ani, terapia pentru otita medie acută necomplicată se administrează 5-7 zile; curele prelungite (de exemplu, 10 de zile) ar trebui să fie rezervate cazurilor depistate la copiii < 6 ani și pacienților cu boală severă, în care terapia de scurtă durată poate fi inadecvată.

În cazul în care nu există nicio ameliorare clinică în a treia zi de tratament, luând în calcul posibilitatea infectării cu o tulpină de *H. influenzae* sau *M. catarrhalis* producătoare de β-lactamază sau cu o tulpină de *S. pneumoniae* rezistentă la penicilină, se recomandă întreruperea tratamentului. Frecvent, sunt utilizate decongestionantele și antihistaminicele ca agenți complementari, pentru a reduce congestia și a degaja obstrucția trompei lui Eustachio, dar studiile clinice nu au furnizat dovezi semnificative privind beneficiile oricărei clase de agenți menționați.

Otita medie acută recurentă

În general, otita medie acută recurentă (mai mult de trei episoade în decurs de șase luni sau patru episoade în decurs de 12 luni) este cauzată de recădere sau reinfectare, cu toate că datele indică faptul că majoritatea recidivelor precoce reprezintă infecții noi. Aceiași agenți patogeni responsabili de otita medie acută generează, în general, și bolile recurente; chiar și așa, tratamentul recomandat constă în antibiotice active împotriva microorganismelor producătoare de β-lactamaze. Profilaxia cu antibiotice [de exemplu, cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) sau amoxicilină] poate reduce recidivele la pacienții cu otită medie acută recurentă, cu o medie de un episod pe an, dar acest beneficiu este redus în comparație cu prețul medicamentelor și cu probabilitatea ridicată de colonizare cu agenți patogeni rezistenți la antibiotice. Alte abordări, incluzând plasarea de tuburi de timpanostomă, adenoidectomia și tonsilectomia plus adenoidectomia, prezintă însemnătate totală discutabilă, având în vedere beneficiul relativ scăzut în comparație cu potențialul complicațiilor.

Otita medie seroasă

În otita medie seroasă (otita medie cu efuziune), în absența semnelor și a simptomelor de infecție, fluidul este prezent în urechea medie pentru o perioadă îndelungată. În general, efuziunile acute sunt autolimitate; majoritatea se remit în 2-4 săptămâni. Cu toate acestea, în unele cazuri (în special după un episod de otită medie acută), efuziunile pot persista câteva luni. Aceste revărsate cronice sunt adesea asociate cu pierderea semnificativă a auzului în urechea afectată. La copiii mai mici, efuziunile persistente și diminuarea auzului pot fi asociate cu afectarea abilităților de achiziție a limbajului. Majoritatea cazurilor de otită medie cu efuziune se resorb spontan în trei luni fără tratament antibiotic. De obicei, terapia cu antibiotice sau miringotomia cu inserția tuburilor de timpanostomie este rezervată pacienților la care efuziunea bilaterală (1) a persistat cel puțin trei luni și (2) este asociată cu diminuarea bilaterală semnificativă a auzului. Cu această abordare conservatoare și prin aplicarea unor criterii stricte de diagnostic pentru otita medie acută și otita medie cu efuziune, se estimează că, în SUA, ar putea fi evitate anual aproximativ 6-8 milioane de tratamente cu antibiotice.

Otita medie cronică

Otita medie cronică supurativă se caracterizează prin otoree purulentă persistentă sau recurentă, în condițiile instalării perforației membranei timpanice. De obicei, există și un anumit grad de hipoacuzie. Această condiție poate fi clasificată ca activă sau inactivă. Boala inactivă este caracterizată printr-o perforare centrală a membranei timpanice, fapt care permite drenarea lichidului purulent din urechea medie. Când perforația este către periferie, epiteliul scuamos al canalului auditiv poate invada urechea medie prin intermediul perforației, formând la locul invaziei o masă de detritus cheratinos (*colesteatom*). Această masă poate mări orificiul și are potențialul de a eroda masa osoasă și de a promova pe mai departe infecția, ceea ce poate conduce la meningită, abces cerebral sau paralizie a nervilor cranieni VII. Tratamentul otitei medii cronice active este de tip chirurgical; mastoidectomia, miringoplastia și timpanoplastia pot fi efectuate ca proceduri chirurgicale ambulatorii, cu o rată de succes de circa 80%. Otita medie cronică inactivă este mai dificil de vindecat, necesitând în timpul perioadelor de drenaj, de obicei, cure repetate de picături topice cu antibiotice. Antibioticele sistemice pot oferi rate mai bune de vindecare, dar rolul lor în tratamentul acestei afecțiuni rămâne neclar.

Mastoidita

Înainte de introducerea antibioticelor, mastoidita acută a fost relativ frecventă la copii. Deoarece celulele cu aer mastoidiene sunt conectate cu urechea medie, procesul de colectare a fluidului și de infecție este, de obicei, același în mastoidă ca și în urechea medie. Tratamentul precoce și frecvent al otitei medii acute este, cel mai probabil, motivul pentru care incidența mastoiditei acute a scăzut la doar 1,2-2,0 cazuri la 100.000 de persoane-ani în țările cu rate ridicate de prescriere pentru otita medie acută.



În țări precum Olanda, țară în care antibioticele pentru otita medie acută sunt utilizate cu moderație, rata incidenței mastoiditei acute este de aproximativ două ori mai mare ca în țări precum SUA. Cu toate acestea, Danemarca vecină are o rată a mastoiditei acute similară cu cea din Țările de Jos, dar o rată de prescriere a antibioticelor pentru otita medie acută asemănătoare cu cea din SUA.

În mastoidita acută tipică, exsudatul purulent colectează în celulele cu aer mastoidiene **(fig. 17-1)**, producând o presiune care poate determina eroziunea oaselor înconjurătoare și formarea de abcese asemănătoare cavităților, care, de obicei, sunt evidențiate pe CT. În mod specific, pacienții se prezintă cu durere, eritem și edemul procesului mastoidian, împreună cu deplasarea auriculului (pinna), de obicei în asociere cu semnele și simptomele tipice de infecție acută a urechii medii. Rareori, în cazul în care infecția urmărește periostul osului temporal, pacienții pot dezvolta complicații severe, cu producerea unui abces subperiostal, erodând prin vârful mastoidei, pentru a provoca un abces adânc al gâtului, sau extinzându-se posterior, pentru a determina tromboza septică a sinusului lateral.

Ori de câte ori este posibil, din fluidele purulente se vor lucra culturi, pentru a ajuta la ghidarea terapiei antimicrobiene. De obicei, terapia empirică inițială este îndreptată asupra microorganismelor tipice asociate cu otita medie acută, precum *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Unii pacienți cu evoluții ale afecțiunii mai severe sau prelungite trebuie tratați pentru infecția cu *S. aureus* și cu bacilii gram-negativi (incluzând *Pseudomonas*). În mod obișnuit, terapia empirică amplă este redusă odată ce rezultatele culturilor devin disponibile. Majoritatea pacienților pot fi tratați în mod conservator cu antibiotice IV; chirurgia (mastoidectomia corticală) poate fi rezervată cazurilor complicate și celor în care tratamentul conservator a eșuat.

INFECȚIILE FARINGELUI ȘI ALE CAVITĂȚII BUCALE

Infecțiile orofaringiene variază de la boli virale ușoare, autolimitate, la infecții bacteriene grave, în măsură să amenințe viața. Simptomul prezent cel mai des este durerea în



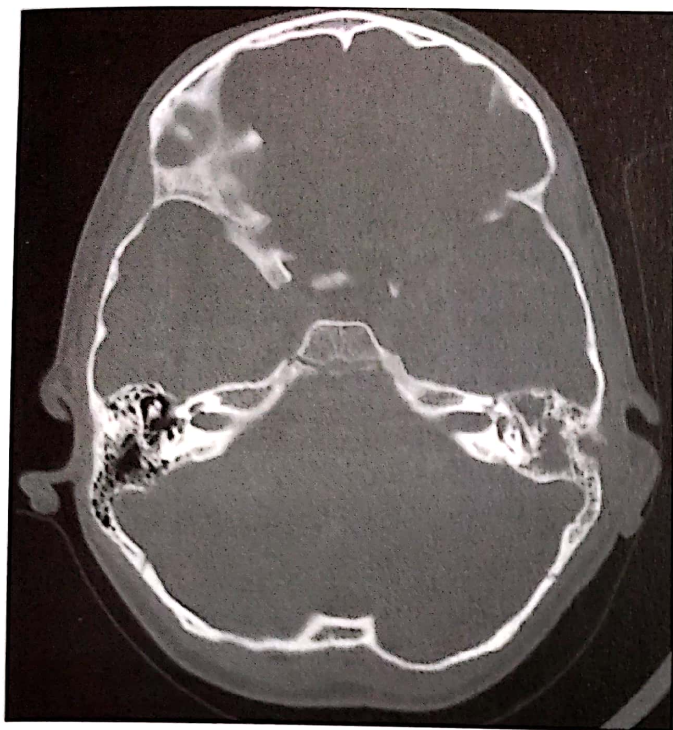


FIGURA 17-1
Mastoidita acută. Imaginea obținută prin CT axial prezintă o colecție acută lichidiană în interiorul celulelor cu aer mastoidiene de pe partea stângă.

gât – cel mai frecvent motiv pentru solicitările de îngrijire ambulatorie, atât pentru adulți, cât și pentru copii. Cu toate că, în mod similar, durerea în gât este un simptom caracteristic unui număr mare de boli neinfecțioase, majoritatea pacienților cu o durere în gât nou apărută au faringită acută de etiologie virală sau bacteriană.

FARINGITA ACUTĂ

În fiecare an sunt înregistrate milioane de vizite la furnizorii de asistență primară pentru dureri în gât; majoritatea cazurilor de faringită acută sunt cauzate de virusuri respiratorii tipice. Cea mai importantă sursă de îngrijorare o reprezintă infecția cu streptococul alfa-hemolitic grup B (*S. pyogenes*), care este asociat cu glomerulonefrita acută și reumatismul articular acut. Riscul de instalare a reumatismului articular acut poate fi redus prin instituirea în timp util a terapiei cu penicilină.

Etiologie

O mare varietate de microorganisme cauzează faringită acută. Importanța relativă a diferiților agenți patogeni poate fi doar estimată, deoarece o proporție semnificativă din numărul total al cazurilor (circa 30%) are o etiologie necunoscută. Împreună, virusurile respiratorii sunt cele mai frecvente cauze identificabile ale faringitei acute, rinovirusurile și coronavirusurile reprezentând sursa unui procent ridicat de cazuri (aproximativ 20% și, respectiv, cel puțin 5%). De asemenea, virusul gripal, virusul paragripal și adenovirusul determină un procent măsurabil de cazuri, cel din urmă factor etiologic producând afecțiunea ca parte a unui sindrom clinic mai sever de febră faringo-conjunctivală. Alte cauze importante, dar mai puțin frecvente, includ tipurile 1 și 2 ale virusului herpes simplex (HSV), virusul coxsackie A, citomegalovirusul (CMV) și virusul Epstein-Barr (EBV). Infecția acută cu HIV se poate prezenta asemănător unei faringite acute și ar trebui să fie luată în considerare în cadrul populațiilor cu risc.

De obicei, faringita bacteriană acută este cauzată de *S. pyogenes*, care reprezintă circa 5-15% din totalul cazurilor de faringită acută ale adulților; ratele variază în funcție de sezon și de gradul de solicitare a sistemului de sănătate. Faringita streptococică grup A reprezintă principala boală a copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 și 15 ani; este mai puțin frecventă la copiii cu vârsta < 3 ani, așa cum este reumatismul articular acut. Streptococii grup C și G determină un număr restrâns de cazuri, deși aceste serogrupuri sunt nonreumatogene. *Fusobacterium necrophorum* a fost identificat tot mai des ca o cauză a faringitei la adolescenți și adulții tineri și este izolat aproape la fel de des ca streptococul grup B. Această informație este importantă datorită bolii Lemierre, o afecțiune rară, dar care pune viața în pericol, care este, în general, asociată cu *F. necrophorum* și, de cele mai multe ori, este precedată de faringită (vezi „Infecțiile orale“, mai târziu în cadrul acestui capitol). Cauzele bacteriene nemenționate ale faringitei acute sunt observate rar (< 1% fiecare dintre cazuri), dar ar trebui să fie luate în considerare în cadrul grupurilor cu expunere corespunzătoare, din cauza severității bolii, în condițiile în care sunt lăsate netratate; acești agenți etiologici includ *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersinia enterocolitica* și *Treponema pallidum* (în sifilisul secundar). De asemenea, bacteriile anaerobe pot provoca faringită acută (*angina Vincent*) și pot contribui la infecții polimicrobiene mai grave, precum abcesul peritonsilar sau retrofaringian (vezi mai jos). Microorganisme atipice, precum *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae* au fost identificate la pacienți cu faringită acută; este discutabil dacă acești agenți sunt comensuali sau reprezintă cauze ale infecției acute.

Manifestări clinice

Cu toate că semnele și simptomele care însoțesc faringita acută nu sunt predictori de încredere pentru agentul etiologic, ocazional, prezentarea clinică sugerează că o anumită etiologie este mai probabilă decât alta. Faringita acută determinată de virusurile respiratorii, precum rinovirusul sau coronavirusul, nu este de obicei severă și, frecvent, este asociată cu o constelație de simptome de coriză, cel mai bine caracterizată ca ICRS nespecifică. Manifestările identificate în cadrul examenului fizic sunt mai puțin frecvente: febra este rară și adenopatia cervicală sensibilă și exsudatul faringian nu sunt semnalate. În contrast, faringită acută cu virus gripal poate fi severă și este mult mai probabil să fie asociată cu febră, precum și cu mialgii, dureri de cap și tuse. Manifestările febrei faringo-conjunctivale, determinată de infecția cu adenovirus, sunt similare. Deoarece exsudatul faringian poate fi prezent în cursul examinării, această condiție poate face dificilă diferențierea de faringita streptococică. Cu toate acestea, faringita adenovirală se distinge prin prezența conjunctivitei la o treime până la o jumătate dintre pacienți. De asemenea, faringita acută din infecția primară

cu HSV, în unele cazuri, poate mima faringita streptococică, cu inflamație faringiană și exsudat, dar prezența veziculelor și a ulcerațiilor superficiale de la nivelul palatului poate ajuta la diferențierea celor două boli. Acest sindrom HSV este diferit de faringita provocată de virusul coxsackie (*herpangina*), asociată cu vezicule mici, care se dezvoltă la nivelul palatului moale și al uvulei, și ruperea ulterioară a acestora formează ulcerații superficiale albe. Faringita acută exsudativă asociată cu febră, oboseală, limfadenopatie generalizată și (ocazional) splenomegalie este caracteristică mononucleozei infecțioase cauzate de EBV sau CMV. Infecția primară acută cu HIV este frecvent asociată cu febră și faringită acută, precum și cu mialgii, artralgii, indispoziție și, ocazional, cu o erupție cutanată maculo-papulară nepruriginoasă, care poate fi urmată de limfadenopatie și ulcerații ale mucoaselor, fără exsudat.

Caracteristicile clinice ale faringitei acute cauzate de streptococi grup A, C și G sunt similare, variind de la o boală relativ blândă, fără multe simptome de însoțire, la cazuri severe clinic, cu durere faringiană profundă, febră, frisoane și dureri abdominale. De obicei, împreună cu adenopatia cervicală anterioară sensibilă, este vizualizată o membrană faringiană hiperemică, cu hipertrofie amigdaliană și exsudat. Manifestările de coriză, incluzând tusea, sunt, de obicei, absente; atunci când sunt prezente, ele sugerează o etiologie virală. Tulpinile de *S. pyogenes* care generează o toxină eritrogenică pot produce, de asemenea, scarlatină, caracterizată printr-o erupție cutanată eritematoasă și limbă zmeurie. Celelalte tipuri de faringite acute bacteriene (precum cele de origine gonococică, difterică și yersinică) se prezintă adesea ca faringite exsudative, cu sau fără alte caracteristici clinice. De cele mai multe ori, etiologiile lor sunt sugerate doar de istoricul clinic.

Diagnostic

Scopul principal al testelor de diagnostic este de a separa faringita streptococică acută de faringita de alte etiologii (în special virale), astfel încât antibioticele pot fi prescrise mai eficient pacienților cărora le pot fi benefice. Cu toate acestea, standardul optim pentru diagnosticarea faringitei streptococice nu a fost stabilit definitiv. Cultura exsudatelor faringiene este, în general, considerată ca fiind cea mai adecvată, dar nu se poate face distincție între infecție și colonizare și necesită 24-48 de ore pentru a oferi rezultate, care variază în funcție de tehnică și de condițiile de cultivare. Testele rapide de detectare a antigenului oferă o bună specificitate (> 90%), dar, atunci când sunt implementate în practica de rutină, prezintă o sensibilitate mai scăzută. De asemenea, s-a demonstrat că sensibilitatea variază în spectrul clinic al bolii (65-90%). Numeroase sisteme clinice de predicție (**tabelul 17-3**) pot crește sensibilitatea testelor rapide de detectare a antigenului la > 90% în configurările controlate. Deoarece sensibilitatea obținută în practica clinică de rutină este adesea mai scăzută, mai multe societăți medicale și profesionale continuă să recomande ca toate testele rapide de detectare a antigenului negative la copii să fie confirmate printr-o cultură obținută din faringe pentru a limita transmiterea și complicațiile bolilor cauzate de streptococii grup B. Cu toate acestea, CDC, Infectious Diseases Society of America și American Academy of Family Physicians nu recomandă efectuarea culturilor de rezervă atunci când adulții obțin rezultate negative ale unui test extrem de sensibil de detectare rapidă a antigenului, din cauza prevalenței mai scăzute și a beneficiilor mai reduse în cadrul acestei grupe de vârstă.

Culturile și testele rapide de diagnostic pentru alte cauze de faringită acută, precum virusul gripal, adenovirusul, HSV,

TABELUL 17-3

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL FARINGITEI ACUTE

GRUPĂ DE VÂRSTĂ	CRITERII DE DIAGNOSTIC	RECOMANDĂRI TERAPEUTICE[a]
Adulți	Suspiciune clinică de faringită streptococică (de exemplu, febră, edem amigdalian, exsudat, ganglioni limfatici cervicali anteriori măriți/sensibili, absența tusei sau a corizei)[b] cu: Istoric de reumatism articular acut *sau* Expunere documentată în mediul familial *sau* Test rapid de screening streptococic pozitiv	Penicilină V, 500 mg PO, × 3/zi, *sau* Amoxicilină, 500 mg PO, × 2/zi, *sau* Eritromicină, 250 mg PO, × 4/zi, *sau* Benzatin penicilină G, doza unică de 1,2 milioane de unități, IM
Copii	Suspiciune clinică de faringită streptococică (de exemplu, febră, edem amigdalian, exsudat, ganglioni limfatici cervicali anteriori măriți sensibili, absența tusei sau a corizei) cu: Istoric de reumatism articular acut *sau* Expunere documentată în mediul familial *sau* Test rapid de screening streptococic pozitiv *sau* Cultură din faringe pozitivă (pentru pacienții cu test rapid de screening streptococic negativ)	Amoxicilină, 45 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2-3/zi), *sau* Penicilină VK 50 mg/kg zilnic PO, în doze divizate (× 2/zi), *sau* Cefalexin, 50 mg/kg zilnic PO, în doze divizate × 4/zi), *sau* Benzatin penicilină G, o singură doză de 25.000 unități/kg IM

[a] Cu excepția cazului în care se prevede altfel, durata tratamentului este, în general, de 10 zile, cu urmărire adecvată.
[b] Unele organizații sprijină tratarea adulților care au aceste simptome și semne fără administrarea unui test rapid pentru antigen streptococ.
Surse: RJ Cooper și colab, Ann Intern Med 134: 509, 2001; Schwartz et al., Pediatrics 101: 171, 1998.

EBV, CMV și *M. pneumoniae*, sunt disponibile în unele locații și pot fi folosite atunci când aceste infecții sunt suspectate. Diagnosticul infecției acute cu EBV depinde, în primul rând, de detectarea anticorpilor specifici virusului cu ajutorul unui test heterofil de aglutinare (test monospot) sau printr-un test legat de imunoabsorbția enzimelor. Testarea pentru ARN HIV sau a antigenului (p24) trebuie efectuată atunci când este suspectată infecția acută primară cu HIV. În cazul în care sunt suspicionate alte cauze bacteriene (în special *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* sau *Y. enterocolitica*), ar trebui să fie solicitate culturi specifice, deoarece aceste microorganisme pot fi ratate pe cultura de rutină din faringe.

TRATAMENT Faringita

Tratamentul cu antibiotice al faringitei cauzate de *S. pyogenes* conferă numeroase beneficii, inclusiv o scădere a riscului reumatismului articular acut. Magnitudinea acestui beneficiu este destul de mică, deoarece, la momentul actual, reumatismul articular acut este o boală rară, chiar dacă pacientul este netratat. Cu toate acestea, în cazul în care tratamentul este inițiat în 48 de ore de la debutul bolii, durata simptomelor scade. Un avantaj suplimentar al terapiei constă în posibilitatea de a reduce transmiterea faringitei streptococice în special în zonele de supraaglomerare sau a contactelor apropiate. Prin urmare, în cazurile în care *S. pyogenes* este confirmat ca agent etiologic prin testul rapid de detectare a antigenului sau cu ajutorul culturii exsudatului faringian, se recomandă inițierea tratamentului cu antibiotice pentru faringita acută. În caz contrar, antibioticele trebuie administrate în cazurile de rutină numai atunci când a fost identificată o altă cauză bacteriană. Terapia eficace pentru faringita streptococică constă fie într-o singură doză de benzatin penicilină IM, fie într-o cură completă de 10 zile cu penicilină administrată oral (tabelul 17-3).



Eritromicina poate fi utilizată în locul penicilinei, deși rezistența la eritromicină a tulpinilor de *S. pyogenes* în unele părți ale lumii (în special în Europa) poate duce la interzicerea utilizării acestui medicament. De asemenea, există antibiotice mai noi (și mai scumpe) care, de asemenea, sunt active împotriva streptococilor, dar nu oferă o eficacitate sporită față de agenții menționați anterior. Testarea în vederea stabilirii naturii tratamentului este inutilă și poate dezvălui numai colonizarea cronică. Nu există dovezi care să susțină tratamentul cu antibiotice al faringitei streptococice grup C sau G sau a faringitei în care au fost identificate micoplasme sau chlamydii. Profilaxia cu penicilină (benzatin penicilină G, 1,2 milioane de unități IM la fiecare 3-4 săptămâni) este indicată pentru pacienții cu risc de reumatism articular acut recurent.

Tratamentul faringitei virale este în totalitate bazat pe simptome, cu excepția infecției cu virusul gripal sau cu HSV. Pentru gripă, lista agenților terapeutici include amantadina și rimantadina (derivați de adamantan) și inhibitorii de neuraminidază, precum oseltamivir și zanamivir. Administrarea tuturor acestor agenți trebuie să fie inițiată în termen de 36-48 de ore de la debutul simptomelor, pentru a reduce semnificativ durata bolii. Dintre acești agenți, doar oseltamivir și zanamivir sunt activi atât împotriva gripei A, cât și a gripei B și, prin urmare, pot fi utilizați atunci când modelele locale ale infecției și rezistența la antivirale sunt necunoscute. Uneori, infecția orofaringiană cu HSV răspunde la tratamentul cu agenți antivirali precum aciclovirul, cu toate că aceste medicamente sunt adesea rezervate pacienților cu imunosupresie.

Complicații

Deși reumatismul articular acut este cea mai cunoscută complicație a faringitei streptococice acute, riscul în urma infecției acute rămâne destul de scăzut. Alte complicații includ glomerulonefrita acută și numeroase stări supurative, precum abcesele peritonsilare (amigdalita), otita medie, mastoidita, sinuzita, bacteriemia și pneumonia – toate având rate scăzute de apariție. Deși tratamentul cu antibiotice al faringitei streptococice acute poate preveni instalarea reumatismului articular acut, nu există nicio dovadă că poate preveni glomerulonefrita acută. Unele dovezi sprijină utilizarea antibioticelor pentru a preveni complicațiile supurative ale faringitei streptococice, îndeosebi abcesul peritonsilar, care, de asemenea, poate implica anaerobi orali ca *Fusobacterium*. De obicei, abcesele sunt însoțite de durere severă faringiană, disfagie, febră și deshidratare; în plus, deplasarea medială amigdaliană și deplasarea laterală a uvulei sunt adesea evidente la examenul clinic. Deși, în unele cazuri, utilizarea timpurie a antibioticelor IV (de exemplu, clindamicina, penicilina G cu metronidazol) poate anula necesitatea drenajului chirurgical, tratamentul implică în mod specific aspirația cu ac sau incizie și drenaj.

INFECȚIILE ORALE

În afară de bolile parodontale, precum gingivita, infecțiile cavității orale implică, cel mai frecvent, HSV sau specii de *Candida*. În plus față de producerea de leziuni herpetice dureroase la nivelul buzelor, HSV poate infecta limba și mucoasa bucală, determinând formarea de vezicule iritante. Deși agenții antivirali topici (de exemplu, aciclovir și penciclovir) pot fi utilizați extern pentru leziunile herpetice, adesea, pentru infecțiile primare, infecțiile orale extinse și infecțiile pacienților imunocompromiși, este necesară administrarea de aciclovir oral sau IV. Candidoza orofaringiană (*afte*) este cauzată de o varietate de specii de *Candida*, cel mai adesea *C. albicans*. Aftele apar predominant la nou-născuți, pacienții imunocompromiși (în special cei cu SIDA) și la cei cu tratament prelungit cu antibiotice sau glucocorticoizi. În plus față de durerile din gât, pacienții raportează, adesea, senzație de arsură la nivelul limbii și examenul fizic evidențiază plăci albe sau gri friabile la nivelul gingiei, al limbii și al mucoasei bucale. Tratamentul, care, de obicei, constă dintr-o suspensie orală antifungică (nistatin sau clotrimazol) sau fluconazol oral, este frecvent însoțit de succes. În cazurile mai puțin frecvente de afte refractare la fluconazol, care sunt observate la

unii pacienți cu SIDA, alte opțiuni terapeutice includ formulele orale de itraconazol, amfotericină B, posaconazol sau voriconazol, precum și o echinocandină IV (caspofungina, micafungin sau anidulafungin) sau, dacă este necesar, amfotericină B deoxicolat. În aceste cazuri, terapia bazată pe cultură și testarea sensibilității rezultatelor constituie opțiunea ideală.

Angina Vincent, cunoscută, de asemenea, sub numele de *gingivită ulcerativă necrozantă acută* sau *„gura de tranșee"*, este o formă unică și dramatică a gingivitei, caracterizată prin gingie dureroasă, inflamată, cu ulcerații ale papilelor interdentare, care sângerează ușor. Deoarece cauza o reprezintă anaerobii orali, pacienții au, de obicei, halitoză și, în mod frecvent, se prezintă cu febră, stare de rău general și limfadenopatie. Tratamentul constă în debridare și administrarea orală de penicilină plus metronidazol sau, ca alternativă, doar clindamicină.

Angina Ludwig este o formă rapid progresivă, potențial fulminantă, de celulită, care implică bilateral spațiile sublinguale și submandibulare, și care, în mod tipic, se produce ca urmare a unui dinte infectat sau recent extras, cel mai frecvent al doilea și al treilea molar inferior. Îngrijirea dentară îmbunătățită a redus incidența acestei afecțiuni în mod substanțial. Infectarea acestei zone determină disfagie, odinofagie și edem „lemnos" în regiunea sublinguală, forțând ridicarea limbii și împingerea ei înapoi, cu potențial de obstrucție a căilor aeriene. De asemenea, pot fi observate febra, disartria și sialoreea și pacienții pot vorbi cu o voce ca de „cartof fierbinte". Pentru a asigura căile aeriene, pot fi necesare intubația sau traheostomia, deoarece asfixia este cea mai frecventă cauză de deces. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și tratați prompt cu antibiotice IV împotriva streptococilor și anaerobilor orali. Agenții recomandați includ ampicilină/sulbactam și doze mari de penicilină, plus metronidazol.

Septicemia postangină (*sindromul Lemierre*) este o infecție orofaringiană anaerobă rară, cauzată predominant de *F. necrophorum*. În mod specific, boala debutează ca o durere în gât (cel mai frecvent la adolescenți și adulții tineri), care se poate prezenta ca o amigdalită exsudativă sau ca un abces peritonsilar. Infectarea țesutului faringian profund permite microorganismelor să disemineze în spațiul lateral al faringelui, care conține artera carotidă și vena jugulară internă. Poate rezulta tromboflebita septică a venei jugulare interne, cu durere asociată, disfagie și inflamarea gâtului și rigiditate. De obicei, sepsisul apare în decurs de 3-10 zile de la debutul durerii în gât și este adesea cuplat cu infecții metastatice la plămâni și în alte localizări situate la distanță. Ocazional, infecția se poate extinde de-a lungul tecii carotidiene și în mediastinul posterior, rezultând mediastinita, sau poate eroda în artera carotidă, cu semn precoce de sângerări mici și repetate în gură. Rata mortalității ca urmare a acestor infecții invazive poate fi de aproximativ 50%. Tratamentul constă din antibiotice IV (penicilină G sau clindamicină) și drenajul chirurgical al oricăror colecții purulente. Utilizarea concomitentă de anticoagulante, pentru a preveni embolizarea, rămâne controversată, dar este adesea recomandată, analizând atent atât riscurile, cât și beneficiile.

INFECȚIILE LARINGELUI ȘI ALE EPIGLOTEI

LARINGITA

Laringita este definită ca orice proces inflamator care implică laringele și poate fi cauzată de o varietate de procese infecțioase și neinfecțioase. Majoritatea cazurilor de laringită observate în practica clinică a țărilor dezvoltate sunt forme acute. Laringita acuta este un sindrom comun cauzat, în principal, de aceleași virusuri responsabile pentru multe alte ICRS. De fapt, cele mai multe cazuri de laringită acută apar în contextul unei ICRS virale.

Etiologie

Aproape toate virusurile respiratorii majore au fost implicate în instalarea laringitei virale acute, incluzând rinovirusul, virusul gripal, virusul paragripal, adenovirusul, virusul coxsackie, coronavirusul și RSV. Laringita acută poate fi, de asemenea, asociată cu infecții bacteriene respiratorii acute, precum cele cauzate de *Streptococcus* grup A sau de *C. diphtheriae* (deși difteria a fost practic eradicată din Statele Unite). Un alt agent patogen bacterian, considerat a juca un rol (deși neclar) în patogeneza laringitei acute, este *M. catarrhalis*, care a fost identificat pe cultura nazofaringiană într-un procent semnificativ de cazuri.



Laringita cronică de etiologie infecțioasă este mult mai rară în țările dezvoltate decât în țările în curs de dezvoltare. Laringita cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* este adesea dificil de diferențiat de cancerul laringian, în parte din cauza absenței frecvente a semnelor, a simptomelor și a rezultatelor radiografice tipice ale bolii pulmonare. *Histoplasma* și *Blastomyces* pot provoca laringită, de multe ori ca o complicație a infecției sistemice. De asemenea, speciile de *Candida* pot provoca o astfel de afecțiune, frecvent în asociere cu afte sau esofagită, în special pacienților cu imunosupresie. Cazuri rare de laringită cronică sunt cauzate de *Cocciodiodes* și *Cryptococcus*.

Manifestări clinice

Laringita se caracterizează prin răgușeală și, de asemenea, poate fi asociată cu reducerea intensității vocii sau afonie. Deoarece laringita acută este cauzată, în principal, de virusurile respiratorii, aceste simptome apar, de obicei, în asociere cu alte simptome și semne ale ICRS, incluzând rinoree, congestie nazală, tuse și dureri în gât. Laringoscopia directă evidențiază adesea eritem și edem laringian difuz, alături de congestionarea vasculară a pliurilor vocale. În plus, boala cronică (de exemplu, laringita tuberculoasă) include adesea noduli ai mucoasei și ulcerații, vizibile în timpul efectuării laringoscopiei; uneori, aceste leziuni sunt confundate cu aspectul cancerului laringian.

TRATAMENT **Laringita**

De obicei, laringita acută este tratată doar cu ajutorul umidificatorului și prin repaus vocal. Antibioticele nu sunt recomandate, cu excepția situației în care *Streptococcus*

grup A este cultivat, caz în care penicilina reprezintă opțiunea medicamentoasă. Alegerea terapiei pentru laringita cronică depinde de agentul patogen, pentru a cărui identificare sunt necesare biopsia și cultura. Pacienții cu tuberculoză laringiană sunt extrem de contagioși, din cauza numărului mare de microorganisme aerosolizați ușor. Acești pacienți ar trebui să fie tratați în același mod ca pacienții cu boală pulmonară activă.

CRUPUL LARINGIAN

Termenul de *crup* denotă, de fapt, un grup de boli denumite în ansamblu ca „sindromul de crup", toate fiind boli respiratorii acute și predominant virale, caracterizate prin inflamarea marcată a regiunii subglotice a laringelui. Crupul afectează în primul rând copiii < 6 ani. Pentru mai multe detalii, consultați un manual de medicină pediatrică.

EPIGLOTITA

Epiglotita acută (supraglotita) este o formă acută, rapid progresivă, de celulită a epiglotei și a structurilor adiacente, care poate avea ca rezultat obstrucția completă – și potențial letală – a căilor respiratorii la copii și adulți. Înainte de utilizarea pe scară largă a vaccinului împotriva *H. influenzae* tip b (Hib), această entitate a fost mult mai frecventă la copii, cu o incidență de vârf la vârsta de circa 3,5 ani. În unele țări, vaccinarea în masă împotriva Hib a redus incidența anuală a epiglotitei acute la copii cu > 90%; în contrast, incidența anuală la adulți s-a modificat puțin de la introducerea vaccinului Hib. Din cauza pericolului de obstrucție a căilor respiratorii, epiglotita acută constituie o urgență medicală, în special la copii, iar diagnosticarea promptă și protecția căilor respiratorii sunt de maximă importanță.

Etiologie

După introducerea vaccinului Hib la mijlocul anilor 1980, incidența bolii în rândul copiilor din SUA a scăzut spectaculos. Cu toate acestea, lipsa vaccinării sau eșecul vaccinării indică faptul că multe dintre cazurile pediatrice depistate în zilele noastre sunt cauzate în continuare de Hib. La adulți și (mai recent) la copii, a fost asociată cu epiglotita o varietate de alți agenți patogeni bacterieni, cel mai frecvent fiind *Streptococcus* grup A. Alți patogeni observați, mai rar implicați, includ *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* și *S. aureus* (inclusiv MRSA). Virusurile nu au fost stabilite drept cauze ale epiglotitei acute.

Manifestări clinice și diagnostic

De obicei, epiglotita se manifestă mai acut la copiii mici decât la adolescenți sau adulți. La prezentare, cei mai mulți copii au avut simptome de < 24 de ore, incluzând febră ridicată, dureri severe în gât, tahicardie, toxicitate sistemică și (în multe cazuri) sialoree, în timp ce stau aplecați în față. Simptomele și semnele de obstrucție a căilor respiratorii pot fi, de asemenea, prezente și pot progresa rapid. Boala oarecum mai blândă la adolescenți și adulți urmează adesea 1-2 zile de durere severă în gât și este frecvent însoțită de dispnee, sialoree și stridor. Examenul fizic al pacienților cu epiglotită acută poate dezvălui detresă respiratorie moderată sau severă, cu stridor inspirator și retracții ale peretelui toracic. Aceste constatări se diminuează odată cu progresia bolii și epuizarea pacientului. Pe de altă parte, examinarea orofaringiană relevă infecția, care este mult mai puțin severă decât ar fi anticipat simptomele – o constatare care ar trebui să alerteze clinicianul asupra unei cauze a simptomelor și obstrucției care se întinde dincolo de amigdale. De multe ori, diagnosticul se face pe baze clinice, deși laringoscopia directă cu fibră optică este frecvent realizată într-un mediu controlat (de exemplu, o cameră de intervenție), pentru a vizualiza și a obține culturi de la nivelul epiglotei edematoase „roșie-vișinie" tipice, și facilitează plasarea unui tub endotraheal. Nu este recomandată vizualizarea directă într-o sală de examinare (respectiv, cu un abeslang și prin laringoscopie indirectă) din cauza riscului de laringospasm imediat și a obstrucției complete a căilor respiratorii. Radiografiile laterale ale gâtului și testele de laborator pot ajuta la diagnosticare, dar pot întârzia protejarea critică a căilor respiratorii și provoacă mutarea sau repoziționarea pacientului mai mult decât este necesar, crescând astfel riscul compromiterii suplimentare a căilor respiratorii. De obicei, radiografiile gâtului evidențiază o epiglotă edematoasă lărgită („semnul amprentei", **fig. 17-2**), frecvent cu un hipofaringe dilatat și cu structuri subglotice normale. Testele de laborator relevă, în mod caracteristic, leucocitoză ușoară până la moderată, cu predominanța neutrofilelor. Hemoculturile sunt pozitive la un număr semnificativ de cazuri.

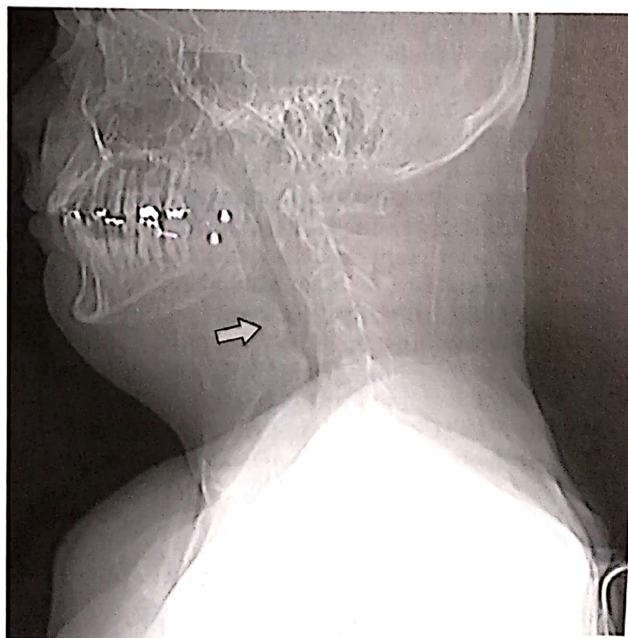


FIGURA 17-2
Epiglotită acută. În această radiografie laterală a structurilor moi ale gâtului, săgeata indică epiglota edematoasă mărită („semnul amprentei").

TRATAMENT **Epiglotita**

Securitatea căilor aeriene este întotdeauna preocuparea primară în epiglotita acută, chiar dacă diagnosticul este doar suspectat. Doar o simplă observare, în vederea identificării semnelor de obstrucție iminentă a căilor aeriene, nu este recomandată ca atitudine de rutină, în special la copii. Mulți adulți au fost doar supuși observației, deoarece, în cadrul acestei grupe de vârstă, boala este identificată ca fiind mai blândă, dar unele date sugerează că această abordare poate fi riscantă și, probabil, ar trebui să fie rezervată numai pacienților adulți care nu au dezvoltat încă dispnee sau stridor. Odată cu asigurarea căilor aeriene și imediat ce au fost obținute probe de sânge și de țesut epiglotic pentru cultură, trebuie administrat tratamentul cu antibiotice IV, pentru a acoperi microorganismele cele mai probabile, în special *H. influenzae*.

INFECȚIILE STRUCTURILOR PROFUNDE ALE GÂTULUI

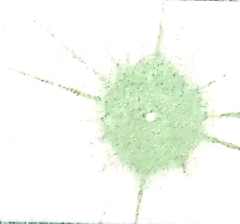
Infecțiile profunde ale gâtului sunt, de obicei, extensii ale infecției care provine din alte teritorii primare, cel mai adesea din faringe sau din cavitatea orală. Multe dintre aceste infecții pun viața în pericol, dar sunt dificil de detectat în stadii incipiente, etapă în care acestea pot fi gestionate mai ușor. Trei dintre cele mai relevante spații din gât din punct de vedere clinic sunt spațiul submandibular (și sublingual), spațiul faringian lateral (sau parafaringian) și spațiul retrofaringian. Aceste spații comunică între ele și cu alte structuri importante ale capului, ale gâtului și ale toracelui, asigurând agenților patogeni accesul lejer către zonele care includ mediastinul, teaca carotidiană, baza craniului și meningele. Odată ce infecția se extinde în aceste zone sensibile, rata mortalității poate fi de aproximativ 20-50%.

De regulă, infecția spațiului submandibular și/sau sublingual provine de la un dinte inferior infectat sau extras recent. Rezultatul îl reprezintă infecția severă, în măsură să pună viața în pericol, denumită angina Ludwig (vezi „Infecțiile orale," mai sus în acest capitol). Infecția spațiului faringian lateral (sau parafaringian) reprezintă, cel mai adesea, o complicație a infecțiilor comune ale cavității bucale și ale tractului respirator superior, incluzând amigdalita, abcesul peritonsilar, faringita, mastoidita și infecția parodontală. Acest spațiu, situat adânc în peretele lateral al faringelui, conține o serie de structuri sensibile, incluzând artera carotidă, vena jugulară internă, lanțul simpatic cervical și porțiuni ale nervilor cranieni IX și XII; la capătul său distal, acesta se deschide în mediastinul posterior. Implicarea acestui spațiu în procesul infecțios poate fi, prin urmare, rapid fatală. Examinarea poate dezvălui unele deplasări amigdaliene, trismus și rigiditate a gâtului, dar inflamarea peretelui faringian lateral poate scăpa cu ușurință observării. Diagnosticul poate fi confirmat prin CT. Tratamentul constă în managementul căilor respiratorii, drenarea operativă a colecțiilor fluide și cel puțin 10 zile de tratament IV cu un antibiotic activ împotriva streptococilor și a anaerobilor orali (de exemplu, ampicilină/sulbactam). O formă deosebit de gravă a acestei infecții, implicând componentele învelișului carotidian (septicemia postangină, boala Lemierre), este descrisă anterior (vezi „Infecțiile orale"). Infecția spațiului retrofaringian poate fi, de asemenea, extrem de periculoasă, deoarece acest spațiu are traiect posterior către faringe, de la baza craniului până la mediastinul superior. Infecțiile acestui spațiu sunt mai frecvente la copiii < 5 ani, din cauza prezenței a numeroși ganglionilor limfatici retrofaringieni mici, care, de obicei, se atrofiază începând cu vârsta de 4 ani. Infecția este, de obicei, o consecință a extensiei unei infecții dintr-un alt teritoriu, cel mai frecvent dintr-o faringită acută. Alte surse includ otita medie, amigdalita, infecțiile dentare, angina Ludwig și extensia anterioară a osteomielitei vertebrale. De asemenea, infecția spațiului retrofaringian poate fi urmarea unui traumatism penetrant al faringelui posterior (de exemplu, în urma unei proceduri endoscopice). Infecțiile sunt, de obicei, polimicrobiene, implicând un amestec de aerobi și anaerobi; streptococii β-hemolitici grup A și *S. aureus* sunt cei mai frecvenți patogeni. *M. tuberculosis* a fost o cauză comună în trecut, dar acum este rară în SUA.

În mod obișnuit, pacienții cu abces retrofaringian se prezintă cu dureri în gât, febră, disfagie, dureri la nivelul cefei și adeseori salivează din abundență din cauza dificultății și durerii la înghițire. Examinarea poate evidenția adenopatie cervicală sensibilă, inflamarea gâtului și eritem difuz, cu edem al faringelui posterior, precum și o protuberanță în peretele posterior al faringelui, care nu poate fi vizibilă la inspecția de rutină. Pe radiografia laterală a gâtului sau pe CT se poate evidenția o masă de țesut moale. Din cauza riscului de obstrucție a căilor respiratorii, tratamentul este inițiat prin asigurarea permeabilității căilor respiratorii, urmată de asocierea dintre drenajul chirurgical și administrarea de antibiotice IV. Terapia empirică inițială trebuie să acopere streptococi, anaerobii orali și *S. aureus*; ampicilina/sulbactam, doar clindamicina sau clindamicină plus ceftriaxonă sunt, de obicei, eficiente. Complicațiile rezultă, în principal, din extinderea către alte zone (de exemplu, ruptura de la nivelul faringelui posterior poate determina pneumonie de aspirație și empiem). De asemenea, extensia poate apărea în spațiul faringian lateral și mediastin, rezultând mediastinita și pericardita, sau la nivelul vaselor sanguine majore din vecinătate. Toate aceste evenimente sunt asociate cu o rată ridicată a mortalității.

CAPITOLUL 18

PNEUMONIA



Lionel A. Mandell ■ Richard Wunderink

Pneumonia este o infecție a parenchimului pulmonar. În ciuda faptului că reprezintă o cauză de morbiditate și mortalitate semnificativă, pneumonia este de multe ori diagnosticată greșit, tratată în mod necorespunzător și subevaluată. În trecut, pneumonia a fost clasificată, de regulă, ca o afecțiune dobândită în cadrul comunității (CAP – community-acquired pneumonia), în spital/nosocomială (HAP – hospital-acquired pneumonia) sau asociată ventilării mecanice (VAP – ventilator-associated pneumonia). Cu toate acestea, în ultimele două decenii, unele persoane prezentate în ambulatoriu cu debut de pneumonie au fost depistate ca fiind infectate cu agenți patogeni multirezistenți (MDR), asociați anterior cu HAP. Factorii responsabili pentru acest fenomen includ dezvoltarea și utilizarea pe scară largă a antibioticelor orale puternice, transferul prematur al pacienților din secțiile unităților de îngrijire acută la domiciliu sau în condiții cu unele facilități mai restrânse, utilizarea crescută a terapiei antibiotice IV în ambulatoriu, îmbătrânirea generală a populației și aplicarea pe scară mai largă a terapiilor imunomodulatoare. Posibila implicare a acestor patogeni MDR a condus la o nouă categorie de pneumonie – denumită *pneumonia asociată asistenței medicale* (HCAP – health care-associated pneumonia), distinctă de CAP. Condițiile asociate cu HCAP și agenții patogeni posibili sunt prezentați în **tabelul 18-1**.

Deși noul sistem de clasificare a fost util în proiectarea strategiilor antibioterapiei empirice, nu este lipsit de dezavantaje. Nu toți agenții patogeni MDR sunt asociați tuturor factorilor de risc (tabelul 18-1). Mai mult decât atât, HCAP este cauzată de o selecție de factori de risc multipli și fiecare pacient trebuie evaluat în mod individual. De exemplu, riscul infecției cu MDR patogeni a unui pacient care beneficiază de îngrijire medicală la domiciliu, diagnosticat cu demență, dar care se poate îmbrăca, deplasa și mânca singur, este destul de diferit de riscul unui pacient care este într-o stare vegetativă cronică, cu traheostomă și cu tub percutanat pentru hrănire. În plus, factorii de risc pentru infecția cu MDR nu exclud dezvoltarea pneumoniei cauzate de agenți patogeni CAP obișnuiți.

Acest capitol se referă la pacienții cu pneumonie, care nu sunt considerați a fi imunocompromiși. Pneumonia subiecților cu imunitate sever compromisă, dintre care unii se

TABELUL 18-1

CONDIȚII CLINICE ȘI POSIBILI AGENȚI PATOGENI ÎN PNEUMONIA ASOCIATĂ ASISTENȚEI MEDICALE

	PATOGEN			
CONDIȚII	MRSA	*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*	*ACINETOBACTER* SPP.	MDR ENTEROBACTERIACEAE
Spitalizare ≥ 48 de ore	X	X	X	X
Spitalizare ≥ 2 zile în ultimele 3 luni	X	X	X	X
Îngrijire medicală la domiciliu sau în centre de îngrijire extinsă	X	X	X	X
Terapie cu antibiotice în ultimele 3 luni		X		X
Dializă cronică	X			
Tratament perfuzabil la domiciliu	X			
Îngrijirea plăgii la domiciliu	X			
Membri ai familiei cu infecții cu MDR	X			X

Abrevieri: MDR, rezistență multidrog; MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină.

suprapun grupurilor de pacienți luați în considerare în acest capitol, justifică separarea discuției (vezi cap. 12, 13 și 93).

FIZIOPATOLOGIE

Pneumonia rezultă ca urmare a proliferării agenților patogeni microbieni la nivel alveolar și a răspunsului gazdei față de acești patogeni. Microorganismele au acces la nivelul tractului respirator inferior prin mai multe mecanisme. Cea mai comună cale o reprezintă aspirația din orofaringe. În timpul somnului (vorbind în special de persoanele vârstnice) și în cazul pacienților cu niveluri scăzute de conștiență, se produce frecvent aspirația unui volum redus. Numeroși agenți patogeni sunt inhalați sub formă de picături contaminate. Rareori, pneumonia se poate instala prin diseminare hematogenă (de exemplu, dintr-un focar de endocardită tricuspidiană) sau prin extensie directă, prin contiguitate din spațiul pleural sau mediastinal infectat.

Factorii mecanici sunt deosebit de importanți în apărarea gazdei. Firele de păr și cornetele nazale rețin particulele de dimensiuni mai mari inhalate, înainte de a ajunge la nivelul tractului respirator inferior. Arhitectura ramificațiilor arborelui traheo-bronșic fixează particulele pe mucoasa căilor respiratorii, nivel la care clearance-ul mucociliar și factorii locali antibacterieni îndepărtează sau distrug patogenul potențial. Reflexul faringian și mecanismul de tuse oferă o protecție decisivă față de aspirație. În plus, flora normală aderă la celulele mucoase ale orofaringelui, ale cărui componente sunt deosebit de constante, împiedicând fixarea bacteriilor patogene și, în acest mod, scăzând riscul pneumoniei cauzate de aceste bacterii cu potențial mai virulent.

Atunci când aceste bariere sunt depășite sau microorganismele sunt suficient de mici pentru a fi inhalate în alveole, macrofagele de la nivelul acestor structuri sunt extrem de eficiente în a îndepărta și a distruge agenții patogeni. Macrofagele sunt asistate de proteinele locale (de exemplu, proteinele surfactant A și D), care posedă proprietăți intrinseci de opsonizare sau acțiune antibacteriană sau antivirală. Odată înglobați de macrofage, agenții patogeni – chiar dacă nu sunt distruși – sunt eliminați fie prin efectul ascensional mucociliar, fie pe cale limfatică și nu mai reprezintă un risc infectant. Pneumonia se manifestă clinic doar în situația în care este depășită capacitatea macrofagelor alveolare de a ingera sau de a distruge microorganismele. În această situație, macrofagele alveolare inițiază răspunsul inflamator pentru a susține apărarea tractului respirator inferior. Sindromul clinic de pneumonie este declanșat mai degrabă de răspunsul inflamator al gazdei decât de proliferarea microorganismelor. Eliberarea mediatorilor inflamatori, precum interleukina (IL) –1 și factorul de necroză tumorală (TNF), are ca rezultat producerea febrei. Chemokinele, precum IL-8 și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare, stimulează eliberarea neutrofilelor și atragerea lor în plămân, producând atât leucocitoza periferică, cât și secrețiile purulente în cantitate crescută. Mediatorii inflamatori eliberați de macrofage și neutrofilele recent implicate determină o extravazare capilară alveolară, echivalentă cu cea observată în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS – acute respiratory distress syndrome), deși în pneumonie această scurgere este localizată (cel puțin inițial). Chiar și eritrocitele pot traversa membrana alveolo-capilară, cu hemoptizie consecutivă. Scurgerea capilară se concretizează prin apariția unui infiltrat radiografic și a ralurilor detectabile la auscultație și, ca urmare a umplerii alveolare, rezultă hipoxia. Mai mult, unii patogeni par a interfera cu vasoconstricția hipoxică care se instalează în mod normal, odată cu prezența lichidului în alveole, și această suprapunere poate conduce la agravarea hipoxiei. Creșterea efortului respirator în cadrul sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS; cap. 16) determină alcaloză respiratorie. Complianța scăzută ca urmare a scurgerii capilare, hipoxia, creșterea efortului respirator, secrețiile în cantitate sporită și, ocazional, bronhospasmul legat de infecție, toate conduc la instalarea dispneei. Dacă este suficient de severă, modificările mecanicii ventilatorii, secundare reducerii volumului pulmonar, și a complianței și șuntul vascular intrapulmonar pot provoca decesul pacientului.

FIZIOPATOLOGIE

Pneumonia clasică evoluează printr-o serie de modificări patologice. Faza inițială se caracterizează prin *edem*, cu prezența unui exsudat proteic – și adesea însoțit de bacterii – în alveole. Această fază este rareori evidentă în probele clinice sau la autopsie, deoarece este urmată rapid de o fază de *hepatizație roșie*. Prezența eritrocitelor în exsudatul intraalveolar celular determină denumirea acestei etape secundare, dar influxul neutrofilelor este mai important din punctul de vedere al mecanismelor de apărare ale gazdei. Ocazional, în probele patologice colectate în timpul acestei faze sunt observate bacteriile. În faza a treia, *hepatizația cenușie*, nu sunt extravazate noi eritrocite și cele deja prezente au fost lizate și degradate. Celulele predominante sunt reprezentate de neutrofile, depunerea de fibrină este abundentă și au dispărut bacteriile. Această fază corespunde cu izolarea cu succes a infecției și îmbunătățirea schimbului de gaze. În ultima fază, de *rezoluție*, macrofagele reapar în spațiul alveolar ca tip dominant de celule și resturile de neutrofile, bacterii și fibrină au fost îndepărtate, ca urmare a răspunsului inflamator.

Acest model a fost cel mai bine descris în cazul pneumoniei pneumococice lobare și nu poate fi aplicat tuturor pneumoniilor, indiferent de etiologie, în special pneumoniei virale sau a celei cu *Pneumocystis*. În VAP, bronșiolita respiratorie poate precede dezvoltarea unui infiltrat evident radiologic. Ca urmare a mecanismului de microaspirație, în pneumoniile nosocomiale, tiparul de bronhopneumonie este cel mai frecvent, în timp ce în CAP bacteriană, cel mai frecvent este modelul lobar. În ciuda aspectului radiografic, pneumoniile virale și cele determinate de *Pneumocystis* reprezintă, mai degrabă, un proces alveolar decât de tip interstițial.

PNEUMONIA COMUNITARĂ

ETIOLOGIE

Lista extinsă a potențialilor agenți etiologici ai CAP include bacterii, fungi, virusuri și protozoare. Patogenii nou identificați cuprind hantavirusurile, metapneumovirusurile, coronavirusurile responsabile de sindromul respirator acut sever (SARS) și tulpinile dobândite în comunitate de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). Cu toate acestea, cele mai numeroase cazuri de CAP sunt cauzate de relativ puțini agenți patogeni **(tabelul 18-2)**. Deși *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent, în mod similar trebuie să fie luate în considerare și alte microorganisme, în raport de factorii specifici de risc ai pacientului și de severitatea bolii. În cele mai multe cazuri, analizând cauzele

posibile, cel mai util este ca raționamentul să includă atât agenții patogeni bacterieni „tipici", cât și microorganismele „atipice". Prima categorie include *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și (în cazuri selectate) *S. aureus* și bacilii gram-negativi, precum *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Microorganismele „atipice" includ *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* (în ambulatoriu) și speciile de *Legionella* (în condiții de spitalizare), precum și virusuri respiratorii, ca virusurile gripale, adenovirusurile și virusul sincițial respirator. Datele sugerează că un virus poate fi responsabil de până la 18% din cazurile de CAP care necesită admiterea în spital. Microorganismele atipice nu pot fi cultivate pe medii standard și nici nu pot fi vizualizate în condițiile utilizării colorației Gram. Frecvența și importanța patogenilor atipici au implicații semnificative asupra terapiei. Aceste microorganisme sunt rezistente la toți agenții β-lactamici în mod intrinsec și trebuie tratate cu un macrolid, o fluorochinolonă sau o tetraciclină. În aproximativ 10-15% din cazurile de CAP care sunt polimicrobiene, adesea etiologia include o combinație de agenți patogeni tipici și atipici.

Anaerobii joacă un rol semnificativ doar în situația în care un episod de aspirație a avut loc cu câteva zile sau săptămâni înainte de prezentarea pentru pneumonie. Combinația dintre căile respiratorii neprotejate (de exemplu, în cazul pacienților care au consumat doze sporite de alcool sau droguri, sau a celor care prezintă convulsii) și o gingivită accentuată constituie un factor de risc major. Pneumoniile anaerobe sunt adesea complicate de formarea de abcese și de empiem semnificativ sau de efuziuni parapneumonice.

Este bine știut faptul că pneumonia cu *S. aureus* reprezintă o complicație a infecției gripale. Cu toate acestea, s-a raportat că agentul etiologic principal al CAP este reprezentat de MRSA. În timp ce această entitate este încă relativ mai puțin frecventă, clinicienii trebuie să fie conștienți de potențialele sale consecințe grave, precum pneumonia necrotizantă. Două evoluții importante au condus la această problemă: răspândirea MRSA de la nivelul unității spitalicești către comunitate și apariția unor tulpini de MRSA genetic distincte în cadrul comunității. Circumstanța inițială are o probabilitate mult mai mare de a determina instalarea HCAP, în timp ce noile tulpini de MRSA dobândite în comunitate (CAMRSA) au infectat persoane sănătoase care nu au avut nicio asociere cu asistența medicală.

Din păcate, în ciuda unei anamneze atente și a examenului fizic, precum și a investigațiilor radiografice de rutină, agentul patogen cauzal într-o afecțiune de tip CAP este dificil de anticipat, indiferent de gradul de certitudine; în mai mult de jumătate dintre cazuri, nu este determinată o etiologie specifică. Cu toate acestea, factorii epidemiologici și de risc pot sugera implicarea unor anumiți agenți patogeni (**tabelul 18-3**).

TABELUL 18-2

CAUZELE MICROBIENE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE, ÎN FUNCȚIE DE LOCUL ACORDĂRII ÎNGRIJIRILOR

	PACIENȚI SPITALIZAȚI	
AMBULATORIU	**NON-ATI**	**ATI**
Streptococcus pneumoniae *Mycoplasma pneumoniae* *Haemophilus influenzae*	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae*	*S. pneumoniae* *Staphylococcus aureus*
C. pneumoniae	*Chlamydia pneumoniae*	Specii de *Legionella*
Virusuri respiratorii[a]		Bacili gram-negativi
	H. influenzae	*H. influenzae*
	Specii de *Legionella*	
	Virusuri respiratorii[a]	

[a] Virusurile gripale A și B, adenovirusurile, virusul respirator sincițial, virusurile paragripale.
Notă: agenții patogeni sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței. ATI, secția de anestezie și terapie intensivă

EPIDEMIOLOGIE

În SUA, aproximativ 80% din cele patru milioane de cazuri de CAP care se produc anual sunt tratate în condiții de ambulatoriu, iar circa 20% sunt tratate în spital. CAP determină peste 600.000 de spitalizări, 64 de milioane de zile de restricționare a activității și 45.000 de decese anual. Costul total anual asociat cu CAP este estimat la 9-10 miliarde de dolari. Cele mai mari rate ale incidenței sunt înregistrate la vârstele extreme. Rata anuală globală în SUA este de 12 cazuri la 1.000 de persoane, dar cifra crește la 12-18 la 1.000 la copiii cu vârste < 4 ani și până la 20 la 1.000 la persoanele cu vârsta > 60 de ani.

Factorii de risc pentru CAP, în general, și pentru pneumonia pneumococică, în special, au implicații asupra regimurilor terapeutice. Factorii de risc pentru CAP includ alcoolismul, astmul, imunosupresia, instituționalizarea și o vârstă ≥ 70 de ani, față de 60-69 de ani. Factorii de risc ai pneumoniei pneumococice includ demența, afecțiunile convulsive, insuficiența cardiacă, bolile cerebro-vasculare, alcoolismul, fumatul, bolile pulmonare obstructive cronice (BPOC) și infecția cu HIV. Pneumonia determinată de CA-MRSA este mult mai probabilă la pacienții cu infecții sau colonizări ale pielii cu CA-MRSA. Enterobacteriile au tendința de a infecta pacienții care au fost spitalizați recent și/sau au primit tratament cu antibiotice sau care au comorbidități, precum alcoolismul, insuficiența cardiacă sau insuficiența renală. *P. aeruginosa* reprezintă o problemă deosebită a pacienților cu boli pulmonare structurale severe, ca bronșiectaziile, fibroza chistică sau BPOC severă. Factorii de risc pentru infecția cu *Legionella* includ diabetul, bolile maligne hematologice, cancerul, bolile renale severe, infecția cu HIV, fumatul, sexul masculin și o ședere recentă la hotel sau pe nave de croazieră. (Mulți dintre acești factori de risc ar reclasifica acum ca HCAP unele cazuri care au fost desemnate anterior în grupa CAP.)

MANIFESTĂRI CLINICE

CAP poate varia de la o prezentare atenuată la una fulminantă și de la severitate scăzută până la una fatală. Diferitele semne și simptome care depind de evoluția și severitatea infecției includ constatările de tip structural și manifestări limitate la plămâni și la structurile asociate. Având în vedere biopatologia bolii, multe dintre constatări sunt de așteptat.

Pacientul este frecvent febril, cu tahicardie, sau poate avea un istoric de frisoane și/sau transpirații. Tusea poate fi

TABELUL 18-3

FACTORI EPIDEMIOLOGICI CARE SUGEREAZĂ POSIBILE CAUZE ALE PNEUMONIEI COMUNITARE

FACTOR	POSIBIL(I) PATOGEN(I)
Alcoolism	*Streptococcus pneumoniae*, anaerobi orali, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
BPOC și/sau fumat	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*
Boli pulmonare structurale (de exemplu, bronșiectazii)	*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Demență, accident vascular cerebral, scăderea nivelului de conștiență	Anaerobi orali, bacterii enterice gram-negative
Abces pulmonar	CA-MRSA, anaerobi orali, fungi endemici, *M. tuberculosis*, micobacterii atipice
Călătorie în Ohio sau văile râului St. Lawrence	*Histoplasma capsulatum*
Călătorie în sud-vestul Statelor Unite	Hantavirus, *Coccidioides* spp.
Călătorie în Asia de Sud-Est	*Burkholderia pseudomallei*, virusul gripei aviare
Ședere într-un hotel sau pe o navă de croazieră în ultimele două săptămâni	*Legionella* spp.
Acțiune locală a gripei	Virusul gripal, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
Expunere la lilieci sau păsări	*H. capsulatum*
Expunere la păsări	*Chlamydophila psittaci*
Expunere la iepuri	*Francisella tularensis*
Expunere la oi, capre, pisici gestante	*Coxiella burnetii*

Abrevieri: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate; BPOC, boli pulmonare obstructive cronice.

neproductivă sau productivă, cu spută mucoidă, purulentă sau cu striuri de sânge. În funcție de gravitate, pacientul poate fi capabil de a vorbi în propoziții complete sau poate avea dificultăți de respirație. În cazul în care este implicată pleura, pacientul poate avea dureri pleuritice în piept. Până la 20% din pacienți pot avea simptome gastrointestinale, precum greață, vărsături și/sau diaree. Alte simptome pot include oboseala, durerile de cap, mialgiile și artralgiile.

Constatările examenului fizic variază în funcție de gradul de consolidare pulmonară și de prezența sau absența unui revărsat pleural semnificativ. Creșterea frecvenței respiratorii și utilizarea mușchilor accesorii ai respirației sunt manifestări comune. Palparea poate evidenția o vibrație toracică crescută sau scăzută și percuția poate avea o tonalitate ștearsă sau uniformă, reflectând consolidarea pulmonară de bază și, respectiv, prezența lichidului pleural. La auscultație pot fi decelate raluri, sunete respiratorii bronșice și, eventual, o frecătură pleurală. Prezentarea clinică poate să nu fie într-atât de evidentă la vârstnici, care pot afișa inițial un nou debut sau agravarea stării de confuzie și alte câteva manifestări. Pacienții grav bolnavi pot avea șoc septic și elemente definitorii pentru insuficiența de organ.

DIAGNOSTIC

Atunci când se confruntă cu o posibilă CAP, medicul trebuie să își pună două întrebări: este într-adevăr pneumonie și, în cazul unui răspuns afirmativ, care este etiologia probabilă? Răspunsul la prima întrebare este obținut, de obicei, cu ajutorul metodelor clinice și radiologice, în timp ce a doua întrebare necesită ajutorul tehnicilor de laborator.

Diagnostic clinic

Diagnosticul diferențial include entități infecțioase și neinfecțioase, precum bronșita acută, exacerbările acute ale bronșitei cronice, insuficiența cardiacă, embolia pulmonară și pneumonita de iradiere. Importanța unei anamneze minuțioase nu poate fi subliniată îndeajuns. De exemplu, informațiile referitoare la bolile cardiace pot sugera agravarea edemului pulmonar, în timp ce prezența la bază a unui carcinom poate sugera leziuni pulmonare secundare iradierii. Indiciile de natură epidemiologică, precum călătoriile recente în zonele cu patogeni endemici cunoscuți (de exemplu, sud-vestul SUA), pot alerta medicul asupra unor posibilități specifice (tabelul 18-3).

Din păcate, sensibilitatea și specificitatea rezultatelor examenului fizic sunt departe de a fi ideale, cu o medie de 58% și, respectiv, 67%. Din acest motiv, pentru a diferenția CAP de alte condiții, adesea este necesară radiografia toracică. Semnele radiologice pot include factori de risc meniți a crește severitatea (de exemplu, cavitația sau implicarea multilobară). Ocazional, rezultatele radiografice sugerează un diagnostic etiologic. De exemplu, prezența unui pneumatocel sugerează infecția cu *S. aureus,* iar o leziune de cavitație la nivelul lobului superior sugerează tuberculoza. CT este rareori necesar, dar poate fi valoros la un pacient cu pneumonie postobstructivă suspectată, cauzată de o tumoare sau de un corp străin. Pentru pacienții din ambulatoriu, de obicei, tot ceea ce se efectuează înainte de inițierea tratamentului pentru CAP sunt evaluările clinice și radiologice, deoarece majoritatea rezultatelor de laborator nu sunt disponibile destul de repede pentru a influența în mod semnificativ managementul inițial. În anumite cazuri, disponibilitatea unor teste rapide de diagnostic în cadrul punctului de îngrijire în ambulatoriu poate fi foarte importantă (de exemplu, diagnosticarea rapidă a infecției cu virusul gripal poate impune imediat un tratament specific cu un medicament împotriva gripei și inițierea profilaxiei secundare).

Diagnostic etiologic

De obicei, etiologia pneumoniei nu poate fi determinată numai pe baza manifestărilor clinice; în schimb, medicul trebuie să se bazeze pe sprijinul laboratorului. Exceptând cei 2% din pacienții cu CAP care sunt admiși în unitatea de terapie intensivă (ATI), nu există date pentru a demonstra că tratamentul direcționat asupra unui patogen specific este

statistic superior terapiei empirice. Prin urmare, beneficiul stabilirii unei etiologii microbiene poate fi pus la îndoială, în special ținând cont de costul testelor diagnostice. Cu toate acestea, pentru a încerca stabilirea unui diagnostic etiologic, pot fi avansate o serie de motive. Identificarea unui agent patogen neașteptat permite restrângerea regimul empiric inițial, care scade presiunea selecției antibioticelor, reducând riscul instalării rezistenței. În unele cazuri, pot fi depistați agenți patogeni cu implicații importante asupra siguranței publice, precum *Mycobacterium tuberculosis* și virusul gripal. În cele din urmă, fără obținerea de culturi și în lipsa datelor privind susceptibilitatea, tendințele de rezistență nu pot fi urmate cu precizie și sunt mai greu de conceput scheme terapeutice empirice adecvate.

Colorația Gram și examenul microbiologic al sputei

Scopul principal al colorației Gram a sputei este de a se certifica faptul că o probă este potrivită pentru obținerea de culturi. Cu toate acestea, colorația Gram poate identifica și anumiți agenți patogeni (de exemplu, *S. pneumoniae*, *S. aureus* și bacterii gram-negativi) pe baza aspectului lor caracteristic. Pentru a fi adecvată pentru efectuarea de culturi, o probă de spută trebuie să aibă > 25 neutrofile și < 10 celule epiteliale scuamoase pe câmp de putere joasă. Sensibilitatea și specificitatea colorației Gram și a culturii sputei sunt foarte variabile. Chiar și în cazurile de pneumonie pneumococică bacteriemică dovedită, randamentul culturilor pozitive din probele de spută este ≤ 50%.

Unii pacienți, în special persoanele în vârstă, nu pot fi în măsură să producă un eșantion de spută expectorată corespunzător. Alții pot deja să fi început un tratament antibiotic, fapt care, la momentul obținerii probei, poate interfera cu rezultatele culturii. Incapacitatea de a obține sputa poate fi o consecință a deshidratării și corectarea acestei condiții poate avea ca rezultat producția crescută de spută și formarea unui infiltrat mai evident pe radiografia toracică. Pentru pacienții admiși în ATI și intubați, un aspirat de adâncime sau o probă de lavaj bronhoalveolar (obținute prin bronhoscopie sau non-bronhoscopic) are un randament ridicat pe cultură, atunci când este trimis laboratorului de microbiologie cât mai curând posibil. Deoarece etiologiile CAP severe sunt oarecum diferite de cele din forma mai ușoară de boală (tabelul 18-2), cel mai mare beneficiu al colorării și cultivării secrețiilor respiratorii este de a alerta medicul asupra patogenilor nesuspectați și/sau rezistenți și pentru a permite modificarea corespunzătoare a tratamentului. De asemenea, pot fi utile alte tehnici de colorare și culturi (de exemplu, colorația specifică pentru *M. tuberculosis* sau fungi).

Hemoculturi

Randamentul hemoculturilor, chiar și atunci când probele sunt colectate înainte de începerea tratamentului cu antibiotice, este deosebit de scăzut. Doar ~ 5-14% dintre culturile de sânge provenite de la pacienții spitalizați cu CAP sunt pozitive și agentul patogen cel mai frecvent izolat este *S. pneumoniae*. Deoarece toate schemele terapeutice empirice recomandate asigură acoperirea față de pneumococi, efectul unei hemoculturi pozitive pentru acest agent patogen asupra rezultatului clinic are, eventual, doar un efect redus. Cu toate acestea, în cazurile adecvate, datele privind susceptibilitatea permit îngustarea tratamentului cu antibiotice. Din cauza randamentului scăzut și a impactului nesemnificativ asupra rezultatului, hemoculturile nu mai sunt considerate adecvate pentru toți pacienții spitalizați cu CAP. Anumiți pacienți cu risc înalt – incluzând pe cei cu neutropenie secundară pneumoniei, cu asplenie sau cu deficit de complement; cu boli hepatice cronice; sau CAP severă – ar trebui să li se efectueze hemoculturi.

Teste de depistare a antigenului

Două teste comercializate disponibile detectează antigenele pneumococice și anumite antigene ale *Legionella* în urină. Testul pentru *L. pneumophila* detectează numai serogrupul 1, dar acest serogrup include cele mai multe cauze de legioneloză comunitară. Sensibilitatea și specificitatea testului pentru antigenul urinar al *Legionella* sunt de aproximativ 90% și, respectiv, 99%. Testul antigenului urinar pneumococic este, de asemenea, destul de sensibil și specific (80% și, respectiv, > 90%). Deși în cazul probelor recoltate de la copiii colonizați cu pneumococi pot fi obținute rezultate fals-pozitive, testul este, în general, de încredere. Ambele probe pot detecta antigenul chiar și după inițierea tratamentului adecvat cu antibiotice. Alte teste pentru depistarea antigenului includ un test rapid pentru virusul gripal și testele directe cu anticorpi fluorescenți pentru virusul gripal și virusul sincițial respirator; cele din urmă teste au o sensibilitate scăzută.

Reacția de polimerizare în lanț

Testele reacției de polimerizare în lanț (PCR), care amplifică ADN-ul sau ARN-ul unui microorganism, sunt disponibile pentru un număr de agenți patogeni, incluzând *L. pneumophila* și micobacterii. În plus, o PCR multiplex poate detecta acidul nucleic al speciilor de *Legionella*, *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae*. Cu toate acestea, utilizarea acestor analize PCR este, în general, limitată la studii de cercetare. În cazul pacienților cu pneumonie pneumococică, o încărcare bacteriană crescută, probată prin intermediul PCR, este asociată cu un risc crescut de șoc septic, cu necesitatea ventilării mecanice și cu deces. Teoretic, un astfel de test ar putea ajuta la identificarea pacienților corespunzători pentru a fi admiși în secțiile de terapie intensivă.

Serologie

O creștere de patru ori a titrului anticorpilor specifici IgM, comparând probele serologice de fază acută cu cele din etapa de convalescență, este, în general, considerată în măsură a diagnostica infecția cu agentul patogen respectiv. În trecut, testele serologice au fost folosite pentru a ajuta la identificarea agenților patogeni atipici, respectiv a microorganismelor neobișnuite selectate, precum *Coxiella burnetii*. Cu toate acestea, recent, ele au căzut în dizgrație din cauza timpului prelungit necesar pentru obținerea rezultatului final al probei din faza de convalescență.

TRATAMENT Pneumonia comunitară

LOCUL DE ACORDARE A ÎNGRIJIRILOR

Costul managementului și bilanțul spitalizării pentru majoritatea cheltuielilor legate de CAP este de 20 de ori mai mare decât totalul cheltuielilor pentru tratamentul în ambulatoriu. Astfel, decizia de a admite un pacient cu CAP în spital are implicații considerabile. Anumiți pacienți, în mod evident, pot fi supravegheați la domiciliu, pe când alții necesită, neîndoielnic, tratament în cadrul spitalului, dar, uneori, alegerea este dificilă. Instrumentele care evaluează în mod obiectiv riscul efectelor negative, incluzând afecțiunile grave și decesul, pot minimiza accesul inutil în

spital. În prezent, există două seturi de criterii: Indexul de Severitate a Pneumoniei (PSI – Pneumonia Severity Index), un model de prognostic utilizat pentru a identifica pacienții cu risc scăzut de deces; și criteriile CURB-65, un scor de severitate a bolii.

Pentru a determina PSI, punctele sunt acordate pentru 20 de variabile, incluzând vârsta, bolile coexistente și constatările fizice și de laborator anormale. În baza punctajului rezultat, pacienții sunt repartizați într-una din cele cinci clase, cu următoarele rate de mortalitate: clasa 1, 0,1%; clasa 2, 0,6%; clasa 3, 2,8%; clasa 4, 8,2%; și clasa 5, 29,2%. Studiile clinice demonstrează că utilizarea de rutină a PSI determină rate de admitere mai mici pentru clasele 1 și 2 de pacienți. Subiecții din clasele 4 și 5 ar trebui să fie admiși în spital, în timp ce pacienții incluși în clasa 3 ar trebui, în mod ideal, să fie admiși într-o unitate de supraveghere, până va putea fi luată o decizie ulterioară.

Criteriile CURB-65 includ cinci variabile: stare confuzională (C); uree > 7 mmol/L (U); frecvență respiratorie ≥ 30/min (R); tensiune arterială sistolică ≤ 90 mmHg sau diastolică ≤ 60 mmHg (B); și vârstă ≥ 65 de ani (65). Pacienții cu un scor 0, în rândul cărora rata mortalității de 30 de zile este de 1,5%, pot fi tratați în afara spitalului. Cu un scor 2, rata mortalității de 30 de zile este de 9,2%, iar pacienții trebuie internați în spital. Dintre pacienții cu scoruri de ≥ 3, ratele de mortalitate sunt, în ansamblu, de 22%; acești pacienți pot necesita admiterea în cadrul unei secții de terapie intensivă (ATI).

Nu este clar care dintre instrumentele de evaluare este superior. PSI este mai puțin practic, în condițiile unei unități de primiri urgențe aglomerate, din cauza necesității de a evalua 20 de variabile. Deși criteriile CURB-65 sunt ușor de memorat, acestea nu au fost studiate extensiv. Indiferent de sistemul utilizat, aceste criterii obiective trebuie să fie moderate întotdeauna de o analiză atentă a factorilor relevanți fiecărui pacient, incluzând capacitatea de a se conforma cu rigoare unui tratament antibiotic oral, și ținând cont de resursele disponibile ale pacientului în afara spitalului. De fapt, nici PSI, nici CURB-65 nu sunt ideale pentru a determina nevoia de îngrijire în ATI. Criteriile de severitate propuse de Infectious Diseases Society of America (IDSA) și American Thoracic Society (ATS), în ghidurile lor pentru gestionarea CAP, sunt mai armonizate acestui scop.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE Rezistența antimicrobiană constituie o problemă importantă, care amenință să diminueze arsenalul nostru terapeutic. Abuzul de antibiotice determină creșterea gradului de selecție a antibioticelor, care pot afecta rezistența locală sau chiar la nivel global, prin diseminarea clonală. Pentru CAP, principalele probleme actuale de rezistență implică *S. pneumoniae* și CA-MRSA.

S. pneumoniae În general, rezistența pneumococică este dobândită (1) prin încorporarea directă și remodelarea ADN-ului, rezultate ca urmare a contactul cu bacteriile comensuale orale strâns înrudite, (2) prin procesul natural de transformare sau (3) prin mutația unor gene.

Valoarea prag de sensibilitate a penicilinei în pneumonie a fost recent crescută de la o concentrație minimă inhibitorie (CMI) de ≤ 0,6 μg/mL, la o CMI de ≤ 2 μg/mL. Valorile prag pentru pneumococii cu rezistență intermediară și cei puternic rezistenți au fost ridicate la 4 μg/mL (de la 0,1-1 μg/mL) și, respectiv, la ≥ 8 μg/mL (de la ≥ 2 μg/mL). Aceste modificări ale pragurilor de sensibilitate au determinat o scădere dramatică a procentului de izolate pneumococice, considerate nesusceptibile. Pentru meningită, pragurile CMI rămân la nivelurile anterioare. Din fericire, rezistența la penicilină se manifestă în platou, chiar înainte de modificarea pragurilor CMI. Rezistența pneumococică la medicamentele β-lactamice este determinată exclusiv de afinitatea scăzută a proteinelor de legare a penicilinei. Factorii de risc pentru infecția pneumococică rezistentă la penicilină includ terapia antimicrobiană recentă, o vârstă mai mică de 2 ani sau mai mare de 65 de ani, asistența în cadrul centrelor de zi, spitalizarea recentă și infecția cu HIV.

Spre deosebire de rezistența la penicilină, rezistența la macrolide este în creștere, prin mai multe mecanisme. *Modificarea site-ului țintă* 23S este cauzată de metilarea ARN-ului ribozomal, codificată de gena *ermB*, rezultând rezistența față de antibioticele din categoriile macrolidelor, lincosamidelor și a streptograminei tip B. Acest fenotip MLSb este asociat cu un nivel ridicat de rezistență, cu CMI tipice de ≥ 64 μg/mL. *Mecanismul de eflux,* codificat de gena *mef* (*fenotip M*), este, de obicei, asociat cu un nivel scăzut al rezistenței (CMI, 1-32 μg/mL). Aceste două mecanisme reprezintă aproximativ 45% și, respectiv, circa 65% din izolatele pneumococice rezistente la nivelul SUA. Un nivel ridicat de rezistență față de macrolide este întâlnit mai frecvent în Europa, în timp ce rezistența la un nivel inferior pare să predomine în America de Nord. Deși au fost raportate eșecuri clinice ale tratamentelor cu macrolide, mulți experți cred că aceste medicamente au încă un rol de jucat în gestionarea pneumoniei pneumococice din America de Nord.

A fost raportată rezistența pneumococică la fluorochinolone (de exemplu, ciprofloxacină și levofloxacin). Schimbările pot apărea într-un site sau în ambele site-uri țintă (topoizomerazele din clasa II și IV); de obicei, schimbările din aceste două site-uri rezultă din mutații ale genelor *gyrA* și, respectiv, *parC*. Numărul tot mai mare de izolate pneumococice care, deși încă testate din punct de vedere al sensibilității la fluorochinolone, prezintă deja o mutație într-un singur site țintă, este îngrijorător. Aceste microorganisme pot fi caracterizate printr-o mai mare susceptibilitate de a suferi o a doua mutație, fapt care le va face pe deplin rezistente la fluorochinolone. În plus, o pompă de eflux poate juca un rol în rezistența pneumococică la fluorochinolone.

Izolatele rezistente la medicamente incluse în trei sau mai multe clase antimicrobiene, cu diferite mecanisme de acțiune, sunt considerate MDR. Predilecția asocierii rezistenței pneumococice la penicilină, cu o sensibilitate redusă la alte medicamente, precum macrolidele, tetraciclinele și trimetoprim-sulfametoxazolul, este, de asemenea, îngrijorătoare. În SUA, 58,9% din izolatele pneumococice din sânge rezistente la penicilină sunt, de asemenea, rezistente la macrolide.

Cel mai important factor de risc pentru infecția pneumococică rezistentă la antibiotice îl reprezintă utilizarea unui anumit antibiotic în ultimele trei luni. Prin urmare, istoricul unui pacient legat de tratamentul anterior cu antibiotice este un factor esențial, care implică evitarea utilizării unui antibiotic inadecvat.

CA-MRSA CAP determinate de MRSA pot fi cauzate de infecția cu tulpini clasice dobândite în spital sau cu tulpinile dobândite în comunitate, mai recent identificate, distincte din punct de vedere genotipic și fenotipic. Cele mai multe infecții cu fostele tulpini au fost dobândite direct sau indirect, prin contact cu mediul de acordare a serviciilor de sănătate și, în prezent, pot fi clasificate ca HCAP. În unele spitale, tulpinile CA-MRSA înlocuiesc tulpinile clasice dobândite în spital – o tendință care sugerează că tulpinile mai noi pot fi mai viguroase.

Rezistența la meticilină a *S. aureus* este determinată de gena mecA, care codifică rezistența față de toate medicamentele β-lactamice. Au fost descrise cel puțin cinci tipuri cromozomiale de casete stafilococice mec (SCCmec). Tulpina tipică dobândită în spital are, de obicei, tipul II sau III, în timp ce CA-MRSA are un element SCCmec de tip IV. CA-MRSA izolate tind să fie mai puțin rezistente decât tulpinile mai vechi dobândite în spital și sunt adesea sensibile la trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicină și tetraciclină, în plus față de vancomicină și linezolid. Cu toate acestea, tulpinile CA-MRSA pot prezenta, de asemenea, gene pentru superantigene, cum ar fi enterotoxinele B și C și leucocidina Panton-Valentine, o toxină cu tropism membranar, care poate crea pori citolitici în neutrofilele polimorfonucleare, monocite și macrofage.

Bacilii gram-negativi O discuție detaliată a rezistenței în rândul bacililor gram-negativi depășește scopul acestui capitol (vezi cap. 54). Rezistența la fluorochinolone, în rândul izolatelor de *Escherichia coli* din comunitate, pare să fie în creștere. Speciile de *Enterobacter* sunt, de obicei, rezistente la cefalosporine; medicamentele selectate pentru a fi utilizate împotriva acestor bacterii sunt de obicei fluorochinolonele sau carbapenemele. În mod similar, în cazul în care sunt identificate sau suspectate infecții cauzate de bacterii care produc beta-lactamaze cu spectru extins, ar trebui utilizată o fluorochinolonă sau un carbapenem; aceste tulpini MDR sunt mai susceptibile de a fi implicate în HCAP.

ANTIBIOTERAPIA INIȚIALĂ Deoarece la inițierea tratamentului sunt puține cazurile în care medicul cunoaște etiologia CAP, terapia inițială este, de obicei, empirică și este concepută pentru a acoperi cei mai probabili agenți patogeni (**tabelul 18-4**). În toate cazurile, tratamentul cu antibiotice trebuie inițiat cât mai repede posibil. Ghidurile de tratament al CAP din SUA (prezentate pe scurt în tabelul 18-4) reprezintă declarațiile comune ale IDSA și ATS; ghidurile canadiene sunt elaborate de Canadian Infectious Disease Society și Canadian Thoracic Society. În aceste instrucțiuni, spectrul de acoperire este întotdeauna prevăzut pentru pneumococ și agenții patogeni atipici. În schimb, ghidurile unor țări europene nu includ întotdeauna o acoperire atipică, bazată pe datele epidemiologice locale. Abordarea SUA și a Canadei este susținută de datele retrospective furnizate de mai multe studii ale bazelor de date administrative, incluzând mii de pacienți. Acoperirea patogenilor atipici, asigurată prin suplimentarea unui macrolid la o cefalosporină sau prin utilizarea unei singure fluorochinolone, a fost asociată, în mod constant, cu o reducere semnificativă a ratelor de

TABELUL 18-4

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIILOR COMUNITARE

Pacienți din ambulatoriu
Anterior sănătoși și fără antibiotice în ultimele 3 luni • Un macrolid [claritromicină (500 mg PO, x 2/zi) sau azitromicină (500 mg PO o dată, apoi 250 mg zilnic)] ***sau*** • Doxiciclină (100 mg PO, x 2/zi) Comorbidități sau antibiotice în ultimele 3 luni: selectați o alternativă dintr-o clasă diferită • O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacin (400 mg PO, zilnic), gemifloxacin (320 mg PO, zilnic), levofloxacin (750 mg PO, zilnic)] ***sau*** • Un β-lactam [de preferat: doze mari de amoxicilină (1 g x 3/zi) sau amoxicilină/clavulanat (2 g x 2/zi); alternative: ceftriaxonă (1-2 g IV zilnic), cefpodeximă (200 mg PO, x 2/zi), cefuroxim (500 mg PO, x 2/zi)], ***plus*** un macrolid[a] În regiunile cu o rată ridicată a rezistenței pneumococice de „nivel înalt" la macrolide[b], pentru pacienții cu comorbidități, se iau în considerare alternativele enumerate mai sus
Pacienți internați, non-ATI
• O fluorochinolonă respiratorie [moxifloxacin (400 mg PO sau IV, zilnic), gemifloxacin (320 mg PO, zilnic), levofloxacin (750 mg PO sau IV, zilnic)] • Un β-lactam[c] [cefotaxim (1-2 g IV, la fiecare 8 ore), ceftriaxonă (1-2 g IV, zilnic), ampicilină (1-2 g IV, la fiecare 4-6 ore), ertapenem (1 g IV, zilnic, la pacienți selectați)] ***plus*** un macrolid[d] [pe cale orală, claritromicină sau azitromicină (enumerați mai sus, pentru pacienții anterior sănătoși) sau azitromicină IV (1 g o dată, apoi 500 mg zilnic)]
Pacienți internați, ATI
• Un β-lactam[e] [cefotaxim (1-2 g IV, la fiecare 8 ore), ceftriaxonă (2 g IV, zilnic), ampicilină-sulbactam (2 g IV, la fiecare 8 ore)] ***plus*** • Azitromicină sau o fluorochinolonă (enumerate mai sus pentru pacienții internați, non-ICU)
Preocupări speciale
În cazul în care *Pseudomonas* este luat în considerare • Un β-lactam antipneumococic, împotriva *P. aeruginosa* [piperacilină/tazobactam (4,5 g IV, la fiecare 6 ore), cefepim (1-2 g IV, la 12 ore), imipenem (500 mg IV, la 6 ore), meropenem (1 g IV, la 8 ore)] ***plus*** ciprofloxacină (400 mg IV, la 12 ore) sau levofloxacin (750 mg IV, zilnic) • β-lactaminele de mai sus, ***plus*** un aminoglicozid [amikacină (15 mg/kg zilnic) sau tobramicină (1,7 mg/kg zilnic) și azitromicină] • β-lactaminele[f] de mai sus, ***plus*** un aminoglicozid ***plus*** o fluorochinolonă antipneumococică În cazul în care CA-MRSA este luat în considerare • Adaugă linezolid (600 mg IV, la 12 ore) sau vancomicină (1 g IV, la 12 ore)

[a] Doxiciclina (100 mg PO, x 2/zi) este o alternativă la un macrolid.
[b] MIC > 16 μg/mL în 25% din izolate.
[c] La pacienții alergici la penicilină trebuie utilizată o fluorochinolonă respiratorie.
[d] Doxiciclina (100 mg IV, la 12 ore) este o alternativă la un macrolid.
[e] La pacienții alergici la penicilină se folosește o fluorochinolonă respiratorie și aztreonam (2 g IV, la 8 ore).
[f] La pacienții alergici la penicilină se substituie cu aztreonam.
Abrevieri: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, dobândit în comunitate; ATI, unitate de terapie intensivă și anestezie.

mortalitate, comparativ cu cele determinate de acoperirea cu un produs β-lactamic izolat.

Terapia în ultimele trei luni cu un macrolid sau o fluorochinolonă este asociată cu un risc crescut de infecție cu o tulpină rezistentă de *S. pneumoniae*. Din acest motiv, pacienții cărora li s-a administrat recent un macrolid vor trebui să beneficieze de un tratament pe bază de fluorochinolone și invers (tabelul 18-4).

Odată ce sunt cunoscute agentul(ții) etiologic(i) și gradul de sensibilitate, terapia poate fi modificată pentru a viza agentul patogen specific. Cu toate acestea, decizia menționată nu este întotdeauna lipsită de complicații. În cazul în care hemoculturile relevă prezența *S. pneumoniae* sensibil la penicilină, după două zile de tratament cu un macrolid plus un β-lactam sau cu o fluorochinolonă izolată, trebuie modificată terapia, administrând doar o penicilină? În situația menționată, preocuparea constă în faptul că tratamentul doar cu un β-lactam nu ar fi eficient într-un procent probabil de 15% din cazurile în care este asociată o coinfecție atipică. Nu există o abordare standard. În toate cazurile, trebuie să se țină cont de individualitatea pacientului și de diverși factori de risc.

De asemenea, tratamentul pneumoniei pneumococice bacteriemice este controversat. Datele rezultate din studiile nerandomizate sugerează că terapia combinată (în special cu un macrolid și un β-lactam) este asociată cu o rată mai mică a mortalității decât în cazul monoterapiei, mai ales la pacienții grav bolnavi. Cauza exactă nu este cunoscută, dar posibilele explicații includ efectul antibacterian aditiv sau sinergic, toleranța antimicrobiană, coinfecțiile atipice sau efectele imunomodulatoare ale macrolidelor.

Pentru pacienții cu CAP, care sunt admiși în ATI, riscul infecției cu *P. aeruginosa* sau CA-MRSA este crescut și, atunci când un pacient prezintă factori de risc sau o colorație Gram sugestivă pentru acești patogeni (tabelul 18-4), ar trebui să fie luată în calcul o acoperire corespunzătoare. Dacă este suspectată o infecție cu CA-MRSA, tratamentului empiric inițial i se va asocia linezolid sau vancomicină. Există o îngrijorare cu privire la pierderea eficacității vancomicinei asupra MRSA; în plus, vancomicina nu ajunge la concentrații semnificative în lichidul epitelial alveolar și respirator, în timp ce concentrațiile de linezolid la acest nivel depășesc CMI pentru MRSA pe parcursul întregului interval de administrare.

Deși, în mod curent, pacienților spitalizați li se administrează terapia inițială pe cale IV, unele medicamente – în special fluorochinolonele – sunt foarte bine absorbite și, în anumite cazuri selectate, administrarea se poate face de la început pe cale orală. Pentru pacienții tratați inițial IV, conversia pe tratament oral este oportună în momentul în care pacientul poate ingera și absorbi medicamentele, este stabil hemodinamic și prezintă o ameliorare clinică.

Durata tratamentului pentru CAP a generat un interes considerabil. Anterior, pacienții au fost tratați 10-14 zile, dar studiile cu fluorochinolone și telitromicină sugerează că pentru CAP fără complicații, o cură de 5 zile este suficientă. Chiar și o singură doză de ceftriaxonă a fost asociată cu o rată semnificativă de vindecare. Pentru pacienții cu bacteriemie, infecție metastatică sau infecție cu un patogen virulent, precum *P. aeruginosa* sau CA-MRSA, este necesar un tratament mai îndelungat.

CONSIDERENTE GENERALE În plus față de terapia antimicrobiană adecvată, în tratarea CAP, HCAP sau HAP/VAP, se aplică anumite considerente generale. Hidratarea adecvată, terapia cu oxigen pentru combaterea hipoxiei și ventilația asistată, atunci când este necesară, sunt esențiale pentru succesul terapiei. Pacienții cu CAP severă, care rămân hipotensivi, în pofida resuscitării hidrice, pot avea insuficiență suprarenală și pot răspunde la tratamentul cu glucocorticoizi. Terapia imunomodulatoare sub formă de drotrecogin alfa (activat) trebuie luată în considerare pentru pacienții cu CAP în șoc septic persistent și scoruri APACHE II de ≥ 25, în special în cazul în care infecția este cauzată de *S. pneumoniae*. Valoarea altor forme de terapie adjuvantă în gestionarea CAP, incluzând glucocorticoizi, statine și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, rămâne neprobată.

Eșecul ameliorării Pacienții care răspund lent la tratament trebuie reevaluați la aproximativ trei zile (la un interval mai scurt, în cazul în care starea lor se agravează, comparativ cu situația în care nu se înregistrează o îmbunătățire) și trebuie să se țină cont de o serie de posibile scenarii. Diverse condiții neinfecțioase pot mima pneumonia, incluzând edemul pulmonar, embolismul pulmonar, carcinomul pulmonar, pneumonita de radiații și cea de hipersensibilitate și boala țesutului conjunctiv care implică plămânii. Dacă pacientul are CAP și tratamentul vizează agentul patogen corect, absența răspunsului poate fi explicată în mai multe moduri. Agentul patogen poate fi rezistent la medicamentul selectat sau un proces focalizat sechestrat (de exemplu, abces pulmonar sau empiem) poate bloca accesul antibioticului(elor) asupra agentului patogen. Pacientului i se poate administra fie medicamentul greșit, fie medicamentul corect, dar într-o doză sau cu o frecvență de administrare necorespunzătoare. De asemenea, este posibil ca diagnosticul de CAP să fie corect, dar cauza să o reprezinte un agent patogen nesuspectat (de exemplu, CA-MRSA, *M. tuberculosis* sau o ciupercă). Suprainfecțiile nosocomiale – atât cele pulmonare, cât și cele extrapulmonare – sunt posibile explicații ale absenței unei îmbunătățiri sau a agravării stării. În toate cazurile de întârziere a răspunsului sau de deteriorare a stării, pacientul trebuie reevaluat cu atenție și inițiate studii corespunzătoare. Aceste studii pot include proceduri diverse, precum CT și bronhoscopie.

Complicații Ca și în alte infecții severe, complicațiile comune ale CAP severe includ insuficiența respiratorie, șocul și insuficiența multiplă a organelor, coagulopatia și exacerbarea comorbidităților. Trei condiții deosebit de importante sunt infecția metastatică, abcesul pulmonar și efuziunea pleurală complicată. Infecțiile metastatice (de exemplu, abcesul cerebral sau endocardita), deși neobișnuite, merită o atenție imediată din partea medicului, cu o examinare diagnostică detaliată și un tratament adecvat. Abcesele pulmonare pot apărea în asociere cu aspirația sau cu infecția cauzată de un singur agent patogen al CAP, precum CA-MRSA, *P. aeruginosa* sau (rar) *S. pneumoniae*. Pneumonia de aspirație este, de obicei, o infecție mixtă polimicrobiană, care implică atât aerobi, cât și anaerobi. În oricare dintre situații, ar trebui să fie stabilit drenajul și administrate antibiotice care acoperă agenții patogeni cunoscuți sau suspectați. În cazul unei efuziuni pleurale semnificative ar trebui să fie recoltată o probă în scop diagnostic și terapeutic. Dacă lichidul are

un pH < 7, un nivel al glucozei < 2,2 mmol/L și o concentrație a lactat dehidrogenazei > 1.000 U/L sau în cazul în care bacteriile sunt observate sau cultivate, atunci lichidul trebuie drenat; de obicei, este necesară plasarea unui tub toracic.

Monitorizare În cazul pacienților cu CAP fără alte afecțiuni asociate, febra și leucocitoza se remit în decurs de 2-4 zile, dar manifestările fizice pot persista mai mult timp. Anomaliile radiografice toracice dispar cel mai lent și pot necesita 4-12 săptămâni pentru a se remite, în care viteza clearance-ului este în funcție de vârsta pacientului și de bolile pulmonare subiacente. Odată ce condițiile lor clinice sunt stabile, fără probleme medicale active care să necesite asistență medicală spitalicească, pacienții pot fi externați. Locația în care subiecții beneficiază de îngrijiri după părăsirea spitalului reprezintă un aspect important (asistență medicală la domiciliu, acasă cu familia, singur acasă), în special în cazul pacienților vârstnici. Pentru un pacient a cărui condiție se îmbunătățește și care (dacă a fost internat) a fost externat, după circa 4-6 săptămâni i se poate efectua o radiografie de control. În cazul în care există manifestări de recidivă sau recurență, în special la nivelul aceluiași segment pulmonar, trebuie luată în calcul posibilitatea unui neoplasm de bază.

PROGNOSTIC

Prognosticul CAP depinde de vârsta pacientului, de comorbiditățile subiacente și de condițiile de acordare a tratamentului (de internare sau ambulatoriu). Pacienții tineri, fără comorbidități, evoluează în mod favorabil și, de obicei, se vindecă complet în circa două săptămâni. Pacienții mai în vârstă și cei cu stări comorbide necesită câteva săptămâni în plus pentru o recuperare deplină. Rata globală a mortalității, în cazul grupului ambulatoriu, este < 1%. Pentru pacienții care necesită spitalizare, rata globală de mortalitate este estimată la 10%, din care aproximativ 50% dintre decese sunt atribuite direct pneumoniei.

PROFILAXIE

Principala măsură preventivă o reprezintă vaccinarea. Pentru vaccinările antigripale și antipneumococice, ar trebui să fie urmate recomandările făcute de Advisory Committee on Immunization Practices. În cazul apariției unui focar de gripă, pacienții neprotejați, cu risc de complicații, trebuie vaccinați imediat și trebuie să li se administreze chimioprofilaxie cu oseltamivir sau zanamivir timp de două săptămâni – respectiv, până când nivelurile anticorpilor induse de vaccin sunt suficient de ridicate. Din cauza unui risc crescut de infecție pneumococică, chiar și în rândul pacienților fără boli pulmonare obstructive, fumătorii ar trebui să fie puternic încurajați să renunțe la fumat.

Un vaccin pneumococic conjugat 7-valent disponibil produce antigene dependente de celulele T, care au ca rezultat memoria imunologică pe termen lung. Administrarea acestui vaccin copiilor a condus la o scădere generală a prevalenței pneumococilor rezistenți la antimicrobiene și a incidenței bolii pneumococice invazive la copii și la adulți. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi urmată de înlocuirea serotipurilor vaccinale cu serotipuri nonvaccinale (de exemplu, 19A și 35B).

PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ

HCAP reprezintă o tranziție dintre forma clasică a CAP și forma tipică de HAP. Definiția HCAP prezintă încă un oarecare grad de fluctuație, din cauza lipsei studiilor la scară largă. Câteva dintre studiile disponibile au fost limitate la pacienții bolnavi de pneumonie, la care au fost determinate culturi pozitive. În cadrul acestor studii, incidența agenților patogeni MDR în HCAP a fost cel puțin la fel de mare ca în HAP/VAP. MRSA, îndeosebi, au fost mai frecvenți în HCAP decât în formele tradiționale ale HAP/VAP. Pe de altă parte, studiile prospective din cadrul centrelor de îngrijire neterțiare au evidențiat o incidență scăzută a agenților patogeni de tip MDR în HCAP.

Pacienții cu cel mai mare risc pentru HCAP nu sunt bine definiți. Subiecții din cadrul centrelor de îngrijire medicală nu prezintă întotdeauna un risc crescut de infecție cu agenți patogeni de tip MDR. Evaluarea atentă a rezidenților cu pneumonie, care beneficiază de îngrijire medicală la domiciliu, sugerează faptul că riscul infecției cu MDR este scăzut în cazul în care nu au primit recent antibiotice și sunt independenți în derularea celor mai multe activități zilnice. În schimb, pacienții îngrijiți medical la domiciliu prezintă un risc crescut de infecție cu virusul gripal și cu alți agenți patogeni atipici ai pneumoniei. Îngrijorarea exagerată cu privire la agenții patogeni MDR determină ocazional imposibilitatea acoperii patogenilor atipici în tratarea pacienților asistați medical la domiciliu. În plus, pacienții care au primit acasă tratament perfuzabil sau efectuează dializă cronică prezintă, probabil, un risc particular de pneumonie cu MRSA, dar pot să nu prezinte un risc mai mare față de infecția cu *Pseudomonas* sau *Acinetobacter* în comparație cu alți pacienți care dezvoltă CAP.

În general, managementul HCAP cauzate de patogeni MDR este similar cu cel al MDR HAP/VAP. Prin urmare, acest subiect va fi acoperit în secțiunile ulterioare privind HAP și VAP. Prognosticul HCAP este intermediar valorilor din CAP și VAP și este mai apropiat de cel al HAP.

PNEUMONIA ASOCIATĂ VENTILĂRII MECANICE

Cele mai multe cercetări asupra VAP s-au concentrat pe cazurile de boală din unitățile spitalicești. Cu toate acestea, informațiile și principiile bazate pe aceste cercetări pot fi aplicate la fel de bine cazurilor de HAP și HCAP din afara unităților de terapie intensivă. Cea mai mare diferență dintre VAP și HCAP/HAP o reprezintă revenirea la dependența față de sputa expectorată pentru diagnosticul microbiologic al VAP (ca și pentru CAP) care, la pacienți cu HAP sau HCAP, este complicată și mai mult prin colonizarea frecventă cu agenți patogeni.

Etiologie

Agenții etiologici potențiali ai VAP includ atât MDR, cât și patogenii bacterieni non-MDR **(tabelul 18-5)**. Grupul non-MDR este aproape identic cu al agenților patogeni determinați în formele severe de CAP (tabelul 18-2); nu este surprinzător faptul că astfel de agenți patogeni predomină în cazul în care VAP se dezvoltă în primele 5-7 zile de spitalizare. Cu toate acestea, în cazul în care pacienții asociază alți factori de risc pentru HCAP, agenții patogeni MDR sunt un argument logic, chiar mai devreme în cursul spitalizării.

TABELUL 18-5

CAUZELE MICROBIOLOGICE ALE PNEUMONIEI ASOCIATE VENTILĂRII MECANICE

PATOGENI NON-MDR	PATOGENI MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Alte specii de *Streptococcus*	MSSA
Haemophilus influenzae	Specii de *Acinetobacter*
MRSA	Enterobacteriaceae rezistente la antibiotice
Enterobacteriaceae sensibile la antibiotice	Specii de *Enterobacter*
Escherichia coli	Tulpini ESBL pozitive
Klebsiella pneumoniae	Specii de *Klebsiella*
Specii de *Proteus*	*Legionella pneumophila*
Specii de *Enterobacter*	*Burkholderia cepacia*
Serratia marcescens	Specii de *Aspergillus*

Abrevieri: ESBL, cu spectru β-lactamic extins; MDR, rezistență multiplă la medicamente; MRSA, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină; MSSA, *S. aureus* sensibil la meticilină.

Frecvența relativă a agenților patogeni MDR specifici poate varia, în mod semnificativ, de la un spital la altul și chiar între diferite unități de îngrijire critică din cadrul aceleiași instituții. Cele mai multe spitale au probleme cu *P. aeruginosa* și MRSA, dar, de multe ori, instituțiilor le sunt specifici alți patogeni MDR. Mai puțin frecvenți, agenții patogeni fungici și virali provocă VAP, care afectează, de obicei, pacienții imunocompromiși sever. În situații rare, de obicei atunci când sunt introduși de către personalul medical bolnav, virusurile asociate comunității provocă miniepidemii.

Epidemiologie

Pneumonia reprezintă o complicație frecventă la pacienții care necesită ventilație mecanică. Estimările prevalenței variază între 6 și 52 de cazuri la 100 de pacienți, în funcție de populația studiată. Ca urmare a unei zile de internare în ATI, o medie de 10% din pacienți vor avea pneumonie – VAP, în majoritatea covârșitoare a cazurilor. Frecvența diagnosticării nu este statică și se modifică în funcție de durata ventilării mecanice, cu rata cea mai mare de risc în primele cinci zile și cu evoluție în platou în cazurile suplimentare (1% pe zi), după circa două săptămâni. Cu toate acestea, rata cumulativă în rândul pacienților care rămân ventilați 30 zile este de aproximativ 70%. Aceste rate, de multe ori, nu reflectă reapariția VAP la același pacient. Odată ce un pacient ventilat este transferat într-un centru de îngrijiri cronice sau la domiciliu, incidența pneumoniei scade semnificativ, mai ales în absența altor factori de risc pentru pneumonie. Cu toate acestea, în cazul unităților de asistare ventilatorie cronică, traheobronșitele purulente devin o problemă considerabilă, de multe ori interferând cu eforturile de a dezobișnui pacienții de ventilarea mecanică.

În patogeneza VAP sunt esențiali trei factori: colonizarea orofaringelui cu microorganisme patogene, aspirația acestor microorganisme din orofaringe în tractul respirator inferior și compromiterea mecanismelor normale de apărare ale gazdei. Majoritatea factorilor de risc și strategiile de prevenire corespunzătoare se referă la unul dintre acești trei factori (**tabelul 18-6**).

Factorul de risc cel mai evident îl reprezintă tubul endotraheal, care șuntează factorii mecanici normali de prevenire a aspirației. În timp ce prezența unui tub endotraheal poate preveni aspirația unui volum mare, microaspirația este, de fapt, agravată de acumularea secrețiilor deasupra manșonului. Tubul endotraheal și necesitatea concomitentă de aspirație pot deteriora mucoasa traheală, facilitând astfel colonizarea traheală. În plus, bacteriile patogene pot forma pe suprafața tubului un biofilm (rețea de tip glicocalix), care le protejează atât față de antibiotice, cât și împotriva elementelor de apărare ale gazdei. De asemenea, bacteriile pot fi dislocate în

TABELUL 18-6

MECANISMELE PATOGENE ȘI STRATEGIILE CORESPUNZĂTOARE DE PREVENIRE A PNEUMONIEI DE VENTILAȚIE MECANICĂ

MECANISM PATOGENIC	STRATEGIE DE PREVENIRE
Colonizarea orofaringiană cu bacterii patogene	
Eliminarea florei normale	Evitarea tratamentelor prelungite cu antibiotice
Volum mare de aspirație orofaringiană în timpul manevrei de intubare	Cură de scurtă durată cu antibiotice profilactice pentru pacienții comatoși[a]
Reflux gastroesofagian	Alimentare enterală postpilorică[b]; evitarea unor cantități mari de reziduuri gastrice, agenți prochinetici
Suprainfectarea bacteriană a stomacului	Agenți profilactici care cresc pH-ul gastric[b]; decontaminarea selectivă a tractului digestiv cu antibiotice neabsorbabile[b]
Infectarea încrucișată de la alți pacienți colonizați	Spălarea mâinilor, în special prin utilizarea soluțiilor pe bază de alcool; educație de control intensiv al infecției[a]; izolare; curățarea adecvată a echipamentelor reutilizabile
Volum mare de aspirație	Intubație endotraheală; evitarea sedării; decompresia obstrucției intestinului subțire
Microaspirație pe lângă tubul endotraheal	
Intubație endotraheală	Ventilație neinvazivă[a]
Durată prelungită de ventilație mecanică	Trezire zilnică din sedare[a], protocoale de întrerupere a ventilării[a]
Deglutiție anormală	Traheostomie percutanată timpurie[a]
Secreții acumulate deasupra tubului endotraheal	Ridicarea capului patului[a]; aspirația continuă a secrețiilor subglotice cu ajutorul tubului endotraheal special[a]; evitarea reintubării; minimizarea sedării și a transportului pacientului
Alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei de la nivelul tractului respirator inferior	Controlul strict al glicemiei[b]; scăderea pragului de transfuzie a hemoglobinei; formulă specializată de alimentare enterală

[a] Strategii dovedite a fi eficiente în cel puțin un studiu clinic randomizat controlat.
[b] Strategii cu studii randomizate negative sau cu rezultate contradictorii.

timpul aspirării și pot reinocula traheea sau mici fragmente de glicocalix pot emboliza căile respiratorii distale, transportând totodată bacterii.

La un procent însemnat de pacienți aflați în stare critică, flora orofaringiană normală este înlocuită de microorganisme patogene. Cei mai importanți factori de risc sunt presiunea selecției la antibiotice, infecția încrucișată de la alți pacienți infectați/colonizați sau de la echipamentele contaminate și malnutriția. Dintre acești factori, de departe expunerea la antibiotice prezintă cel mai mare risc. Patogeni precum *P. aeruginosa* aproape niciodată nu provoacă infecții pacienților fără o expunere anterioară la antibiotice. Accentul recent privind igiena mâinilor a redus rata infecțiilor încrucișate.

Modalitatea prin care mecanismele de apărare ale tractului respirator inferior sunt copleșite continuă să fie insuficient înțeleasă. Aproape toți pacienții intubați suferă de microaspirație și cel puțin temporar sunt colonizați cu bacterii patogene. Cu toate acestea, doar aproximativ o treime dintre pacienții colonizați dezvoltă VAP. Numărul coloniilor crește la valori mari, uneori cu câteva zile înainte de declanșarea pneumoniei clinice; această creștere sugerează că etapa finală în dezvoltarea VAP, independentă de aspirație și de colonizarea orofaringiană, reprezintă inhibarea mecanismelor de apărare ale gazdei. Pacienții cu afecțiuni severe, cu sepsis și traumatisme, par să intre într-o stare de imunoparalizie câteva zile după admiterea într-o unitate ATI – interval de timp care corespunde cu nivelul cel mai mare de risc pentru a dezvolta VAP. Mecanismul acestei imunosupresii nu este clar, deși au fost sugerați numeroși factori. Hiperglicemia afectează funcția neutrofilelor și studiile sugerează că menținerea glicemiei aproape de valorile normale cu ajutorul insulinei exogene poate avea efecte benefice, incluzând un risc scăzut de infecție. De asemenea, administrarea mai frecventă a transfuziilor afectează răspunsului imun.

Manifestări clinice

Manifestările clinice din VAP sunt în general aceleași ca în toate celelalte forme de pneumonie: febră, leucocitoză, creșterea secrețiilor respiratorii și consolidarea pulmonară la examenul fizic, împreună cu un infiltrat radiografic nou sau în schimbare. Frecvența radiografiilor toracice anormale, înainte de debutul pneumoniei, la pacienții intubați, și limitările tehnicii radiografice portabile fac interpretarea imagistică mai dificilă decât în cazul pacienților neintubați. Alte caracteristici clinice pot include tahipneea, tahicardia, agravarea oxigenării și creșterea frecvenței respiratorii.

Diagnostic

Nu este fiabil niciun set unic de criterii de diagnostic al pneumoniei la un pacient ventilat. Incapacitatea de a identifica astfel de pacienți compromite eforturile de prevenire și de tratare a VAP și chiar și solicitările de a estima problema impactului VAP asupra ratelor de mortalitate.

Aplicarea criteriilor clinice generează, în mod constant, supradiagnosticarea VAP, în mare parte din cauza a trei manifestări comune pacienților cu risc: (1) colonizarea traheală cu bacterii patogene a pacienților cu tuburi endotraheale, (2) multiple cauze alternative de infiltrate radiografice la pacienții ventilați mecanic și (3) frecvența ridicată a altor surse de febră la pacienții în stare critică. Diagnosticul diferențial al VAP include o serie de entități, precum edemul pulmonar atipic, contuzia pulmonară, hemoragia alveolară, pneumopatia de hipersensibilitate, SDRA (sindrom de detresă respiratorie acută) și embolia pulmonară. Manifestările clinice ale pacienților ventilați cu febră și/sau leucocitoză pot avea cauze alternative, incluzând diareea asociată antibioticelor, sinuzita, infecțiile tractului urinar, pancreatita și febra medicamentoasă. În cazul pacienților la care VAP a fost eliminată prin tehnici precise de diagnostic, condițiile care mimează pneumonia sunt adesea susținute prin dovezi. Cele mai multe dintre aceste diagnostice alternative nu necesită un tratament cu antibiotice, reclamă antibiotice diferite de cele utilizate pentru tratarea VAP sau impun unele intervenții suplimentare, precum drenajul chirurgical sau îndepărtarea cateterului, pentru o gestionare optimă.

Această dilemă de diagnosticare a condus la dezbateri și controverse. Problema majoră este dacă o abordare cantitativă a culturilor, ca mijloc de a elimina diagnosticele clinice fals-pozitive, este superioară abordării clinice, augmentată de principiile acumulate din studiile cantitative ale culturilor. Cele mai recente ghiduri IDSA/ATS pentru HCAP sugerează că, din punct de vedere clinic, orice abordare este valabilă.

Abordarea cantitativă a culturilor

Esența abordării cantitative a culturii este de a face diferența dintre colonizare și infecția reală, prin determinarea încărcării bacteriene. Cu cât proba de diagnostic este prelevată mai distal din arborele respirator, rezultatele au o mai mare specificitate și, prin urmare, pentru a diagnostica pneumonia și a exclude colonizarea, au și un prag minim necesar de creștere. De exemplu, randamentele probelor cantitative ale unui aspirat endotraheal proximal și pragul de diagnosticare este de 106 cfu/mL. În contrast, proba recoltată prin metoda cu perie protejat, obține probe distale și are un prag de 103 cfu/mL. În schimb, pe măsură ce se obțin mai multe secreții distale, mai ales atunci când recoltarea este oarbă (adică, printr-o altă tehnică decât prin bronhoscopie), sensibilitatea scade. Testele suplimentare care pot crește randamentul diagnosticării includ colorația Gram, numărarea diferențială a celulelor, colorarea microorganismelor intracelulare și detectarea nivelurilor crescute de proteine locale, ca răspuns la infecții.

Câteva studii au comparat grupuri de pacienți gestionați prin diferite metode cantitative de cultură. În timp ce aceste studii au oferit argumente referitoare la problemele de sensibilitate și specificitate relative, rezultatele nu au fost semnificativ diferite pentru diferitele grupe de pacienți. Ghidurile IDSA/ATS sugerează că toate aceste metode sunt adecvate și că alegerea se face în funcție de disponibilitatea și expertiza locală.

„Călcâiul lui Ahile" al abordării cantitative îl reprezintă efectul tratamentului cu antibiotice. În cazul microorganismelor sensibile, o singură doză de antibiotic poate reduce numărul coloniilor sub pragul de diagnosticare. Schimbările recente ale terapiei cu antibiotice sunt cele mai relevante. După trei zile, caracteristicile de funcționare ale testelor sunt aproape aceleași ca și în cazul în care nu s-a administrat niciun tratament cu antibiotice. Pe de altă parte, numărul coloniilor peste pragul de diagnostic din timpul tratamentului cu antibiotice sugerează că antibioticele actuale sunt ineficiente. Dacă prelevarea de probe este întârziată, chiar și răspunsul normal al gazdei poate fi suficient pentru a reduce numărul culturilor cantitative sub pragul de diagnosticare. Pe scurt, experiența în tehnici de cultură cantitativă este decisivă, în condițiile în care o probă este obținută imediat ce pneumonia este suspectată și înainte ca terapia cu antibiotice să fie inițiată sau modificată.

În cadrul unui studiu, comparând abordarea cantitativă cu cea clinică, folosirea culturilor cantitative bronhoscopice a determinat utilizarea unei doze reduse semnificativ de antibiotic, la 14 zile de la intrarea în studiu, și rate mai mici de mortalitate și de mortalitate ajustată, în funcție de severitate, la 28 de zile. În plus, la pacienții randomizați pentru strategia culturii cantitative, au fost depistate mai multe surse alternative de infecție. Un aspect critic al acestui studiu a fost reprezentat de faptul că tratamentul cu antibiotice a fost inițiat numai la pacienții ale căror probe respiratorii colorate Gram au fost pozitive sau care au prezentat semne de instabilitate hemodinamică. Mai puțin de jumătate dintre pacienții din cadrul grupului cu bronhoscopie au fost tratați pentru pneumonie și doar o treime dintre microorganisme au fost cultivate. În cazul altor studii, care nu au demonstrat un efect benefic similar, rezultatele culturilor cantitative și alte teste nu sunt strâns legate de tratamentul cu antibiotice.

Abordarea clinică

Lipsa specificității unui diagnostic clinic al VAP a generat eforturi în vederea îmbunătățirii criteriilor de diagnosticare. Scorul clinic al infecției pulmonare (CPIS – Clinical Pulmonary Infection Score) a fost dezvoltat prin ponderarea diverselor criterii clinice utilizate în mod obișnuit pentru diagnosticarea VAP **(tabelul 18-7)**. Utilizarea CPIS permite selectarea pacienților cu risc scăzut, care necesită doar terapie cu antibiotice pe termen scurt sau nu necesită tratament. Mai mult, studiile au demonstrat că absența bacteriilor în probele de aspirație endotraheală colorate Gram face ca pneumonia să devină o cauză puțin probabilă a febrei sau a infiltrațiilor pulmonare. Aceste constatări, alături de conștientizarea sporită a diagnosticului alternativ posibil la pacienții cu suspiciune de VAP, pot preveni tratamentul inadecvat al acestei boli. Mai mult decât atât, datele arată că absența unui patogen MDR în culturile traheale aspirate, în condițiile în care terapia empirică cu antibiotice este redusă, elimină necesitatea acoperirii MDR. Deoarece cele mai probabile explicații privind beneficiul mortalității, ca urmare a utilizării culturilor cantitative bronhoscopice, sunt scăderea presiunii selecției antibioticelor (care reduce riscul infecției ulterioare cu agenți patogeni MDR) și identificarea surselor alternative de infecție, abordarea clinică care include astfel de principii poate avea rezultate similare.

TABELUL 18-7

SCORUL CLINIC AL INFECȚIEI PULMONARE (CPIS)

CRITERII	SCOR
Febră (°C)	
≥ 38,5, dar ≤ 38,9	1
> 39 sau < 36	2
Leucocitoză	
< 4.000 sau > 11.000/μL	1
Benzi > 50%	1 (suplimentar)
Oxigenare (mmHg)	
Pa_{O2}/FI_{O2} < 250 și fără	2
Radiografia toracică	
Infiltrat localizat	2
Infiltrate neuniforme sau difuze	1
Progresia infiltratului (fără SDRA sau ICC)	2
Aspirat traheal	
Creștere moderată sau accentuată	1
Aceeași morfologie pe colorația Gram	1 (suplimentar)
Scor maxim[a]	12

[a] La momentul diagnosticului inițial, progresia infiltratului nu este cunoscută și rezultatele culturilor din aspiratele traheale sunt deseori indisponibile; astfel, scorul maximal este inițial 8-10.
Abrevieri: SDRA sindromul de detresă respiratorie acută; ICC, insuficiența cardiacă congestivă.

TRATAMENT **Pneumonia asociată ventilării mecanice**

Multe studii au demonstrat rate mai mari ale mortalității cu terapie cu antibiotice improprie decât cu terapie empirică adecvată. Cheia administrării adecvate a antibioticelor în managementul VAP constă în aprecierea modelelor de rezistență a celor mai probabili agenți patogeni în cazul oricărui pacient.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE Dacă nu ar exista riscul infectării cu agenți patogeni MDR (tabelul 18-1), VAP ar putea fi tratată cu aceleași antibiotice utilizate în CAP severă. Cu toate acestea, presiunea selecției antibioticelor conduce la implicarea frecventă a agenților patogeni MDR, fie prin selecție, fie pentru izolatele rezistente la medicamente ale agenților patogeni comuni (MRSA și Enterobacteriaceae pozitive cu spectru extins pentru β-lactamază) sau pentru agenții patogeni rezistenți intrinsec (*P. aeruginosa* și *Acinetobacter* spp.). Utilizarea frecventă a medicamentelor β-lactamice, în special a cefalosporinelor, pare a fi principalul factor de risc pentru infecția cu MRSA și cu tulpinile pozitive cu spectru extins la beta-lactamază.

P. aeruginosa a demonstrat capacitatea de a dezvolta rezistență la toate antibioticele utilizate în mod obișnuit. Din păcate, chiar dacă inițial sunt sensibile, izolatele de *P. aeruginosa* au arătat, de asemenea, o tendință de a dezvolta rezistență în timpul tratamentului. Cauza poate fi generată prin depresia genelor de rezistență sau prin selecția clonelor rezistente din inoculul bacterian vast asociat cu majoritatea pneumoniilor. Speciile de *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia* sunt în mod intrinsec rezistente la multe dintre tratamentele empirice cu antibiotice utilizate (vezi mai jos). VAP provocată de acești agenți patogeni apare în timpul tratamentului altor infecții și, la diagnosticarea inițială, rezistența este întotdeauna evidentă.

TRATAMENTUL EMPIRIC Opțiunile recomandate pentru terapia empirică sunt prezentate în **tabelul 18-8**. Tratamentul trebuie început după ce au fost obținute probele pentru diagnosticare. Factorul major în selectarea agenților este prezența factorilor de risc pentru agenții patogeni MDR. Trierea dintre diversele opțiuni enumerate se realizează în funcție de modelele locale de rezistență și de expunerea anterioară a pacientului la antibiotice.

Majoritatea pacienților *fără* factori de risc pentru infecția cu MDR pot fi tratați cu un singur agent. Diferența majoră față de CAP este incidența semnificativ mai scăzută a agenților patogeni atipici în VAP; excepția

TABELUL 18-8

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC AL PNEUMONIEI ASOCIATE ÎNGRIJIRILOR MEDICALE

Pacienții fără factori de risc pentru patogenii MDR
Ceftriaxonă (2 g IV la 24 de ore) ***sau***
Moxifloxacin (400 mg IV la 24 de ore), ciprofloxacină (400 mg IV la 8 de ore) sau levofloxacin (750 mg IV la 24 de ore) ***sau***
Ampicilină/sulbactam (3 g IV la 6 de ore) ***sau***
Ertapenem (1 g IV la 24 de ore)
Pacienții cu factori de risc pentru patogenii MDR
1. Un β-lactam: Ceftazidim (2 g IV la 8 ore)) sau cefepim (2 g IV la 8-12 ore) ***sau*** Piperacilină/tazobactam (4,5 g IV la 6 ore), imipenem (500 mg IV la 6 ore sau 1 g IV la 8 ore) sau meropen (1 g IV la 8 ore) ***plus***
2. Un al doilea agent activ împotriva patogenilor bacterieni gram-negativi: Gentamicină sau tobramicină (7 mg/kg IV la 24 ore) sau amikacină (20 mg/kg IV la 24 ore) ***sau*** Ciprofloxacină (400 mg IV la 8 ore) ***sau*** levofloxacin (750 mg IV la 24 ore) ***plus***
3. Un agent activ împotriva patogenilor bacterieni gram-pozitivi: Linezolid (600 mg IV la 12 ore) ***sau*** Vancomicină (15 mg/kg, până la 1 g IV, la 12 ore)

Abrevieri: MDR, rezistență multiplă la medicamente.

o reprezintă *Legionella*, care poate fi un agent patogen nosocomial, în special în avariile tratării apei potabile în spital.

Recomandarea standard pentru pacienții *cu* factori de risc pentru infecția cu MDR este de utilizare a trei antibiotice: două direcționate asupra *P. aeruginosa* și unul asupra MRSA. Alegerea unui agent β-lactamic asigură cea mai mare variabilitate de acoperire; cu toate acestea, utilizarea unui agent cu spectru larg – un carbapenem, chiar și într-o combinație de antibiotice – reprezintă, în continuare, terapia inițială inadecvată în 10-15% din cazuri.

TRATAMENTUL SPECIFIC Odată ce diagnosticul etiologic este efectuat, terapia empirică cu spectru larg poate fi modificată pentru a acționa în mod specific asupra patogenului identificat. Pentru pacienții cu factori de risc pentru MDR, tratamentele cu antibiotice pot fi reduse la un singur agent, în peste jumătate dintre cazuri, și la o combinație de două medicamente, în mai mult de un sfert dintre cazuri. Doar o mică parte dintre situații necesită o cură completă cu trei medicamente. Cultura negativă a unui aspirat traheal sau creșterea sub pragul culturilor cantitative, în special dacă proba a fost obținută înainte de orice schimbare a antibioticelor, sugerează necesitatea întreruperii acestora. Identificarea altor localizări de infecție, confirmată sau suspectată, poate necesita terapie antibiotică continuă, dar spectrul agenților patogeni (și selecția corespunzătoare a antibioticelor) poate fi diferit de cel al VAP. Dacă CPIS scade în primele trei zile, antibioticele trebuie oprite după opt zile. O cură terapeutică de opt zile este la fel de eficientă ca și un tratament de două săptămâni și este asociată cu apariția mai puțin frecventă a tulpinilor rezistente la antibiotice.

Controversa majoră privind terapia specifică a VAP interesează din punctul de vedere al necesității combinării continue a tratamentului infecției cu *Pseudomonas*. Studiile controlate randomizate nu au demonstrat vreun beneficiu al terapiei combinate dintre un beta-lactam și un aminoglicozid și nici nu prezintă analize de subgrup în cadrul altor studii care au depistat un beneficiu al supraviețuirii cu un astfel de regim. Ratele inacceptabil de mari ale eșecului clinic și ale decesului pentru VAP provocate de *P. aeruginosa*, în ciuda terapiei asociate (vezi „Eșecul ameliorării", mai târziu), indică faptul că sunt necesare scheme mai performante – incluzând, probabil, antibiotice aerosolizate.

Atunci când este tratată cu doze standard de vancomicină, VAP cauzată de MRSA este asociată cu o rată a eșecului clinic de 40%. O soluție propusă este utilizarea unui tratament individualizat cu doză mare, deși, prin aplicarea acestei strategii, riscul toxicității renale este mai crescut. În plus, CMI a vancomicinei a crescut și, atunci când CMI se află în intervalul superior al sensibilității (respectiv, 1,5-2 µg/mL), se înregistrează un procent ridicat de eșecuri clinice. Linezolidul pare să fie mai eficient ca doza standard de vancomicină și poate fi agentul preferat pentru pacienții cu insuficiență renală și în cazul celor infectați cu izolate ale MRSA cu CMI ridicată.

EȘECUL AMELIORĂRII Eșecul tratamentului nu este neobișnuit în VAP, în special în cazurile determinate de agenții patogeni MDR. În plus față de rata de eșec de 40% a infecției cu MRSA tratată cu vancomicină, VAP cauzată de *Pseudomonas* are o rată a insuccesului de 50%, indiferent de schema de tratament. Cauzele eșecului clinic variază în funcție de agentul patogen și de antibiotic(e). De obicei, terapia inadecvată poate fi redusă la minimum prin utilizarea regimului terapeutic recomandat cu trei medicamente (tabelul 18-8). Cu toate acestea, apariția rezistenței β-lactamice în cursul terapiei constituie o problemă importantă, în special în cazul infecțiilor cu *Pseudomonas* și cu speciile de *Enterobacter*. VAP recurent, cauzat de același agent patogen, este posibil deoarece biofilmul de pe tuburile endotraheale permite reintroducerea microorganismului. Cu toate acestea, studiile privind VAP cauzate de *Pseudomonas* evidențiază că aproximativ o jumătate dintre cazurile recurente sunt cauzate de o nouă tulpină. Nivelurile locale necorespunzătoare de vancomicină sunt cauza probabilă a eșecului tratamentului în VAP determinat de MRSA.

Eșecul tratamentului este foarte dificil de diagnosticat. În diagnosticul diferențial al insuccesului tratamentului, trebuie luate în considerare pneumonia cauzată de o superinfecție nouă, prezența infecției extrapulmonare și toxicitatea medicamentului. Valorile seriale ale CPIS par să urmărească cu acuratețe răspunsul clinic, în timp ce repetarea culturilor cantitative pot clarifica răspunsul microbiologic. O valoare persistent crescută a CPIS sau în creștere, în ziua a treia de tratament, poate indica nereușita. Componenta cea mai sensibilă a CPIS este îmbunătățirea oxigenării.

COMPLICAȚII În afară de deces, complicația majoră a VAP o reprezintă prelungirea ventilației mecanice, cu o creștere corespunzătoare a duratei de ședere în unitățile de ATI și în spital. În cele mai multe studii, o săptămână suplimentară de ventilație mecanică pentru VAP este comună. Cheltuielile suplimentare ale acestei complicații justifică deseori eforturile costisitoare și agresive din etapa de prevenție.

În cazuri rare, unele tipuri de pneumonie necrotizantă (de exemplu, cauzată de *P. aeruginosa*) determină hemoragie pulmonară semnificativă. Mai frecvent, infecțiile necrotizante au ca rezultat instalarea complicațiilor pe termen lung ale bronșiectaziei și ale cicatrizărilor parenchimatoase, care conduc la pneumonii recurente. Complicațiile pe termen lung ale pneumoniei sunt subapreciate. În cazul unui pacient deja expus riscului nutrițional, pneumonia are ca rezultat o stare catabolică. Pierderea masei musculare și debilitarea generală în urma unui episod de VAP necesită adesea o reabilitare prelungită și, în cazul persoanelor în vârstă, duce de obicei la incapacitatea de a reveni la funcționalitate independentă și la nevoia de îngrijiri la domiciliu.

MONITORIZARE Îmbunătățirea clinică, dacă apare, este de obicei evidentă în 48-72 de ore de la inițierea tratamentului antimicrobian. Deoarece în pneumonia severă, în timpul tratamentului, adesea rezultatele radiografiei toracice se agravează, ele sunt mai puțin utile ca indicator al răspunsului clinic decât criteriile clinice. Pacienții grav bolnavi cu pneumonie, de obicei efectuează radiografie toracică de monitorizare zilnică, cel puțin până când sunt scoși de pe ventilația mecanică. Odată ce un pacient a fost extubat și este în stare stabilă, radiografiile de control pot să nu mai fie necesare câteva săptămâni.

Prognostic

VAP este asociată cu mortalitate semnificativă. Au fost raportate rate brute ale mortalității de 50-70%, dar problema reală o reprezintă mortalitatea atribuită. Mulți pacienți cu VAP prezintă boli subiacente, în măsură să conducă la deces, chiar dacă VAP nu se instalează. Într-un studiu efectuat asupra unui grup corespunzător, mortalitatea atribuită a depășit 25%. Pacienții care dezvoltă VAP sunt cel puțin de două ori mai susceptibili de a deceda decât cei care nu prezintă această afecțiune. Unele dintre variabilele ratelor de mortalitate ale VAP sunt în mod clar legate de tipul pacientului și de unitatea de ATI studiată. VAP pacienților cu traumatisme nu este asociată cu rate ale mortalității atribuite, probabil ca urmare a faptului că numeroși pacienți au fost sănătoși anterior producerii leziunilor. Cu toate acestea, agentul patogen cauzal joacă, de asemenea, un rol major. În general, patogenii MDR sunt asociați cu o mortalitate atribuită semnificativ mai mare ca agenții patogeni non-MDR. Pneumonia cauzată de unele microorganisme (de exemplu, *S. maltophilia*) este pur și simplu un marker pentru un pacient al cărui sistem imunitar este atât de compromis încât decesul este aproape inevitabil.

Profilaxie

(Tabelul 18-6) Ca urmare a semnificației prezenței tubului endotraheal ca factor de risc pentru VAP, cea mai importantă acțiune profilactică este de a evita intubația endotraheală sau cel puțin de a minimiza durata menținerii acestuia. Utilizarea cu succes a ventilației neinvazive, prin intermediul unei măști nazale sau faciale, anulează multe dintre problemele asociate tuburilor endotraheale. Strategiile care reduc durata ventilației, prin menținerea zilnică a protocoalelor de sedare și prin aplicarea regulilor de excludere treptată a ventilației mecanice, au fost, de asemenea, foarte eficiente în prevenirea VAP.

Din păcate, în ceea ce privește riscurile, uneori este necesară aplicarea unor soluții de compromis. Încercările agresive de detubare precoce pot duce la necesitatea reintubării(lor) și accentuarea pericolului de aspirație, factori care determină riscul instalării VAP. Sedarea profundă continuă crește riscul, dar autodetubarea, ca urmare a unei sedări superficiale, reprezintă, de asemenea, un element de risc. De asemenea, se fac compromisuri și din punct de vedere al tratamentului cu antibiotice. În cazul pacienților în comă și care necesită intubare, profilaxia de scurtă durată cu antibiotice poate reduce riscul producerii VAP, iar datele sugerează că administrarea antibioticelor reduce, în general, ratele VAP. Cu toate acestea, beneficiul principal pare a fi o scădere a incidenței VAP cu debut precoce, care este de obicei cauzată de microorganismele non-MDR, mai puțin patogene. Pe de altă parte, curele prelungite de antibiotice cresc în mod constant riscul de VAP cauzate de patogenii MDR cu potențial mai ridicat de deces. În ciuda virulenței sale și a mortalității asociate, VAP cauzată de *Pseudomonas* este rară la pacienții care nu au primit recent antibiotice.

Minimizarea cantității microaspirației pe lângă manșeta tubului endotraheal este, de asemenea, o strategie de evitare a VAP. Simpla ridicare a capului patului (cel puțin la 30° peste orizontală, dar preferabil la 45°) scade ratele instalării VAP. Tuburile endotraheale special modificate, care permit îndepărtarea secrețiilor acumulate deasupra manșetei, pot preveni VAP. Raportul risc-beneficiu, ca urmare a transportării pacientul în afara secției de ATI pentru efectuarea testelor diagnostice sau a procedurilor, ar trebui să fie evaluat cu atenție, deoarece ratele VAP sunt crescute în rândul pacienților deplasați.

Accentul pus pe evitarea agenților care cresc pH-ul gastric și decontaminarea orofaringiană a fost diminuat de rezultatele echivoce și contradictorii ale mai multor studii clinice recente. Rolul în patogeneza VAP, jucat de creșterea exagerată a componentelor bacteriene ale florei intestinale în stomac, a fost de asemenea minimalizat. MRSA și *P. aeruginosa* și speciile de *Acinetobacter* care nu produc fermentație nu sunt, în mod normal, componente ale florei intestinale, dar colonizează în primul rând nasul și, respectiv, pielea. Prin urmare, un accent pe controlul creșterii excesive a florei intestinale poate fi relevant numai în anumite populații, precum pacienții cu transplant hepatic și cei care au suferit alte proceduri intraabdominale majore sau care au obstrucție intestinală.

În cazul focarelor de VAP cauzate de agenți patogeni specifici, ar trebui investigată posibilitatea unei perturbări a măsurilor de control al infecțiilor (în special contaminarea echipamentelor reutilizabile). Chiar și ratele mari ale agenților patogeni, care sunt deja obișnuiți în anumite unități de terapie intensivă, pot fi un rezultat al infecției încrucișate. Educația și reiterarea necesității spălării consecvente a mâinilor și a altor practici de control al infecțiilor pot reduce acest risc.

PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ

Deși în mod semnificativ mai puțin bine studiată decât VAP, HAP la pacienții neintubați – atât în ATI, cât și în afara acesteia – este similară cu VAP. Principalele diferențe se referă la frecvența mai mare a agenților patogeni non-MDR și, în cazul pacienților neintubați, la o mai bună imunitate a gazdei. Frecvența mai scăzută a agenților patogeni MDR permite monoterapia într-o proporție mai mare de cazuri de HAP decât de VAP.

Singurii agenți patogeni care pot fi mai frecvenți în populația non-VAP sunt anaerobii. Riscul mai mare al macroaspirației în rândul pacienților neintubați și presiunile mai scăzute ale oxigenului din tractul respirator inferior al acestor pacienți măresc probabilitatea unui rol atribuit patogenilor anaerobi. În timp ce sunt mai frecvenți la pacienții cu HAP, de obicei, anaerobii contribuie la etiologia pneumoniilor polimicrobiene, cu excepția pacienților cu un volum mare aspirat sau a celor depistați cu obstrucție intestinală/ileus. Ca și în managementul CAP, probabil, nu este indicată o terapie specifică care să vizeze anaerobii (cu excepția cazului în care aspirația masivă reprezintă o problemă), deoarece un număr mare dintre antibioticele recomandate sunt active împotriva anaerobilor.

În cazul pacienților neintubați, diagnosticarea este chiar mai dificilă pentru HAP, comparativ cu VAP. Probele adecvate pentru obținerea de culturi, prelevate din tractul respirator inferior, sunt considerabil mai dificil de recoltat de la pacienții neintubați. Multe dintre bolile subiacente ale unui pacient cu HAP sunt, de asemenea, asociate cu incapacitatea de a tuși în mod adecvat. Deoarece hemoculturile sunt rareori pozitive (< 15% din cazuri), majoritatea pacienților cu HAP nu prezintă date referitoare la culturi care să poată justifica modificarea antibioticelor. Prin urmare, restrângerea terapiei este mai puțin probabilă la pacienții cu factori de risc pentru agenții patogeni MDR. În ciuda acestor dificultăți, mecanismele de apărare mai eficiente ale subiecților care nu sunt internați în secțiile de ATI au ca rezultat rate mai scăzute ale mortalității decât cele înregistrate în cazul VAP. În plus, riscul eșecului terapeutic al antibioticelor este mai scăzut în HAP.

CAPITOLUL 19
BRONȘIECTAZIA ȘI ABCESUL PULMONAR

Rebecca M. Baron ■ John G. Bartlett

BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia se referă la dilatarea ireversibilă a căilor respiratorii, care implică plămânul într-o manieră focală sau difuză, și care, în mod clasic, a fost clasificată în cilindrică sau tubulară (forma cea mai frecventă), varicoasă sau chistică.

ETIOLOGIE

Bronșiectazia se poate instala din cauze infecțioase sau neinfecțioase (**tabelul 19-1**). Indiciile care stau la baza etiologiei sunt adesea furnizate de modelul implicării pulmonare. *Bronșiectazia focală* se referă la modificările bronșiectatice dintr-o zonă localizată a plămânului și poate fi consecința obstrucției căilor respiratorii – extrinsecă (de exemplu, ca urmare a comprimării determinate de o limfadenopatie adiacentă sau o masă tumorală parenchimală) sau intrinsecă (de exemplu, din cauza unei tumori a căilor respiratorii, a unui corp străin aspirat, a unei căi respiratorii cicatrizate/stenotice sau a unei atrezii bronșice, rezultate prin subdezvoltarea congenitală a căilor respiratorii). *Bronșiectazia difuză* se caracterizează prin modificări bronșiectazice extinse la nivelul întregului plămân și apare adesea ca urmare a unui proces patologic sistemic sau infecțios.

Implicarea mai pronunțată a ariilor pulmonare superioare este mai frecventă în fibroza chistică (FC) și este observată și în fibroza postiradiere, corespunzând cu regiunea pulmonară cuprinsă de câmpul de iradiere. Bronșiectazia cu implicarea predominantă a ariilor pulmonare inferioare are, de obicei, ca sursă aspirația cronică recurentă (de exemplu, determinată de tulburările de motilitate esofagiană, precum cele din sclerodermie), boala pulmonară cu fibrozare în stadiul terminal (de exemplu, retracțiile bronșiectazice din fibroza pulmonară idiopatică) sau imunodeficiența recurentă asociată infecțiilor (de exemplu, hipogamaglobulinemia). Bronșiectazia rezultată ca urmare a infecției cu micobacterii netuberculoase [NTM – nontuberculous mycobacteria; cel mai frecvent, *complexul intracelular Mycobacterium avium* (MAC – *Mycobacterium avium-intracellulare* complex)] afectează adesea, în mod preferențial, ariile mediane. Cauzele congenitale ale bronșiectaziei, cu implicarea predominantă a ariilor pulmonare mediane includ sindromul cililor

TABELUL 19-1

PRINCIPALII FACTORI ETIOLOGICI AI BRONȘIECTAZIEI ȘI EXAMENE DIAGNOSTICE PROPUSE

MODELUL INFILTRĂRII PLĂMÂNILOR CU BRONȘIECTAZII	CATEGORII ETIOLOGICE (CU EXEMPLE SPECIFICE)	EXAMENE DIAGNOSTICE
Focal	Obstrucție (de exemplu, ca urmare a obiectelor străine aspirate, a prezenței maselor tumorale)	Imagistică toracică (radiografie toracică și/sau CT toracic); bronhoscopie
Difuz	Infecție (de exemplu, bacteriană, micobacterii netuberculoase)	Colorație Gram/cultură; colorații/culturi pentru bacilii acido-alcoolo-rezistenți și fungi. Dacă nu este identificat agentul patogen, este luată în calcul bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar (BAL – bronchoalveolar lavage)
	Imunodeficiență (precum hipogamaglobulinemia, infecția cu HIV, bronșiolita obliterantă secundară transplantului pulmonar)	Hemogramă completă cu diferențiere; determinarea imunoglobulinelor; testare HIV
	Cauze genetice (de exemplu, fibroza chistică, sindromul Kartagener, deficitul de α_1-antitripsină)	Determinarea nivelului clorurilor din transpirație (pentru fibroza chistică), a nivelului de α_1-antitripsină; periaj/biopsie nazală sau a tractului respirator (pentru sindromul cililor dischinetici/imobili); testare genetică
	Cauze autoimune sau reumatologice (precum artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, boli inflamatoare intestinale); boli mediate imunologic (de exemplu, aspergiloza bronhopulmonară alergică)	Examen clinic cu examinarea atentă a articulațiilor, testare serologică (de exemplu, pentru factorul reumatoid). Este luat în calcul examenul diagnostic al aspergilozei pulmonare alergice, îndeosebi în cazul pacienților cu astm refractar[a]
	Aspirație recurentă	Testarea funcției deglutiției și a forței neuromusculare generale
	Diverse (precum sindromul unghiilor galbene; retracții bronșiectazice ca urmare a fibrozei postiradiere sau a fibrozei pulmonare idiopatice)	Orientate în funcție de condiția clinică
	Idiopatică	Excluderea altor cauze

[a] Test pentru reactivitatea cutanată la *Aspergillus*; determinarea precipitatelor serice față de *Aspergillus*; nivelurile serice ale IgE, eozinofilele serice etc.

dischinetici/imobili. În cele din urmă, implicarea predominantă a căilor aeriene centrale este raportată în asociere cu aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA – allergic bronchopulmonary aspergillosis), în care o reacție imunomediată față de *Aspergillus* afectează peretele bronșic. Cauzele congenitale ale bronșiectaziei predominante a căilor respiratorii centrale rezultă ca urmare a deficienței de cartilaj, ceea ce include traheobronhomegalia (sindromul Mounier-Kuhn) și sindromul Williams-Campbell.

În multe situații nu este determinată etiologia bronșiectaziei. În serii de cazuri, până la 25-50% dintre pacienții menționați cu bronșiectazie prezintă forma idiopatică de boală.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia bronșiectaziei variază foarte mult în funcție de etiologia acesteia. De exemplu, pacienții născuți cu FC dezvoltă adesea bronșiectazie clinic semnificativă în faza de adolescență târzie sau de maturitate precoce, deși, similar, prezentările atipice ale FC sunt posibile și la adulții de 30-40 de ani. În contrast, bronșiectaziile rezultate ca urmare a infecției MAC (Mycobacterium avium complex) afectează în mod clasic femeile nefumătoare, cu vârsta peste 50 de ani. În general, incidența bronșiectaziei crește odată cu vârsta. Bronșiectazia este mai frecventă la femei ca la bărbați.



În zonele unde prevalează tuberculoza, bronșiectazia apare mai frecvent ca o sechelă a infecției granulomatoase. Bronșiectazia focală poate apărea ca urmare a compresiunii extrinseci a căilor aeriene de ganglionii limfatici granulomatoși măriți și/sau prin dezvoltarea obstrucției intrinseci, din cauza eroziunii unui ganglion limfatic calcificat prin peretele căii respiratorii (de exemplu, broncholitiază). În special în cazul tuberculozei reactivate, distrucția parenchimală determinată de infecție poate genera zone de bronșiectazie mai difuză. În afară de cazurile asociate tuberculozei, o incidență crescută a bronșiectaziei non-CF, cu un mecanism subiacent neclar, a fost raportată ca o problemă importantă în țările în curs de dezvoltare. S-a sugerat că incidența ridicată a malnutriției în anumite zone poate predispune la disfuncție imunitară și la dezvoltarea bronșiectaziei.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

Mecanismul bronșiectaziei infecțioase cel mai frecvent menționat este „ipoteza ciclului vicios“, în care susceptibilitatea la infecție și clearance-ul mucociliar deficitar conduc la colonizarea microbiană a arborelui bronșic. Unele

microorganisme, precum *Pseudomonas aeruginosa*, prezintă o tendință particulară de a coloniza căile aeriene afectate și de a evita mecanismele de apărare ale gazdei. Deteriorarea clearance-ului mucociliar poate apărea ca o consecință a afecțiunilor moștenite, precum FC sau sindromul cililor dischinetici, și s-a sugerat că o singură infecție severă (de exemplu, pneumonia cauzată de *Bordetella Pertussis* sau *Mycoplasma pneumoniae*) poate duce la deteriorarea semnificativă a căilor respiratorii și la un clearance scăzut al secreției. Prezența microbilor stimulează inflamația cronică continuă, cu afectarea ulterioară a peretelui căilor respiratorii, deteriorarea continuă a secreției și a clearance-ului microbian și propagarea continuă a ciclului infecțios/inflamator. Mai mult, s-a sugerat că mediatorii eliberați direct de bacterii pot interfera cu clearance-ul mucociliar.

Studiile clasice din anii 1950 privind patologia bronșiectaziei au demonstrat inflamația semnificativă a peretelui căilor aeriene mici și distrugerea peretelui căilor respiratorii mai mari, precum și dilatarea, cu pierderea elastinei, a mușchiului neted și a cartilajului. S-a sugerat faptul că celulele inflamatoare din căile respiratorii mici eliberează proteaze și alți mediatori, precum speciile reactive de oxigen și citokinele proinflamatoare, care afectează pereții căilor respiratorii mai mari. În plus, procesul inflamator în derulare din căile respiratorii mici determină obstrucția fluxului de aer. Se crede că antiproteazele, precum α_1-antitripsina, joacă un rol important în neutralizarea efectelor dăunătoare ale elastazei eliberate de neutrofile și în intensificarea uciderii bacteriene. În plus față de emfizem, bronșiectazia a fost observată la pacienții cu deficiență de α_1-antitripsină.

Mecanismele propuse pentru bronșiectazia neinfecțioasă includ reacțiile mediate imun, care distrug peretele bronșic (de exemplu, cele asociate cu afecțiunile sistemice autoimune, precum sindromul Sjögren și artrita reumatoidă). *Bronșiectazia de tracțiune* se referă la căile respiratorii dilatate, care rezultă prin distorsiunea parenchimală, ca urmare a fibrozei pulmonare (de exemplu, fibroza postiradiere sau fibroza pulmonară idiopatică).

MANIFESTĂRI CLINICE

Cea mai obișnuită prezentare clinică o reprezintă tusea productivă persistentă, cu o producție continuă de spută groasă, aderentă. La auscultația pulmonară, manifestările fizice includ adesea crepitații și wheezing; unii pacienți cu bronșiectazie prezintă hipocratism digital (cu aspect de „băț de toboșar"). Obstrucția ușoară până la moderată a fluxului de aer este adesea detectată la testele funcționale pulmonare și se suprapune peste cea observată în cadrul manifestărilor din alte afecțiuni, precum boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Exacerbările acute ale bronșiectaziei sunt, de obicei, caracterizate prin modificări ale caracterului producerii sputei, cu o creștere a volumului și a purulenței. Cu toate acestea, este posibil ca semnele și simptomele tipice ale infecției pulmonare, precum febra și instalarea de noi infiltrate, să nu fie prezente.

DIAGNOSTIC

De obicei, diagnosticul se bazează pe manifestări, cu tuse cronică persistentă și producție de spută, însoțite de elemente radiografice constante. În timp ce radiografiile toracice au o sensibilitate redusă, prezența „liniilor de tramvai", care indică dilatarea căilor respiratorii, este în concordanță cu bronșiectazia. CT toracică este mai specifică în cazul bronșiectaziei și reprezintă opțiunea imagistică pentru confirmarea diagnosticului. Rezultatele CT includ dilatarea căilor respiratorii (detectate ca „linii de tramvai" paralele sau sub formă de „inel cu pecete" – o secțiune transversală a căilor respiratorii cu un diametru de cel puțin 1,5 ori mai mare decât cel al vasului adiacent), lipsa conicizării bronșice (incluzând prezența structurilor tubulare la 1 cm de suprafața pleurală), îngroșarea peretelui bronșic din căile respiratorii dilatate, secrețiile îngroșate (respectiv, cu aspect tipic de „copac înmugurit") sau chisturi care provin din peretele bronșic (accentuate în special în bronșiectazia chistică; fig. 19-1).

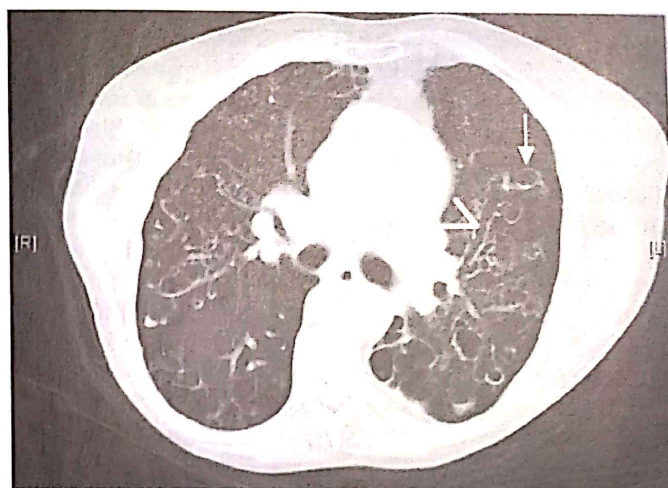


FIGURA 19-1
Imagine toracică CT reprezentativă pentru bronșiectazia severă. Această CT evidențiază numeroase căi respiratorii sever dilatate, vizualizate atât longitudinal (vârful de săgeată), cât și în secțiune transversală (săgeata).

ABORDAREA PACIENTULUI — Bronșiectazie

Evaluarea unui pacient cu bronșiectazie implică clarificarea istoricului clinic, a imagisticii toracice și o examinare diagnostică pentru a determina etiologia de bază. Evaluarea bronșiectazei focale necesită aproape întotdeauna efectuarea bronhoscopiei, pentru a exclude obstrucția căilor respiratorii de către o masă subiacentă sau un corp străin. Examinarea bronșiectaziei difuze include analiza etiologiilor majore (tabelul 19-1). Testarea funcțională pulmonară este o componentă importantă a evaluării funcționale a pacientului.

TRATAMENT — Bronșiectazie

Tratamentul bronșiectaziei infecțioase este îndreptat asupra controlului infecției active și asupra ameliorării clearance-ului secreției și a igienei bronșice, astfel încât să fie diminuată încărcarea microbiană a căilor respiratorii și să fie redus la minimum riscul infecțiilor repetate.

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC Antibioticele care vizează agenții patogeni cauzali sau prezumtivi (cu *Haemophilus influenzae* și *P. aeruginosa* izolați frecvent) trebuie administrate în exacerbările acute, de obicei, cel puțin 7-10 zile. Deciziile referitoare la tratamentul infecției cu NTM (Nontuberculous Mycobacteria) pot fi dificile, având în vedere că aceste microorganisme pot fi colonizatoare, dar și agenți patogeni și, frecvent, tratamentul prelungit nu este bine tolerat. Ghidurile consensuale au recomandat ca principiile de bază pentru diagnosticarea unei infecții clinice adevărate cu NTM să fie luate în considerare la pacienții cu simptome și cu elemente radiografice pulmonare de afectare pulmonară, care au cel puțin două probe de spută pozitive pe culturi; cel puțin o probă de lichid de lavaj bronhoalveolar (BAL) pozitivă pe cultură; o probă bioptică care să prezinte caracteristicile histopatologice ale infecției cu NTM (precum granulomul sau un test pozitiv de colorare pentru bacilii acido-alcoolo- rezistenți), împreună cu o cultură pozitivă de spută; sau o probă de lichid pleural (sau o probă dintr-o altă locație extrapulmonară sterilă) pozitivă pe cultură. Tulpinile MAC sunt cei mai frecvenți agenți patogeni NTM și tratamentul recomandat pentru pacienții HIV-negativi include un macrolid, combinat cu rifampicină și etambutol. De asemenea, instrucțiunile consensuale recomandă testarea susceptibilității la macrolide pentru izolatele MAC semnificative clinic.

IGIENA BRONȘICĂ Numeroasele abordări utilizate pentru a îmbunătăți clearance-ul secreției în bronșiectazie includ hidratarea și administrarea de mucolitice, aerosolizarea bronhodilatatoarelor și a agenților hiperosmolari (de exemplu, soluția salină hipertonică) și fizioterapia toracică (de exemplu, drenajul postural, percuția mecanică tradițională toracică prin tapotaj sau utilizarea unor dispozitive cum ar fi o valvă flutter cu presiune expiratorie oscilantă pozitivă sau o vestă pentru compresii toracice cu frecvență crescută). Agentul mucolitic de tip dornază (DNaza) este recomandat în mod obișnuit în bronșiectazia asociată FC, dar nu și în cazul bronșiectaziei non-FC, având în vedere preocupările legate de lipsa eficacității și a posibilelor efecte negative în rândul acestui grup populațional.

TERAPIA ANTIINFLAMATOARE S-a sugerat că monitorizarea răspunsului inflamator poate fi benefică în bronșiectazie și studiile la scară relativ redusă au evidențiat atenuarea dispneei, nevoia scăzută de beta-agoniști inhalatori și reducerea producției de spută cu ajutorul glucocorticoizilor inhalatori. Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe semnificative ale funcției pulmonare și referitor la ratele de exacerbare a bronșiectaziei. În cazul bronșiectaziei infecțioase, în urma utilizării terapiei antiinflamatoare, trebuie să se țină cont în mod special de riscurile imunosupresiei și de posibilitatea supresiei suprarenalei. Cu toate acestea, administrarea de glucocorticoizi orali/sistemici poate fi importantă în tratarea bronșiectaziilor cauzate de anumite etiologii, precum ABPA (aspergiloza alergică bronhopulmonară) sau bronșiectazia neinfectată, în prezența unor condiții de bază, în special în situația în care este considerată activă o afecțiune autoimună (de exemplu, artrita reumatoidă sau sindromul Sjögren). De asemenea, pacienții cu ABPA pot beneficia de un tratament prelungit cu agentul oral antifungic itraconazol.

AZURILE REFRACTARE În cazuri speciale, poate fi luată în considerare intervenția chirurgicală, cu rezecția unei zone focale de supurație. În cazurile avansate, poate fi evaluată posibilitatea transplantului pulmonar.

COMPLICAȚII

În cazurile mai severe de bronșiectazie infecțioasă, infecțiile recurente și curele repetate cu antibiotice pot determina rezistență microbiană la antibiotice. În anumite cazuri, pentru a trata microorganismele rezistente, sunt necesare combinații de antibiotice care au propriile profiluri independente de toxicitate.

Infecțiile recurente pot determina leziuni ale vaselor mucoase superficiale, cu hemoragie și, în cazuri grave, cu hemoptizie care pune viața în pericol. De obicei, gestionarea hemoptiziei masive necesită intubație pentru a stabiliza pacientul, identificarea sursei de sângerare și protejarea plămânului neafectat. Controlul sângerării necesită adesea embolizarea arterei bronșice și, în cazurile grave, intervenție chirurgicală.

PROGNOSTIC

Efectele bronșiectaziei variază foarte mult în funcție de etiologia de bază și, de asemenea, pot fi influențate de frecvența exacerbărilor și (în cazurile infecțioase) de agenții patogeni specifici implicați. În cadrul unui studiu, scăderea funcției pulmonare la pacienții cu bronșiectazie non-FC a fost similară cu cea a pacienților cu BPOC, volumul expirator forțat într-o secundă (FEV1) scăzând cu 50-55 mL pe an, comparativ cu 20-30 mL pe an, pentru subiecții de control sănătoși.

PROFILAXIE

Inversarea unei stări subiacente de imunodeficiență (de exemplu, prin administrarea de gamaglobuline pacienților cu deficit de imunoglobulină) și vaccinarea pacienților cu afecțiuni respiratorii cronice (de exemplu, cu vaccinuri antigripal și antipneumococic) pot reduce riscul infecțiilor recurente. Pacienții fumători ar trebui să fie sfătuiți în sensul renunțării la fumat.

După soluționarea unei infecții acute, la pacienții cu recurențe (de exemplu, ≥ 3 episoade pe an), s-a propus utilizarea antibioticelor supresive, pentru a diminua la minimum încărcătura microbiană și pentru a reduce frecvența exacerbărilor, deși consensul este mai restrâns în ceea ce privește această abordare în cazul bronșiectaziei neasociate cu FC decât în cazul pacienților cu bronșiectazie asociată cu FC. Posibilele tratamente supresive includ (1) administrarea unui antibiotic pe cale orală (de exemplu, ciprofloxacină) zilnic, 1-2 săptămâni pe lună, (2) utilizarea unui program alternativ de antibiotice orale (pentru a minimiza riscul dezvoltării rezistenței la medicamente), (3) administrarea zilnică sau de trei ori pe săptămână a unui antibiotic macrolid (cu posibile acțiuni benefice legate de alte proprietăți decât cele antimicrobiene, cum ar fi efectele antiinflamatoare și reducerea

biofilmelor bacilare gram-negative), (4) inhalarea de antibiotice aerosolizate [de exemplu, soluție inhalatorie de tobramicină (TOBI)] de către pacienți selectați, într-un program alternativ (de exemplu, o cură de 30 de zile, cu întrerupere de 30 de zile) cu scopul de a reduce încărcătura microbiană, fără a se confrunta cu efectele secundare ale administrării sistemice de medicamente, și (5) administrarea intermitentă a antibioticelor IV (respectiv, „curățare") pentru pacienții cu bronșiectazie mai severă și/sau cu patogeni rezistenți.

În plus, îngrijirea continuă, constantă, referitor la igiena bronșică poate favoriza clearance-ul secreției și reduce încărcarea microbiană a căilor respiratorii.

ABCESUL PULMONAR

Termenul de „abces pulmonar" face trimitere la o infecție microbiană a plămânului care are ca rezultat necroza parenchimului pulmonar. Pneumonia necrotizantă sau cangrena pulmonară se referă la multiple abcese pulmonare de mici dimensiuni, în zone contigue ale plămânului, care rezultă, de obicei, ca urmare a unei infecții cu un caracter mai virulent.

CLASIFICARE

Abcesele pulmonare sunt clasificate cu ajutorul manifestărilor clinice și patologice, incluzând ritmul progresiei, prezența sau absența unei leziuni de bază asociate și patogenul microbian responsabil. Durata definește infecția ca fiind *acută* sau *cronică*, cu linia de demarcare, de obicei, la 4-6 săptămâni. Abcesele care apar în prezența leziunilor pulmonare subiacente, incluzând tumori sau boli sistemice (de exemplu, infecția cu HIV), sunt raportate ca *secundare*; cele care apar în absența leziunilor pulmonare subiacente sunt considerate *primare*. Termenul de *abces pulmonar nespecific* se referă la cazurile în care, din sputa expectorată, nu este identificat niciun posibil agent patogen; majoritatea acestor cazuri se presupune a fi cauzate de bacterii anaerobe. *Abcesul pulmonar putrid* este un termen utilizat în cazul abceselor pulmonare bacteriene anaerobe, care sunt caracterizate printr-o respirație distinctă, mirositoare, spută sau lichid de empiem.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic probabil, testarea adecvată a diagnosticului și tratamentul corespunzător sunt frecvent indicate de caracteristicile gazdei și de evoluția bolii. O varietate de agenți patogeni microbieni determină abcesul pulmonar **(tabelul 19-2)**. Se presupune că majoritatea abceselor pulmonare nespecifice sunt cauzate de bacterii anaerobe. Micobacteriile, în special *M. tuberculosis*, sunt o cauză foarte importantă a infecțiilor pulmonare și a formării abceselor. De asemenea, ciupercile și unii paraziți cauzează abces pulmonar. Un abces pulmonar acut, care se dezvoltă la un pacient tânăr, anterior sănătos, în special în asociere cu gripa, este posibil să implice *Staphylococcus aureus*; în general, acest agent patogen este vizualizat cu ușurință prin colorarea Gram și pe culturile din spută și tratamentul prezumtiv pentru *S. aureus* rezistent la meticilină este instituit urgent. La o gazdă imunocompromisă, agenții patogeni suspectați includ bacilii gram-negativi enterici – în special *Klebsiella pneumoniae* – dar și agenți care se găsesc aproape exclusiv la pacienții cu deficiență a imunității mediate celular, precum

TABELUL 19-2

AGENȚII PATOGENI MICROBIENI CARE DETERMINĂ INFECȚIE PULMONARĂ CAVITARĂ
Gazdă predispusă la aspirație
Bacterie anaerobă plus streptococ microaerofilic și/sau anaerob, specii de *Gemella*
Leziuni embolice (endovasculare); adeseori *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium necrophorum*[a]
Fungi endemici: *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* spp.
Micobacterii: *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. avium*
Gazdă imunocompromisă
M. tuberculosis, *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi*, *Legionella* spp., *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (în special *Klebsiella pneumoniae*), *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp.
Gazdă anterior sănătoasă
Bacterii: S. aureus[b], *S. milleri*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus* grup A; *Gemella*, *Legionella* și *Actinomyces* spp.
Paraziți: *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*

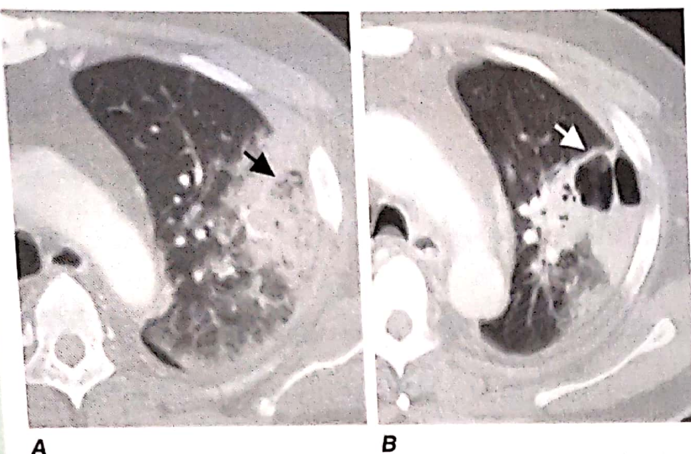
[a] Boala Lemierre.
[b] Frecvent la un pacient tânăr cu gripă.

Nocardia asteroides și *Rhodococcus equi*. Abcesul pulmonar dobândit în alte țări poate implica *Burkholderia pseudomallei* sau *Paragonimus westermani*.

Multiple leziuni pulmonare care nu sunt cauzate de microbi sunt asemănătoare cu abcesul pulmonar. Acestea includ leziunile infarctului pulmonar, bronșiectazia, carcinomul necrotizant, sechestrarea pulmonară, vasculitele (de exemplu, periarterita nodoasă, granulomatoza cu poliangeită, sindromul Goodpasture) și chisturile sau bulele cu colecții lichidiene. În unele cazuri, abcesele pulmonare multiple rezultă ca urmare a emboliilor septice, cel mai frecvent asociate cu endocardita valvulară tricuspidiană.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Imaginea clasică a abcesului pulmonar nespecific este asemănătoare unei infecții latente, care evoluează în câteva zile sau săptămâni, de obicei într-o gazdă care are o predispoziție la aspirație. O caracteristică comună o reprezintă infecția parodontală, cu pioree sau gingivită. Anaerobii și streptococii aerobi sau microaerofili, care colonizează căile respiratorii superioare, sunt implicați în aceste leziuni. Simptomele obișnuite sunt: oboseala, tusea, producerea sputei și febra. Frisoanele sunt mai puțin frecvente. Mulți pacienți prezintă manifestări specifice bolilor cronice, precum pierderea în greutate și anemia. Unii pacienți elimină spută cu miros putrid, care indică prezența anaerobilor; mirosul neplăcut este cauzat, probabil, de producerea de către microorganisme a acizilor grași cu catenă scurtă, cum ar fi acidul butiric sau succinic. Unii pacienți au pleurezie ca urmare a implicării pleurale, prin răspândirea contiguă sau printr-o fistulă bronho-pleurală. Pleurezia poate fi severă și poate fi simptomul care determină evaluarea medicală. Radiografiile secvențiale sau scanările CT ilustrează evoluția acestei leziuni de la pneumonită la cavitație, proces care, la animalele experimentale, necesită, în general, 7-14 zile **(fig. 19-2)**.



A B

FIGURA 19-2
CT toracic reprezentativ, care demonstrează dezvoltarea abceselor pulmonare. Acestui pacient i-a fost compromisă imunitatea, din cauza limfomului subiacent, și a dezvoltat pneumonie severă cu *Pseudomonas aeruginosa*, reprezentată de un infiltrat pulmonar stâng, cu afectarea de necroză a regiunii centrale (**A**, săgeata neagră). Două săptămâni mai târziu, în această regiune au fost vizibile zonele de cavitație cu niveluri hidroaerice și au fost în concordanță cu dezvoltarea abceselor pulmonare (**B**, săgeata albă). (*Imagini furnizate de dr. Ritu Gill, Division of Chest Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston.*)

DIAGNOSTIC

În mod frecvent, abcesul pulmonar poate fi detectat prin imagistică standard, incluzând radiografia toracică și CT (fig. 19-2). Varianta din urmă este în mod evident preferată pentru definirea precisă a leziunii și a locației acesteia și, eventual, pentru detectarea leziunilor subiacente, de bază. Limfadenopatia nu este asociată cu abcesul pulmonar bacterian; astfel, această constatare sugerează un diagnostic alternativ.

Studiile microbiologice includ efectuarea de colorații și de culturi din sputa expectorată pentru a detecta patogenii bacterieni aerobi. Cu toate acestea, corelațiile clinice sunt foarte importante, deoarece culturile de spută (mai ales cele care nu satisfac criteriile citologice standard) sunt nesigure. În condiții adecvate, este important să fie luate în considerare culturile pentru fungi și micobacterii. Bacteriile anaerobe, cele mai frecvente cauze ale abcesului pulmonar primar, nu sunt detectate în culturile de spută expectorată și, în orice caz, specimenul este supus contaminării anaerobe, deoarece traversează căile respiratorii superioare. Probele alternative care pot fi utile includ lichidul pleural, obținut prin toracenteză de la pacienții care prezintă empiem, și eșantioanele cantitative de lavaj bronhoalveolar (BAL), dacă sunt procesate prompt și adecvat pentru bacteriile anaerobe. Numeroase rapoarte descriu utilizarea aspirației transtraheale, pentru a ocoli căile respiratorii superioare și pentru a obține un specimen pentru o cultură anaerobă semnificativă. Această procedură, care a fost utilizată extensiv în anii 1970, a fost în mare parte abandonată din cauza preocupărilor legate de consecințele adverse și ca urmare a unui declin general în urmărirea unui agent etiologic în infecțiile pulmonare. O altă metodă invazivă, pentru evitarea contaminării de flora căilor respiratorii superioare este aspirația cu ac, prin abord transtoracic, sub ghidaj CT; popularitatea acestei proceduri a crescut în ultimii ani. În cele mai multe cazuri, etiologia anaerobă a abcesului pulmonar este clară: gazda este predispusă la aspirație și are un abces într-un segment pulmonar dependent, fără altă cauză probabilă. După cum s-a afirmat mai devreme, respirația putridă, sputa sau lichidul empiemic indică o infecție anaerobă.

TRATAMENT Abcesul pulmonar

SELECȚIA ANTIBIOTICELOR Tratamentul depinde de etiologia presupusă sau stabilită. Infecțiile cauzate de bacteriile anaerobe ar trebui, de obicei, tratate cu clindamicină; doza inițială IV de 600 mg, de patru ori pe zi, odată ce pacientul devine afebril și starea clinică i se îmbunătățește, poate fi modificată cu o doză orală de 300 mg, de patru ori pe zi. Durata tratamentului este arbitrară, dar mulți experți recomandă continuarea tratamentului oral până când imagistica arată că leziunile toracice s-au remis sau au lăsat o cicatrice mică, stabilă. Un tratament mai scurt poate fi eficient. O alternativă la clindamicină o reprezintă orice combinație inhibitoare de beta-lactam/beta-lactamază; tratamentul parenteral poate fi urmat de administrarea orală de amoxicilină/clavulanat. Antibioticele de tip carbapenem sunt, de asemenea, eficiente împotriva bacteriilor anaerobe, precum și a streptococilor, dar datele publicate referitoare la aceste medicamente în tratamentul infecțiilor pulmonare anaerobe sunt rare. Anterior, penicilina a fost considerată un medicament de elecție pentru aceste infecții, dar numeroși anaerobi orali produc β-lactamaze și, într-un studiu clinic randomizat, clindamicina s-a dovedit superioară penicilinei G. Metronidazolul este, practic, foarte activ împotriva tuturor microorganismelor anaerobe, dar nu și a streptococilor microaerofili aerobi, care joacă un rol important în infecțiile mixte. În cadrul studiilor terapeutice, metronidazolul nu a prezentat rezultate optime dacă nu a fost combinat cu un beta-lactam sau cu un alt agent activ împotriva streptococilor aerobi și microaerofili.

Persistența febrei după 5-7 zile sau progresia infiltratului sugerează eșecul terapiei și necesitatea de a exclude factori precum obstrucția, complicațiile empiemului și implicarea bacteriilor rezistente la antibiotice. Numeroși pacienți cu abcese pulmonare necomplicate și toți cei cu prezentări atipice sau cu abcese care nu răspund la tratament trebuie supuși bronhoscopiei și/sau CT, pentru a detecta o posibilă leziune anatomică asociată, precum o tumoare sau un corp străin. Studiile bacteriologice cantitative, care utilizează un cateter cu perie protejată sau BAL, sunt mult mai puțin fiabile atunci când sunt efectuate după tratamentul cu antibiotice. Anterior, drenajul postural a fost popular în rândul pacienților cu abces pulmonar, dar încercările agresive de a pune în aplicare această manevră pot determina mobilizarea altor segmente pulmonare, ceea ce conduce la obstrucția căilor respiratorii și la deteriorarea stării clinice.

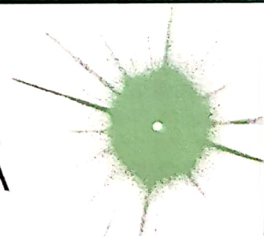
Abcesele pulmonare cauzate de *S. aureus* sunt tratate, de obicei, cu vancomicină, în doze care ating un nivel minim al serului de 15-20 μg/mL. Principala alternativă o constituie linezolidul. Daptomicina nu trebuie utilizată în infecțiile pulmonare. Abcesele pulmonare cauzate de

bacteriile aerobe gram-negative trebuie tratate în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice. La pacienții cu boală pulmonară cronică severă sau cu apărare imunitară compromisă, cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt *K. pneumoniae* (în Taiwan, în special tulpina K1) și *P. aeruginosa*. Abcesele pulmonare pseudomonale necesită, de obicei, tratamente prelungite cu antibiotice parenterale. Antibioticele de tip carbapenem sau β-lactam sunt frecvent combinate cu aminoglicozide; fluorochinolonele orale sunt adesea eficiente inițial, dar, în cazul utilizării prelungite, rezistența este frecventă. Uneori, pentru a augmenta alte terapii, sunt utilizate colistinul și aminoglicozidele aerosolizate, însă eficacitatea acestei abordări este variabilă.

Chirurgia abceselor pulmonare a fost dezvoltată în momentul în care penicilina a devenit disponibilă la sfârșitul anilor 1940. Rolul relativ al penicilinei și al intervențiilor chirurgicale de rezecție a fost intens dezbătut la acel moment, dar până la sfârșitul anilor 1950, penicilina a fost favorizată. Penicilina, alegerea inițială standard pentru majoritatea abceselor pulmonare, a fost ulterior înlocuită cu opțiunile rezumate mai devreme. Revizuirile recente la scară largă arată că, în general, la momentul actual, chirurgia este rezervată pentru aproximativ 10-12% din pacienți. Principalele indicații pentru intervenția chirurgicală sunt eșecul răspunsului la managementul medical, suspicionarea unui neoplasm și hemoragia. Insuccesul răspunsului la antibiotice este determinat, de obicei, de o bronhie obstrucționate, de un abces extrem de mare (> 6 cm în diametru) sau de o infecție care implică bacterii relativ rezistente, precum *P. aeruginosa*. Procedeul obișnuit îl reprezintă lobectomia. O intervenție alternativă care devine agreată este drenajul percutanat sub ghidaj CT. Probele de aspirație pentru analiza posibililor agenți patogeni trebuie colectate cu atenție.

RĂSPUNSUL TERAPEUTIC Frecvent, pacienții cu abces pulmonar prezintă o îmbunătățire clinică, cu febră scăzută, în decurs de 3-5 zile de la inițierea tratamentului cu antibiotice. Defervescența poate fi așteptată în termen de 5-10 zile. Pacienții cu febră persistentă 7-14 zile trebuie supuși bronhoscopiei sau altor teste de diagnostic, pentru a defini mai bine modificările anatomice și pentru obținerea rezultatelor microbiologice. În acest context, culturile obținute din sputa expectorată nu sunt susceptibile de a fi utile, cu excepția detectării agenților patogeni de tipul micobacteriilor și al ciupercilor. Răspunsul la tratament, evidențiat pe radiografiile toracice seriale, este întârziat în comparație cu evoluția clinică. De fapt, în mod frecvent, în primele trei zile de tratament, la aproximativ o jumătate dintre pacienți infiltratele progresează. Implicarea pleurală este relativ comună și se poate dezvolta în mod dramatic. Cele mai frecvente cauze ale insucceselor managementului medical includ lipsa drenajului colecției pleurale, o selecție inadecvată a terapiei antimicrobiene, o bronhie obstrucționată care împiedică drenajul, un abces „gigantic", un agent patogen rezistent sau leziuni refractare cauzate de compromiterea imunitară.

CAPITOLUL 20
ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ



Adolf W. Karchmer

Leziunea tipică a endocarditei infecțioase, *vegetația* (**fig. 20-1**), este o masă formată din trombocite, fibrină, microcolonii de germeni și un număr mic de celule inflamatoare. Cel mai frecvent, infecția afectează valvele cardiace (naturale sau prostetice), dar poate fi prezentă și la nivelul unui defect septal ventricular, în zona cu presiune mai mică sau la nivelul endocardului afectat de jeturile sanguine anormale sau de corpii străini; de asemenea, poate fi întâlnită chiar și la nivelul dispozitivelor intracardiace. Infecția similară ce afectează șunturile arterio-venoase, șunturile arterio-arteriale (canalul arterial persistent) sau coarctația de aortă se numește *endarterită infecțioasă*.

Endocardita poate fi clasificată în funcție de evoluția temporală a bolii, de localizarea infecției, de cauza acesteia sau de existența unui factor de risc, precum consumul de droguri injectabile. Deși fiecare criteriu de clasificare oferă informații utile pentru tratament și prognostic, niciunul nu este suficient *per se*. *Endocardita acută* este o boală febrilă hectică, ce evoluează rapid cu afectarea structurilor cardiace, diseminează pe cale hematogenă la nivel extracardiac și, netratată, provoacă decesul în decurs de săptămâni. *Endocardita subacută* are un parcurs mai lent; provoacă rareori afectare cardiacă, și atunci în timp îndelungat, metastazează rar, progresează gradual, cu excepția situațiilor în care se



FIGURA 20-1
Vegetații (*vezi săgețile*) cauzate de endocardita streptococică viridans ce afectează valva mitrală.

complică cu un eveniment embolic major sau cu o ruptură de anevrism micotic.



În țările dezvoltate, incidența endocarditei variază între 2,6 și 7 cazuri la 100.000 de persoane, anual, menținându-se relativ stabilă în ultimele decenii. Prezența malformațiilor cardiace congenitale reprezintă o constantă între factorii ce predispun la endocardită. Dacă în țările în curs de dezvoltare boala cardiacă cronică reumatismală a rămas un factor favorizant obișnuit, în țările dezvoltate, endocardita este favorizată de consumul IV de droguri ilicite, de boala valvulară degenerativă și de prezența dispozitivelor intracardiace. Incidența endocarditei este semnificativ mai mare în rândul vârstnicilor. În țările dezvoltate, 30-35% din cazurile de endocardită a valvelor native (EVN) se asociază cu asistența medicală, iar 16-30% din toate cazurile de endocardită implică proteze valvulare. Riscul de infectare al acestora este maxim în primele 6-12 luni după intervenția de înlocuire a valvei, după care scade treptat până la un nivel stabil, redus; acest lucru este similar pentru valvele mecanice și bioprostetice.

ETIOLOGIE

Deși numeroase specii de bacterii și fungi provoacă episoade sporadice de endocardită, majoritatea cazurilor de boală sunt cauzate de câteva specii bacteriene (**tabelul 20-1**). Ca urmare a diferitelor căi de intrare, agenții patogeni variază într-o oarecare măsură similar tabloului clinic pe care îl provoacă. Cavitatea bucală, pielea și tractul respirator superior sunt porțile de intrare primare pentru streptococii viridans, stafilococi și microorganismele HACEK: *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella* și *Kingella* (*Haemophilus aphrophilus* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans* au fost reclasificați în genul *Aggregatibacter*). *Streptococcus gallolyticus* (anterior cunoscut ca *S. bovis*) provine din tractul gastrointestinal, unde se asociază cu prezența polipilor și a tumorilor colonice, în timp ce enterococii pătrund în fluxul sanguin din tractul genitourinar. EVN asociată îngrijirilor medicale, în mod obișnuit asociată cu *Staphylococcus aureus*, cu stafilococii coagulazo-negativi (SCN) și cu enterococii, are un debut nosocomial (55% din cazuri) sau comunitar (45%) la pacienții care au avut contact extins cu sistemul medical în decursul primelor 90 de zile anterioare debutului. Endocardita complică 6-25% din bacteriemiile cu *S. aureus* ce însoțesc cateterizarea; procentele mai mari sunt detectate prin screening cu ajutorul ecocardiografiei transesofagiene (ETE) (vezi „Ecocardiografia“, ulterior în acest capitol).

Endocardita protezelor valvulare (EPV) apărută în primele două luni de la o intervenție chirurgicală la nivel valvular este de obicei nosocomială, rezultatul contaminării intraoperatorii a protezei sau a unei complicații postoperatorii însoțite de bacteriemie. Originea nosocomială se reflectă în cauzele microbiene primare: *S. aureus*, SCN, bacilii Gram-negativ facultativi, difteroizii și fungii. Pentru endocarditele cu debut la peste 12 luni de la operație, porțile de intrare și microorganismele sunt similare celor din EVN comunitare. EPV cu SCN survenită la 2-12 luni de la operație reprezintă adeseori infecție nosocomială cu debut întârziat. Indiferent de momentul instalării după intervenția chirurgicală, cel puțin 65-85% din tulpinile de SCN ce cauzează EVP sunt rezistente la meticilină.

Endocardita asociată unui pacemaker transvenos – sau implantării unui defibrilator – este de obicei nosocomială. Majoritatea episoadelor apar la câteva săptămâni de la implantare sau de la schimbarea generatorului și sunt cauzate de *S. aureus* sau de SCN, ambii fiind rezistenți la meticilină.

Endocardita ce apare la utilizatorii de droguri injectabile, mai ales cea care afectează valva tricuspidă, este de obicei cauzată de *S. aureus*, iar multe dintre tulpinile incriminate sunt rezistente la meticilină. La persoanele dependente de droguri, infecțiile valvelor din jumătatea stângă a inimii au o etiologie mai variată. Pe de o parte, este vorba de cauzele obișnuite de boală, iar pe de alta, de infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* și specii de *Candida*, precum și, sporadic, cu germeni neobișnuiți, din genuri precum *Bacillus, Lactobacillus* și *Corynebacterium*. Endocardita polimicrobiană apare la utilizatorii de droguri injectabile. În schimb, în cazul lor, infecția cu HIV nu influențează semnificativ cauzele endocarditei.

Între 5 și 15% din pacienții cu endocardită prezintă hemoculturi negative; la o treime până la jumătate din aceste cazuri, culturile sunt negative din cauza expunerii anterioare la antibiotic. Restul acestor pacienți sunt infectați cu microorganisme fastidioase, precum cele cu nutriție variabilă (acum clasificate ca specii din genurile *Granulicatella* și *Abiotrophia*), germenii HACEK, *Coxiella burnetii* și *Bartonella* spp. O parte dintre acești microbi apar în zone geografice caracteristice (de exemplu, *C. burnetii* și *Bartonella* spp. în Europa, *Brucella* spp. în Orientul mijlociu). *Tropheryma whipplei* provoacă o formă de endocardită lent evolutivă, afebrilă, care dă culturi negative.

FIZIOPATOLOGIE

Endoteliul integru nu este afectat de acțiunea majorității bacteriilor și de formarea trombilor. Leziunile endoteliale (de exemplu, zona de impact al unui jet sanguin cu viteză crescută sau suprafața cu presiune mai mică a unei leziuni structurale cardiace) permit fie infectarea directă cu microorganisme virulente, fie dezvoltarea unui tromb fibrino-plachetar neinfectat, afecțiune denumită *endocardită trombotică nebacteriană* (ETNB). Trombul servește ulterior ca sediu pentru atașarea bacteriilor în timpul bacteriemiei tranzitorii. Afecțiunile cardiace care evoluează cel mai frecvent cu ETNB sunt: regurgitarea mitrală, stenoza aortică, regurgitarea aortică, defectele septale ventriculare și malformațiile congenitale cardiace complexe. ETNB poate fi și urmarea hipercoagulabilității; acest fenomen dă naștere entității clinice denumite

TABELUL 20-1

MICROORGANISME CE PROVOACĂ FORME CLINICE MAJORE DE ENDOCARDITĂ

	PROCENTUL DE CAZURI							
	ENDOCARDITA VALVELOR NATIVE		ENDOCARDITA PROTEZELOR VALVULARE ȘI MOMENTUL DEBUTULUI (LUNI) DUPĂ INTERVENȚIA VALVULARĂ			ENDOCARDITA LA UTILIZATORII DE DROGURI INJECTABILE		
MICROORGANISM	DOBÂNDITĂ ÎN COMUNITATE (*n* = 1718)	NOSOCOMIALĂ (*n* = 788)	<2 (*n* = 144)	2–12 (*n* = 31)	>12 (*n* = 194)	DE INIMĂ DREAPTĂ (*n* = 346)	DE INIMĂ STÂNGĂ (*n* = 204)	TOTAL (*n* = 675)[a]
Streptococi[b]	40	9	1	9	31	5	15	12
Pneumococi	2	—	—	—	—	—	—	—
Enterococi	9	13	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	28	53[c]	22	12	18	77	23	57
Stafilococi coagulazo-negativi	5	12	33	32	11	—	—	—
Cocobacili gram-negativi fastidioși (grupul HACEK)[d]	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacili gram-negativi	1	2	13	3	6	5	13	7
Candida spp.	<1	2	8	12	1	—	12	4
Polimicrobian/altele	3	4	3	6	5	8	10	7
Difteroizi	—	<1	6	—	3	—	—	0,1
Culturi negative	9	5	5	6	8	3	3	3

[a] Numărul total de cazuri este mai mare ca suma dintre endocarditele de inimă dreaptă și cele de inimă stângă, deoarece în unele cazuri localizarea nu a fost specifică.
[b] Incude streptococii viridans, *Streptococcus gallolyticus*, alți streptococi de grup non-A și *Abiotrophia* spp. (streptococi cu nutriție variabilă, ce necesită piridoxal).
[c] Rezistența la meticilină este frecventă în rândul acestor tulpini de *S. aureus*.
[d] Include *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella* spp., *Kingella*.
Notă: datele sunt compilate din mai multe studii.

endocardită marantică (vegetații neinfectate, descoperite la pacienți cu boli maligne și cronice) și unor vegetații nespecifice care complică lupusul eritematos și sindromul antifosfolipidic.

De obicei, germenii care provoacă endocardita pătrund în fluxul sanguin prin mucoase, piele și la nivelul infecțiilor focale. Din sânge, ei se atașează la situsurile specifice ETNB, cu excepția bacteriilor mai virulente (de exemplu, *S. aureus*), care pot să adere direct la endoteliul intact sau la țesutul subendotelial expus. Dacă nu sunt distruși de factorii serici și de peptidele locale eliberate din trombocite, germenii proliferează, stimulând depunerile plachetare și o stare procoagulantă locală, prin intermediul factorului tisular eliberat de endoteliu sau, în cazul *S. aureus*, și de monocite. Depozitele de fibrină, combinate cu agregatele plachetare și cu germenii care proliferează, vor genera o vegetație infectată. Microorganismele care se află în mod obișnuit la originea endocarditei prezintă molecule de adeziune de suprafață, numite în ansamblu componente microbiene de suprafață, ce recunosc molecule de adeziune ale matrixului (MSCRAMM), mediind aderarea la situsurile ETNB sau la endoteliul lezat. Facilitează aderența la structuri precum proteinele de legare a fibronectinei, prezente pe numeroase bacterii gram-pozitive, coagulaza legată („*clumping factor*") de pe *S. aureus* (o proteină de suprafață ce leagă fibrinogenul și fibrina), glucanii sau FimA (un membru al familiei de adezine mucoase orale), de pe suprafața streptococilor. Pentru ca *S. aureus* să invadeze endoteliul intact, este nevoie de proteinele de legare a fibronectinei; astfel, aceste proteine de suprafață pot facilita infectarea unor valve anterior normale. În absența mecansimelor de apărare ale gazdei, microorganismele prinse în vegetația fibrino-plachetară în formare proliferează, pentru a forma microcolonii dense. Germenii din profunzimea vegetațiilor sunt inactivi din punct de vedere metabolic (nu cresc) și relativ rezistenți la acțiunea agenților antimicrobieni. Microorganismele proliferante de la suprafața vegetației sunt eliberate în mod continuu în fluxul sanguin.

Consecințele fiziopatologice și manifestările clinice ale endocarditei – altele decât simptomele nespecifice, probabil rezultat al producției de citokine – provin din lezarea structurilor intracardiace, din embolizarea fragmentelor de vegetații, care va duce la infecție sau infarct în diverse țesuturi la distanță, din bacteriemia ce provoacă infecții pe cale hematogenă; din depunerile de complexe imune circulante, care generează leziuni tisulare sau din răspunsul imun la depozitele de antigene bacteriene.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sindromul clinic al endocarditei infecțioase este foarte variabil și acoperă un contiuum între tablourile clinice acute și subacute. Endocardita valvelor native (fie dobândită în

comunitate, fie asociată îngrijirilor în sănătate), endocardita protezelor valvulare, precum și endocardita cauzată de droguri injectabile au același tablou clinic și aceleași rezultate la analizele de laborator **(tabelul 20-2)**. Agentul etiologic microbian este în mare măsură responsabil de evoluția în timp a endocarditei. Streptococii beta-hemolitici, *S. aureus* și pneumococii provoacă de obicei o evoluțe acută, deși *S. aureus* duce uneori la o boală subacută. Endocardita cauzată de *Staphylococcus lugdunensis* (o specie coagulozo-negativă) sau de enterococi poate avea tablou clinic acut. Endocardita subacută este în mod obișnuit cauzată de streptococi viridans, enterococi, SCN și germeni din grupul HACEK. Endocardita prin *Bartonella* spp., *T. whipplei* sau *C. burnetii* are evoluție foarte lentă și silențioasă.

Elementele clinice ale endocarditei sunt nespecifice. Totuși, aceste simptome la un pacient febril cu anomalii valvulare sau cu un comportament de risc pentru endocardită (de exemplu, consumul de droguri injectabile) sugerează acest diagnostic. De asemenea, aceleași suspiciuni le ridică o bacteriemie cu microorganisme ce stau frecvent la originea endocarditei, embolii arteriali care nu au o altă explicație și insuficiența valvulară cardiacă progresivă. La pacienții cu manifestări subacute, febra depășește rareori 39,4–40^{0}C (103^{0}F); prin comparație, temperaturile de 39,4–40^{0}C (103-104^{0}F) sunt frecvente în endocardita acută. Pacienții pot fi subfebrili sau chiar afebrili dacă sunt vârstnici, dacă au o stare generală alterată sau dacă prezintă insuficiență cardiacă sau renală marcată.

TABELUL 20-2

ELEMENTE CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

ELEMENT	FRECVENȚĂ, %
Febră	80–90
Frisoane și transpirație	40–75
Anorexie, pierderi ponderale, stare generală alterată	25–50
Mialgii, artralgii	15–30
Durere de spate	7–15
Murmur cardiac	80–85
Murmur de regurgitare nou apărut/agravat	20–50
Emboli arteriali	20–50
Splenomegalie	15–50
Hipocratism digital	10–20
Manifestări neurologice	20–40
Manifestări periferice (noduli Osler, hemoragii subunghiale, lesiuni Janeway, pete Roth)	2–15
Peteșii	10–40
Rezultate ale analizelor de laborator	
Anemie	70–90
Leucocitoză	20–30
Hematurie microscopică	30–50
VSH crescut	60–90
Valori crescute ale proteinei C reactive	>90
Factor reumatoid	50
Complexe imune circulante	65–100
Complement seric scăzut	5–40

Manifestări cardiace

Deși suflurile cardiace sunt de obicei indicatori ai unei predispoziții spre o patologie cardiacă mai degrabă decât ai unei endocardite, leziunea valvulară și ruperea cordajului valvular pot duce la apariția unor noi sufluri de regurgitare. În endocardita acută ce implică o valvă normală, murmurele pot fi inițial absente, dar până la urmă sunt detectate în 85% din cazuri. Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) se dezvoltă la 30-40% din pacienți; de obicei, este o consecință a disfuncției valvulare, dar uneori este urmarea unei miocardite asociate endocarditei sau unei fistule intracardiace. Insuficiența cardiacă prin disfuncția valvei aortice progresează mai rapid decât cea cauzată de disfuncția valvei mitrale. Extinderea infecției dincolo de cuspele valvulare în țesutul inelului valvular sau în miocardul adiacent duce la apariția unor abcese perivalvulare, care, la rândul lor, pot genera fistule intracardiace cu apariția de sufluri noi. Abcesele pot avansa în profunzime de la nivelul inelului valvular aortic, prin epicard, cauzând pericardită, sau spre regiunea superioară a septului interventricular, unde pot întrerupe conducerea impulsului nervos, generând grade variate de blocuri cardiace. Abcesele perivalvulare ce iau naștere din valva mitrală rareori întrerup căile de conducere în vecinătatea nodului atrioventricular sau în proximitatea fascilului Hiss. Apariția de emboli într-o arteră coronară survine la 2% din pacienți și poate duce la infarct miocardic.

Manifestările necardiace

Manifestările periferice clasice nonsupurative ale endocarditei subacute sunt asociate cu durata infecției și, datorită diagnosticului timpuriu și tratamentului, au devenit rare. Pe de altă parte, emobolizările septice care mimează o parte dintre aceste leziuni (hemoragii subunghiale, noduli Osler) sunt frecvente la pacienții cu endocardită cu *S. aureus* **(fig. 20-2)**. Durerea musculoscheletală se remite de obicei prompt cu tratament, dar trebuie diferențiată de infecțiile metastatice focale (de exemplu, spondilodiscită), care pot complica 10-15% din cazuri. Infecția focală cu diseminare hematogenă este cel mai frecventă clinic la nivelul pielii, al splinei, al rinichilor, al sistemului scheletic și al meningelui. Embolii arteriali produc manifestări clinice la până la 50% din pacienți. Endocardita cauzată de *S. aureus,* vegetațiile de peste 10 mm diametru (măsurate ecocardiografic) și infecția care implică valva mitrală se asociază independent cu un risc crescut de embolizare. Embolii ce apar târziu în timpul sau după terapia eficientă nu reprezintă ei înșiși dovezi ale eșecului tratamentului antibiotic. Embolii cerebrovasculari care duc la accidente vasculare cerebrale (AVC) sau, ocazional, la encefalite complică 15-35% din cazurile de endocardită. Jumătate din aceste evenimente precede stabilirea diagnosticului de endocardită. Frecvența AVC este de 8 la 1.000 de pacienți-zile în săptămâna anterioară diagnosticării; cifrele scad la 4,8, respectiv 1,7 la 1.000 de pacienți-zile în prima și a doua săptămână de tratament antimicrobian eficient. Această scădere nu poate fi pusă exclusiv pe seama scăderii în dimensiuni a vegetației. Doar 3% din accidentele vasculare cerebrale apar după o săptămână de terapie eficientă. Alte complicații neurologice includ meningita aseptică sau purulentă, hemoragia



FIGURA 20-2
Emboli septici cu hemoragie și infarctizare prin endocardită cu *Staphylococcus aureus* (*folosită cu permisiune din partea L. Baden*).

intracraniană din cauza infarctelor miocardice sau ruperii anevrismelor micotice și, respectiv, convulsiile (*anevrismele micotice* sunt dilatații focale ale arterelor ce apar în teritoriile în care peretele arterial a fost slăbit de infecții localizate în vasa vasorum sau în care s-au localizat embolii septici). Microabcesele la nivelul creierului și al meningelui apar frecvent în endocardita cu *S. aureus*; abcesele intracerebrale drenabile pe cale chirurgicală sunt rare.

Complexele imune depozitate la baza membranei glomerulare cauzează glomerulonefrită difuză hipocomplementemică și disfuncție renală, care, de regulă, se ameliorează cu tratament antibiotic eficient. Infarctul renal de cauză embolică determină durere în flancul corespunzător și hematurie, dar produce rareori disfuncție renală.

Manifestări ale condițiilor specifice predispozante

Aproape 50% din cazurile de endocardită asociate cu administrarea de droguri injectabile se limitează la valva tricuspidă și se prezintă cu febră, dar cu suflu slab sau absent. În 75% din cazuri, embolii septici cauzează tuse, durere toracică de cauză pleuritică, infiltrate pulmonare nodulare sau piopneumotorax ocazional. Infecția valvelor mitrale sau aortice la nivelul inimii stângi se prezintă cu elemente clinice tipice de endocardită.

Endocardita asociată asistenței medicale are manifestări tipice dacă nu se asociază cu un dispozitiv intracardiac sau dacă nu este mascată de simptomele unei comorbidități. Endocardita asociată unui pacemaker transvenos – sau defibrilator implantat – se poate însoți de infecție evidentă sau de infecție de buzunar și se manifestă cu febră, suflu minimal și simptome pulmonare induse de embolii septici.

Endocardita protezelor valvulare cu debut tardiv prezintă elemente clinice tipice. Dacă survine în primele 60 de zile postoperatorii (debut precoce), simptomele tipice pot fi mascate de comorbiditățile induse de intervenția valvulară recentă. Fie cu debut precoce, fie mai întârziat, cazurile includ în mod obișnuit infecție paravalvulară și duc adeseori la dehiscență valvulară parțială, sufluri de regurgitare, insuficență cardiacă congestivă sau afectarea conducerii intracardiace.

DIAGNOSTIC

Criteriile Duke

Diagnosticul de certitudine al endocarditei infecțioase se stabilește numai în urma examenului histologic și microbiologic al vegetațiilor. Totuși, a fost dezvoltat un algoritm de diagnostic foarte sensibil și specific – cunoscut sub numele de *criteriile Duke* – pe baza examenului clinic, a rezultatelor testelor de laborator și a examenului ecocardiografic (**tabelul 20-3**). Diagnosticul clinic de endocardită se stabilește pe baza prezenței a două criterii majore, a unui criteriu major și trei minore sau a cinci criterii minore. Diagnosticul de endocardită este infirmat în situațiile în care se alege un alt diagnostic, dacă simptomele dispar și nu reapar după minimum patru zile de terapie antibiotică sau dacă intervenția chirurgicală ori autopsia realizate după cel puțin patru zile de terapie antibiotică nu evidențiază dovezi histologice de endocardită. Bolile care nu se încadrează clar în diagnosticul de endocardită sau la care acest diagnostic este infirmat sunt considerate cazuri de posibilă endocardită infecțioasă atunci când sunt îndeplinite fie un criteriu major și unul minor, fie trei criterii minore. Specificitatea algoritmului crește atunci când se impune și prezența elementelor clinice de endocardită pentru a stabili diagnosticul de posibilă endocardită infecțioasă, acest lucru nereducându-i semnificativ sensibilitatea.

Criteriile Duke pun accent pe rolul bacteriemiei și al rezultatelor ecocardiografice în stabilirea diagnosticului de endocardită. Criteriul care impune prezența în timp a mai multor hemoculturi pozitive este concordant cu prezența bacteriemiei continue, cu densitate scăzută, specifică endocarditei. La pacienții cu endocardită netratată care prezintă hemocultură pozitivă, 95% din toate hemoculturile sunt pozitive. Criteriile de diagnostic acordă importanță speciilor de germeni izolați din hemoculturi. Pentru a îndeplini un criteriu major, izolarea unui microorganism ce cauzează atât endocardită, cât și bacteriemie în absența endocarditei (de exemplu, *S. aureus*, enterococi) trebuie să se producă în mod repetat (deci bacteriemie persistentă) și în absența unui focar primar de infecție. Germenii care provoacă rareori endocardită, dar care contaminează frecvent culturile (de exemplu, difteroizii, SCN) trebuie să fie izolați în mod repetat pentru ca identificarea lor să poată servi drept criteriu major de diagnostic.

Hemoculturi

Izolarea agentului patogen din culturile sanguine este crucială pentru diagnostic, pentru realizarea antibiogramei și pentru planificarea tratamentului. În absența tratamentului anterior cu antibiotice, ar trebui obținute trei seturi de hemoculturi (a câte două flacoane), recoltate la interval de cel puțin o oră una de alta, din diferite zone de puncție venoasă, în decurs de 24 de ore. Dacă aceste culturi rămân însă negative după 48-72 de ore, ar trebui obținute două sau trei seturi suplimentare de hemoculturi și ar trebui cerut sfatul specialiștilor de laborator, cu privire la tehnicile optime de pregătire a culturii. În așteptarea rezultatelor testelor pe culturi, pacienții cu suspiciune de endocardită stabili hemodinamic ar trebui inițial să nu primească tratament antibiotic empiric, mai ales cei care au urmat tratament cu antibiotice în cele două săptămâni anterioare. Astfel, dacă este nevoie, pot fi obținute hemoculturi suplimentare fără ca rezultatele lor să

TABELUL 20-3

CRITERIILE DUKE PENTRU DIAGNOSTICUL CLINIC AL ENDOCARDITEI INFECȚIOASE[a]

Criterii majore

1. Hemoculturi pozitive
   Germeni tipici pentru endocardita infecțioasă în două hemoculturi separate
      Streptococi viridans, *Streptococcus gallolyticus*, grupul HACEK, *Staphylococcus aureus sau*
      Enterococi dobândiți din comunitate în absența unui focar primar *sau*
   Hemoculturi persistent pozitive, definite prin identificarea unui microorganism constant în endocardita infecțioasă din:
      Hemoculturi recoltate la interval > 12 ore una de alta; *sau*
      Toate 3 sau o majoritate ≥ 4 hemoculturi separate, cu prima și ultima recoltate la cel puțin o oră distanță una de alta
   O singură hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii* sau titru de anticorpi IgG de fază 1 de > 1:800

2. Dovezi ale implicării endocardice
   Ecocardiograma pozitivă[b]
      Masă intracardiacă oscilantă la nivelul valvelor/structurilor de susținere/în calea jeturilor de regurgitare/în materialul implantat, în absența unei explicații anatomice alternative *sau*
      Abcese *sau*
      Dehiscență parțială nouă a protezei valvulare *sau*
   Regurgitare valvulară nou apărută (o intensificare sau o schimbare survenită în murmurul preexistent nu este suficientă)

Criterii minore

1. Predispoziție: afecțiune cardiacă predispozantă sau utilizarea drogurilor injectabile
2. Febră ≥ 38°C (≥ 100,4°F)
3. Fenomene vasculare: emboli arteriali majori, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
4. Fenomene imunologice: glomerulonefrite, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
5. Dovezi microbiologice: hemoculturi pozitive, dar care nu întrunesc criteriile majore menționate anterior[c] sau dovezi serologice de infecție activă cu germeni constanți în endocardita infecțioasă

[a] Diagnosticul de certitudine în endocardită se stabilește prin îndeplinirea a două criterii majore, a unui criteriu major și trei minore sau a cinci criterii minore. Vezi textul pentru mai multe detalii.
[b] Ecocardiografia transesofagiană este recomandată pentru evaluarea posibilei endocardite a protezelor valvulare sau a endocarditei complicate.
[c] Excluderea hemoculturilor unice pozitive pentru stafilococi coagulazo-negativi și difteroizi, care contaminează frecvent culturile, respectiv germeni care nu provoacă frecvent endocardită, precum bacilii gram-negativi.
Notă: HACEK, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.
Sursă: adaptate din JS Li și colab: Clin Infect Dis 30:633, 2000, cu permisiune din partea University of Chicago Press.

fie afectate de tratamentul empiric. Pacienții cu endocardită acută sau cu tulburări de hemodinamică care ar putea necesita intervenție chirurgicală de urgență ar trebui să primească tratament empiric imediat după recoltarea a trei seturi pentru hemoculturi în decurs de câteva ore.

Alte teste

Testele serologice pot fi utilizate pentru a descoperi implicarea unor agenți patogeni dificil de izolat prin hemoculturi: *Brucella, Bartonella, Legionella, Chlamydia psittaci* și *C. burnetii*. Patogenii pot fi identificați și în vegetații, prin culturi, dar și prin examinarea microscopică cu colorații speciale (de exemplu, colorație PAS pentru *T. whipplei*) sau prin tehnici imunologice cu fluorescență directă și prin utilizarea reacției de polimerizare în lanț, pentru a recupera ADN-ul microbian unic sau ARNr 16s care, prin secvențiere, permit identificarea microorganismului.

Ecocardiografia

Examinarea ecocardiografică permite confirmarea anatomică a endocarditei infecțioase, evaluarea dimensiunii vegetațiilor, detectarea complicațiilor intracardiace și evaluarea funcției cardiace **(fig. 20-3)**. Ecocardiografia transtoracică (ETT) este neinvazivă și extrem de specifică; totuși, ea nu poate vizualiza vegetații cu diametrul sub 2 mm, iar la 20% din pacienți este ineficientă, din punct de vedere tehnic, din cauza prezenței emfizemului sau a statusului corporal. ETT detectează vegetațiile la doar 65% din pacienții cu endocardită clinică certă. Mai mult, ETT nu este potrivită pentru evaluarea protezelor valvulare sau pentru detectarea complicațiilor intracardiace. ETT este sigură și detectează vegetații la peste 90% din pacienții cu endocardită certă; totuși, investigațiile inițiale pot fi fals-negative la 6-18% din pacienți. Atunci când diagnosticul de endocardită este probabil, un rezultat negativ al ETT nu exclude diagnosticul, ci mai degrabă impune repetarea investigației în 7-10 zile. ETT este metoda optimă pentru diagnosticarea EPV sau pentru detectarea abceselor miocardice, a perforațiilor valvulare sau a fistulelor intracardiace.

Experții recomandă examinarea ecocardiografică a tuturor pacienților cu diagnostic clinic de endocardită. Totuși, investigația nu ar trebui folosită ca screening pentru pacienții cu probabilitate redusă de endocardită (de exemplu, pacienții cu febră fără o explicație clară). În **fig. 20-4** este ilustrată o abordare a American Heart Association privind utilizarea ecocardiografiei pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de endocardită.

Alte studii

Numeroase analize de laborator care nu au valoare diagnostică sunt totuși importante în managementul pacienților cu endocardită – de exemplu, hemoleucograma completă, determinarea creatininei, testele pentru funcția hepatică, radiografiile toracice și electrocardiografia. În endocardită sunt crescute, în mod obișnuit, viteza de sedimentare a hematiilor, nivelul proteinei C reactive și valorile sistemului complement (tabelul 20-2). Cateterizarea cardiacă este utilă în primul rând pentru evaluarea patenței arterelor la persoanele mai în vârstă care urmează să fie supuse unei intervenții chirurgicale pentru endocardită.

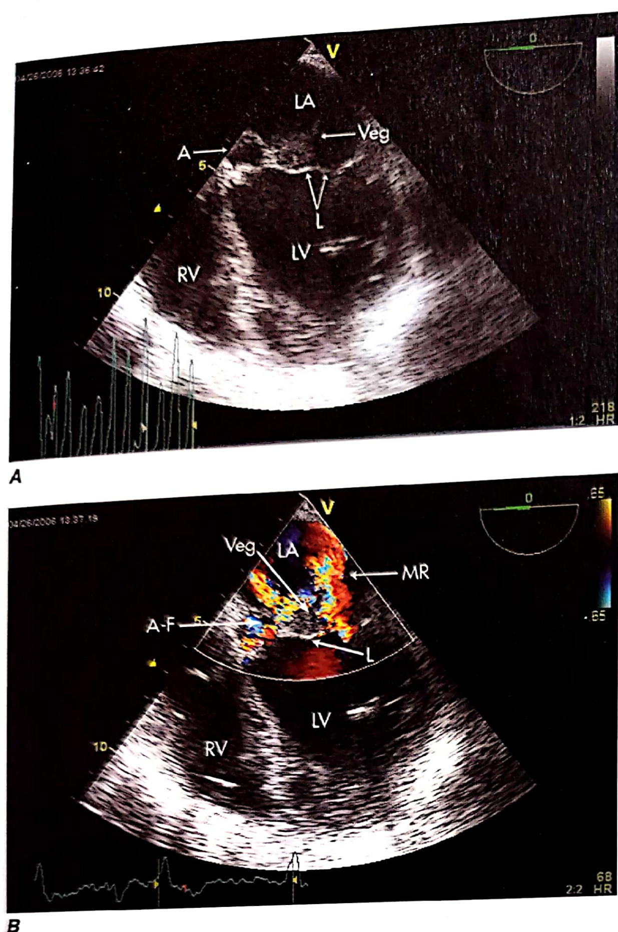


FIGURA 20-3
Rezultat imagistic în cazul unei valve mitrale infectate cu *Staphylococcus aureus*, prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) cu vizualizarea esofagului inferior și a camerelor cardiace. **A.** Ecocardiogramă bidimensională indicând o vegetație voluminoasă cu abces adiacent hipoecogen. **B.** Imagine Doppler color indicând regurgitare mitrală severă atât prin fistula creată de abces, cât și prin orificiul central al valvei. A, abces; A-F, fistula abcesului; L, cuspidele valvei; LA, atriul stâng; LV, ventricul stâng; MR, regurgitare mitrală centrală; RV, ventricul drept; veg, vegetație. (*Cu permisiunea dr. Andrew Burger*).

TRATAMENT Endocardita infecțioasă

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ Bacteriile din vegetații sunt dificil de eliminat, deoarece mecanismele locale de apărare ale gazdei sunt deficitare, iar bacteriile majoritar inactive metabolic, neproliferative, sunt mai greu de anihilat prin antibiotice. Pentru vindecarea endocarditei, trebuie eliminate toate bacteriile din vegetație; de aceea, se impune un tratament bactericid de durată. Antibioticele se administrează în general pe cale parenterală, pentru a obține concentrațiile serice necesare care, prin difuzie pasivă, generează concentrații eficiente în profunzimea vegetației. Selectarea terapiei eficiente presupune cunoașterea susceptibilității agenților patogeni. Decizia de a demara tratamentul empiric trebuie să pună în balanță nevoia de a stabili un diagnostic microbiologic și riscul de evoluție a bolii sau iminența intervenției chirurgicale (vezi anterior „Hemoculturi"). În alegerea tratamentului trebuie luate în considerare infecțiile simultane în alte regiuni ale corpului (precum meningita), alergiile, disfuncțiile de organ în stadii terminale, interacțiunile cu medicamente administrate concomitent și riscul de evenimente adverse.

Protocoalele recomandate pentru tratamentul endocarditei protezelor valvulare (cu excepția celor cu infecții stafilococice) sunt similare celor folosite în tratamentul endocarditei valvelor native, doar că durata lui este mai mare cu câteva săptămâni (tabelul 20-4). Dozele recomandate și durata tratamentului trebuie păstrate cu excepția situațiilor în care sunt necesare modificări impuse de disfuncțiile terminale de organ sau de reacțiile adverse.

Tratamente etiologice

Streptococi Terapia optimă pentru endocardita cu streptococi se bazează pe concentrația minimă inhibitorie (CMI) de penicilină pentru agentul patogen izolat (tabelul 20-4). Schemele de două săptămâni cu penicilină/gentamicină sau ceftriaxonă/gentamicină nu ar trebui folosite pentru tratarea EVN sau EPV complicate. Protocolul recomandat pentru streptococii cu rezistență relativă la penicilină este recomandat pentru tratamentul endocarditei cu streptococi de grup B, C sau G. Microorganismele cu nutriție variabilă (specii de *Granulicatella* sau *Abiotrophia*) și *Gemella morbillorum* sunt tratate cu un protocol similar celui folosit pentru streptococii cu rezistență moderată la penicilină; la fel este tratată și EPV provocată de aceste microorganisme sau de streptococi, folosind penicilină cu CMI > 0,1 µg/mL (tabelul 20-4).

Enterococi Enterococii sunt rezistenți la oxacilină, nafcilină și la cefalosporine și sunt doar inhibați – nu și omorâți – de penicilină, ampicilină, teicoplanină (nu este disponibilă în SUA) și vancomicină. Distrugerea enterococilor necesită interacțiunea sinergică a unui antibiotic cu acțiune asupra peretelui celular (penicilină, ampicilină, vancomicină sau teicoplanină), care este eficient la concentrațiile serice, și un aminoglicozid (gentamicină sau streptomicină) la care microorganismul izolat nu prezintă niveluri ridicate de rezistență. Faptul că microorganismul izolat este rezistent la agenții terapeutici ce acționează asupra peretelui celular sau că are capacitatea de a se multiplica în prezența gentamicinei la ≥ 500 µg/mL sau a streptomicinei la 1.000-2.000 µg/mL – un fenomen cunoscut ca *rezistență de nivel înalt la aminoglicozide* – indică faptul că antibioticul respectiv nu poate participa la combinația medicamentoasă eficientă pentru a omorî germenul. Rezistența de nivel înalt la gentamicină semnalează faptul că vor fi ineficiente și tobramicina, netilmicina, amikacina și kanamicina. De fapt, chiar și atunci când enterococii nu prezintă rezistență înaltă la gentamicină, este dificil de anticipat abilitatea acestor alte aminogliozide de a participa la procesul sinergic de distrugere; prin urmare, ele nu ar trebui folosite în general pentru tratarea endocarditei enterococice. Concentrațiile ridicate de ampicilină în combinație cu ceftriaxonă sau cefotaxim, prin legarea extinsă de proteinele care leagă penicilina, duc la distrugerea *E. faecalis in vitro* și în modelele animale de endocardită.

Enterococii care produc endocardită trebuie investigați privind rezistența de nivel înalt față de streptomicină și

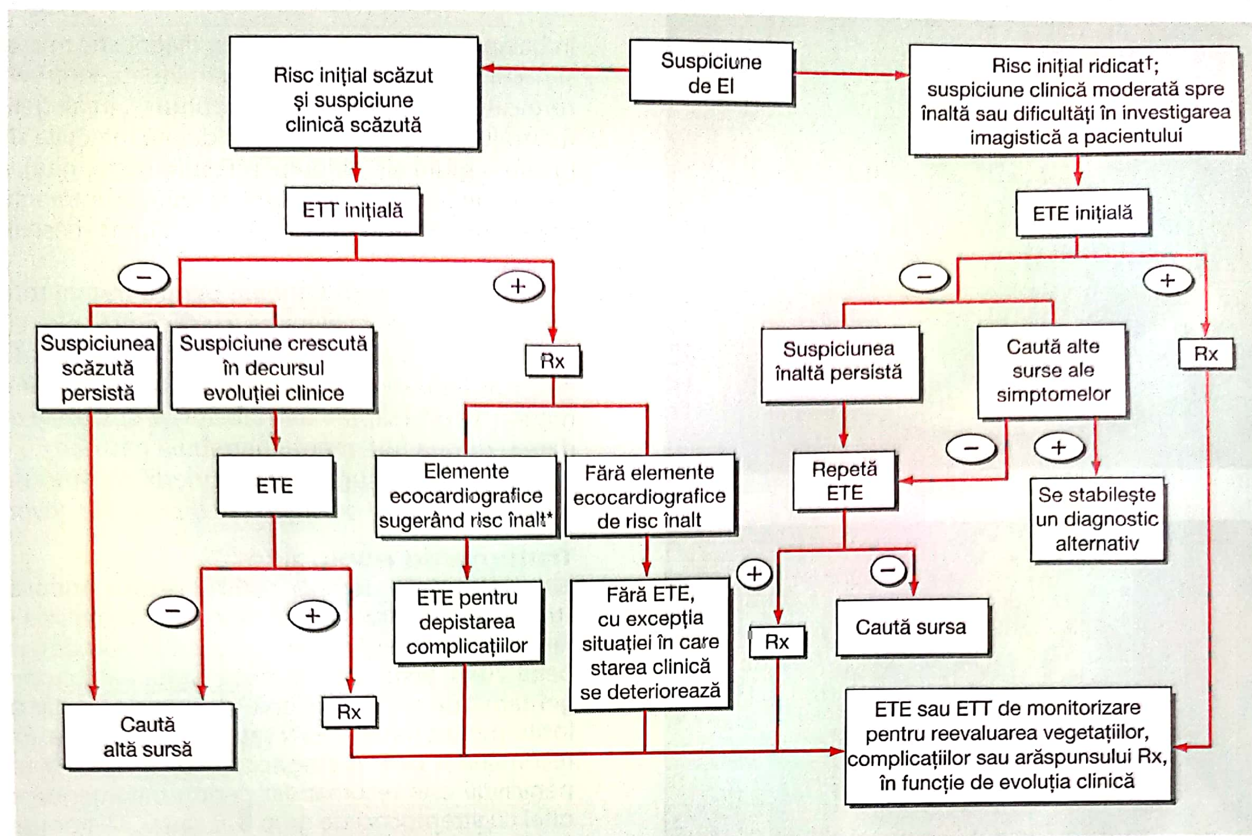


FIGURA 20-4
Folosirea în scop diagnostic a ecocardiografiei transesofagiene și transtoracice (ETE, respectiv ETT). †Riscul inițial crescut al pacientului pentru endocardită, după cum este prezentat în tabelul 20-8 sau dovada unei complicații intracardice (un nou murmur de regurgitare, noi schimbări de conducere evidentiațe electrocardiografic sau insuficiență cardiacă congestivă). *Elementele electrocardiografice de risc înalt includ vegetațiile voluminoase, ineficența valvulară, infecția paravalvulară sau disfuncția ventriculară. Radiografiile indică necesitatea inițierii tratamentului antibiotic [*Reprodus cu permisiune din Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications (Circulation 98:2936, 1998. © 1998 American Heart Association)*].

gentamicină, producerea de β-lactamază și susceptibilitatea la penicilină și ampicilină (CMI < 8 μg/mL) și la vancomicină (CMI ≥ 4 μg/mL). Dacă microorganismul izolat produce β-lactamază, pot fi utilizate, drept componentul cu acțiune asupra peretelui celular, ampicilina/sulbactamul sau vancomicina; dacă ampicilina/penicilina au o CMI ≥ 8 μg/mL, poate fi luată în considerare vancomicina; iar dacă vancomicina are o CMI ≥ 8 μg/mL, pot fi luate în considerare penicilina sau ampicilina. În absența rezistenței de nivel înalt, trebuie folosite, ca aminoglicozide, gentamicina sau streptomicina (tabelul 20-4). Dacă se înregistrează rezistență de nivel înalt la ambele medicamente, nu se va administra aminoglicozid; în schimb, se va administra un protocol de 8-12 săptămâni cu un singur antibiotic ce acționează împotriva peretelui celular – sau, în caz de *E. faecalis*, doze crescute de ampicilină combinate cu ceftriaxonă sau cu cefotaxim. Dacă această alternativă terapeutică nu dă rezultate sau dacă microorganismul izolat este rezistent la toate antibioticele folosite în mod curent, se recomandă intervenția chirurgicală. Rolul agenților terapeutici mai noi, potențial activi în tratamentul endocarditei împotriva enterococilor multidrog rezistenți (quinupristină/dalfopristină – doar pentru *E. faecium*, linezolid și daptomicină), nu a fost încă stabilit. Deși doza de gentamicină folosită pentru a atinge sinergie bactericidă în tratarea endocarditei enterorocice este mai mică decât cea folosită în tratamentul standard, nefrotoxicitatea se manifestă adesea în timpul tratamentului de 4-6 săptămâni. Protocoalele în care componentul aminoglicozidic este întrerupt după 2-3 săptămâni din cauza toxicității au avut efecte curative. Astfel, întreruperea aminoglicozidului este recomandată în cazul dezvoltării nefrotoxicitiății la pacienții care au răspuns favorabil la tratament. Ca alternativă, schema cu ampicilină-ceftriaxonă poate fi folosită pentru tratarea endocarditei cu *E. faecalis*, dacă apare nefrotoxicitatea sau dacă manifestările sunt amenințătoare de viață.

Stafilococi Protocoalele folosite pentru tratarea endocarditei stafilococice (tabelul 20-4) se bazează nu pe producerea de coagulază, ci mai degrabă pe prezența sau absența unei proteze valvulare sau a unui dispozitiv străin, pe implicarea valvelor native și pe sensibilitatea germenului la penicilină, meticilină și vancomicină. Toți stafilococii sunt considerați rezistenți la penicilină până când se dovedește că nu produc penicilinază. În mod similar, rezistența la meticilină a devenit atât de răspândită în rândul tulpinilor stafilococice, încât tratamentul ar trebui început cu o schemă pentru germeni rezistenți la meticilină și ulterior revizuită dacă tulpinile se dovedesc a fi sensibile la meticilină. Este opțională adăugarea de gentamicină pentru 3-5 zile (dacă rezultatele antibiogra-

TABELUL 20-4

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ PRODUSĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a]

MICROORGANISM	MEDICAMENT (DOZĂ, DURATA ADMINISTRĂRII)	COMENTARII
Streptococi		
Streptococi sensibili la penicilină[b], *S. gallolytocus*	• Penicilină G (2-3 mU/4 ore, IV, 4 săptămâni)	—
	• Ceftriaxonă (2 g/zi în doză unică, IV, 4 săptămâni)	Se poate folosi ceftriaxona la pacienții cu alergie întâziată la penicilină
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg/12 ore, IV, 4 săptămâni)	Se poate folosi vancomicina la pacienții cu alergie severă sau imediată la β-lactamice
	• Penicilină G (2-3 mU/kg/4 ore, IV) sau ceftriaxonă (2 g/zi, IV) pentru 2 săptămâni *plus* Gentamicină[d] (3 mg/kg, IV sau IM, în doză unică[e] sau împărțită în doze egale, la fiecare 8 ore, 2 săptămâni)	Se evită protocoalele de două săptămâni atunci când riscul de toxicitate al aminoglicozidelor este crescut și în caz de proteze valvulare sau de endocardită complicată
Streptococi cu rezistență relativă la penicilină[f]	• Penicilină G (4 mU/kg/4 ore, IV) sau ceftriaxonă (2 g/zi, IV) pentru 4 săptămâni *plus* Gentamicină[d] (3 mg/kg IV sau IM, în doză unică[e] sau împărțită în doze egale, la fiecare 8 ore, pentru 2 săptămâni)	Se preferă administrarea doar a penicilinei, la această doză, pentru șase săptămâni, sau în asociere cu gentamicină pentru primele două săptămâni, în caz de EPV indusă de streptococi cu CMI pentru penicilină ≤ 0,1 μg/mL.
	• Vancomicină[c], ca mai sus, timp de 4 săptămâni	—
Streptococi cu rezistență moderată la penicilină[g], microoorganisme cu variabilitate nutrițională sau *Gemella morbillorum*	• Penicilină G (4-5 mU/kg/4 ore, IV) sau ceftriaxonă (2 g/zi, IV) pentru 6 săptămâni *plus* Gentamicină[d] (3 mg/kg IV sau IM, în doză unică[e] sau împărțită în doze egale, la fiecare 8 ore, pentru 6 săptămâni)	Se preferă în caz de EPV indusă de streptococi cu CMI pentru penicilină > 0,1 μg/mL.
	• Vancomicină[f] , ca mai sus, timp de 4 săptămâni	—
Enterococi[h]		
	• Penicilină G (4-5 mU/kg/4 ore, IV) *plus* Gentamicină[d] (1 mg/kg/8 ore IV, ambele pentru 4-6 săptămâni)	Se poate folosi streptomicina (7,5 mg/kg/12 ore) în locul gentamicinei dacă nu se înregistrează nivel înalt de rezistență la streptomicină
	• Ampicilină (2 g/4 ore, IV) *plus* Gentamicină[d] (1 mg/kg/8 ore IV, ambele pentru 4-6 săptămâni)	—
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg/12 ore, IV) *plus* Gentamicină[d] (1 mg/kg/8 ore IV, ambele pentru 4-6 săptămâni)	Se folosește vancomicină plus gentamicină pentru pacienții alergici la penicilină sau desensibilizați la penicilină
Stafilococi		
Stafilococi sensibili la meticilină, ce infectează valve native (nu dispozitive străine)	• Nafcilină sau oxacilină (2 g/4 ore, IV, 4-6 săptămâni)	Se poate folosi penicilină (4 mU/4 ore) dacă microorganismul izolat este sensibil la penicilină (nu produce β-lactamază)
	• Cefazolină (2 g/8 ore, IV, 4-6 săptămâni)	Se poate folosi un protocol cu cefazolină la pacienții cu sensibilitate întârziată la penicilină
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg/12 ore, IV, 4-6 săptămâni)	Se poate folosi vancomicina pentru pacienții cu alergie imediată (de tipul urticariei) sau severă la penicilină
Stafilococi rezistenți la meticilină, ce infectează valve native (nu dispozitive străine)	• Vancomicină[c] (15 mg/kg/8-12 ore, IV, 4-6 săptămâni)	Utilizarea de rutină a rifampinei nu aduce o eficiență sporită a tratamentului
Stafilococi sensibili la meticilină, ce infectează proteze valvulare	• Nafcilină sau oxacilină (2 g/4 ore, IV, 6-8 săptămâni) *plus* Gentamicină[d] (1 mg/kg/8 ore IM sau IV, 2 săptămâni), plus Rifampină (300 mg/8 ore, PO, 6-8 săptămâni)	Se poate folosi gentamicina în primele două săptămâni: se stabilește sensibilitatea la gentamicină înainte de inițierea tratamentului cu rifampin (vezi în text); dacă pacientul are reacții alergice importante la penicilină, se folosește protocolul pentru stafilococii rezistenți la meticilină; dacă alergia la β-lactamice este minoră, întârziată, cefazolinul poate fi înclocuit cu oxacilină/nafcilină.

(continuare)

TABELUL 20-4

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ PRODUSĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a] (*CONTINUARE*)

MICROORGANISM	MEDICAMENT (DOZĂ, DURATA ADMINISTRĂRII)	COMENTARII
Stafilococi (*continuare*)		
Stafilococi rezistenți la meticilină, ce infectează protezele valvulare	• Vancomicină[e] (15 mg/kg/12 ore, IV, 6-8 săptămâni) *plus* Gentamicină[d] (1 mg/kg/8 ore IM sau IV, 2 săptămâni) *plus* Rifampină[i] (300 mg/8 ore, PO, 6-8 săptămâni)	Se folosește gentamicina inițial pentru două săptămâni; se determină sensibilitatea la gentamicină înaintea inițierii tratamentului cu rifampină (vezi în text).
Microorganisme HACEK		
	• Ceftriaxonă (2 g/zi, IV) în doză unică pentru 4 săptămâni	Se poate folosi o altă cefalosporină de generația a treia în doze comparabile
	• Ampicilină/sulbactam (3 g/6 ore, IV, 4 săptămâni)	—

[a] Dozele sunt calculate pentru adulți cu funcție renală normală. Dozele pentru gentamicină, streptomicină și vancomicină trebuie ajustate în caz de funcție renală redusă. Pentru calcularea dozei de gentamicină și streptomicină per kilogram se folosește greutatea corporală ideală (bărbați = 50 kg + 2,3 kg la fiecare 2,5 cm de înălțime, când înălțimea depășește 152,5 cm; femei = 45,5 kg + 2,3 kg la fiecare 2,5 cm de înălțime, când înălțimea depășește 152,5 cm).

[b] CMI ≤ 0,1 µg/mL.

[c] Doza de vancomicină se bazează pe greutatea corporală actuală. Pentru infecțiile streptococice și enterococice, ajustați pentru un nivel bazal de 10-15 µg/mL, iar pentru cele stafilococice, de 15-20 µg/mL.

[d] Aminoglicozidele nu trebuie administrate în doză zilnică unică în caz de endocardite enterococice și ar trebui introduse în tratament de la început, ca parte a terapiei inițiale. Concentrațiile de vârf și concentrațiile serice bazale la o oră după o perfuzie de 20-30 de minute sau după o injecție IM sunt de aproximativ 3,5 µg/mL și, respectiv, de ≤ 1 µg/mL; concentrațiile de vârf și concentrațiile serice bazale de streptomicină (la aceleași momente ca pentru gentamicină) sunt de 20-35 µg/mL și respectiv de < 10 µg/mL.

[e] Netilmicina (4 mg/kg/zi, în doză unică) poate fi utilizată în locul gentamicinei.

[f] CMI > 0,1 µg/mL și < 0,5 µg/mL.

[g] CMI ≥ 0,5 µg/mL și < 8 µg/mL.

[h] Este nevoie de stabilirea sensibilității la antibiotice (vezi în text).

[i] Rifamipina crește necesarul de warfarină și de dicumarol pentru realizarea funcției de anticoagulare.

mei permit) la un β-lactamic, pentru a crește eficiența tratamentului în caz de endocardită pe valvă mitrală sau de valvă aortică nativă. În timp ce adăugarea gentamicinei grăbește în foarte mică măsură eradicarea bacteriemiei, ea nu îmbunătățește ratele de supraviețuire și chiar și protocoalele scurtate de tratament cu gentamicină se asociază cu nefrotoxicitate. Astfel, nu sunt recomandate. Gentamicina nu se adaugă în general vancomicinei în acest context.

Pentru tratamentul endocarditei cauzate de *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA), se recomandă dozarea vancomicinei pentru atingerea concentrațiilor bazale de 15-20 µg/mL, cu menționarea faptului că acest protocol se poate asocia cu nefrotoxicitate. Deși rezistența la vancomicină este rară la stafilococi, sensibilitatea scăzută la vancomicină a tulpinilor MRSA se întâlnește tot mai des. Microorganismele izolate care prezintă o CMI de vancomicină de 4-16 µg/mL au sensibilitate intermediară și sunt cunoscute ca *S. aureus* cu rezistență intermediară la vancomicină (VISA). Microorganismele cu CMI de 2 µg/mL pot conține subpopulații cu CMI mai mare. Acestea, numite VISA hetero-rezistente (hVISA), nu pot fi detectate prin antibiograme de rutină. Din cauza farmacocineticii/farmacodinamiei vancomicinei, omorârea unui MRSA cu o vancomicină cu CMI de 2 µg/mL este imprevizibilă, chiar și la doze agresive de vancomicină. Deși nu a fost aprobată de FDA, daptomicina (6 mg/kg sau, conform altor opinii ale experților, 8-10 mg/kg), o dată pe zi, IV a fost recomandată ca alternativă la vancomicină, mai ales pentru endocardita produsă de VISA, hVISA și microorganismele izolate cu o CMI de vancomicină de 2 µg/mL. Aceste izolate trebuie testate pentru sensibilitatea la daptomicină. Tratamentul endocarditei la care bacteriemia persistă în ciuda tratamentului depășește scopul acestui capitol și necesită consultarea cu un specialist în boli infecțioase. Nu a fost stabilită încă eficacitatea pentru linezolid în endocardita de inimă stângă cu MRSA.

Endocardita cu *S. aureus* sensibil la meticilină necomplicată sau limitată la tricuspidă sau la valva pulmonară – afecțiune ce survine aproape exclusiv la persoanele care își injectează droguri – poate fi adeseori tratată cu o schemă de două săptămâni ce combină oxacilina sau nafcilina (dar nu vancomicina) cu gentamicina. Pacienții cu febră prelungită (≥ 5 zile) sub tratament sau cu multiple embolii septice pulmonare trebuie să primească tratament standard. Endocardita inimii drepte provocată de MRSA se tratează pentru patru săptămâni cu o schemă standard cu vancomicină sau cu daptomicină (6 mg/kg zilnic, în doză unică).

EPV stafilococică este tratată cu o schemă multidrog, 6-8 săptămâni. Rifampina este componentul esențial deoarece omoară stafilococii aderenți în biofilm la materialele străine. Doi alți agenți (selectați pe baza antibiogramei) sunt combinați cu rifampina pentru a preveni apariția rezistenței *in vivo*. Deoarece numeroși stafilococi (mai ales

MRSA și *S. epidermidis*) sunt rezistenți la gentamicină, înaintea începerii tratamentului cu rifampină trebuie stabilită sensibilitatea la gentamicină sau alt antibiotic alternativ. Dacă germenul este rezistent la gentamicină, atunci în locul acesteia trebuie folosit un alt aminoglicozid, o fluorquinolonă (aleasă pe baza antibiogramei) sau un alt antibiotic activ.

Alte microorganisme În absența meningitei, endocardita provocată de *S. pneumoniae* cu o CMI la penicilină ≥ 1 μg/mL poate fi tratată cu penicilină administrată IV (4 milioane de unități la fiecare 4 ore), ceftriaxonă (2 g/zi în doză unică) sau cefotaxim (în doze similare). Infecția cauzată de tulpini pneumococice cu o CMI la penicilină ≥ 2 μg/mL trebuie tratată cu vancomicină. Până la stabilirea sensibilității la penicilină, tratamentul va consta în vancomicină plus ceftriaxonă, mai ales dacă este suspectată o meningită comorbidă. Endocardita cu *P. aeruginosa* se tratează cu penicilină antipseudomonas (ticarcilină sau piperacilină) și cu doze mari de tobramicină (8 mg/zi în trei doze). Endocardita cauzată de Enterobacteriaceae se tratează cu un β-lactamic puternic plus un aminoglicozid. Endocardita cu corynebacterii se tratează cu penicilină plus un aminoglicozid (dacă germenul este sensibil la aminoglicozid) sau cu vancomicină, care este înalt bactericidă pentru majoritatea acestor tulpini. Tratamentul pentru endocardita cu specii de *Candida* constă în administrarea de amfotericină B plus fucitozină și prin intervenție chirurgicală timpurie; se recomandă supresia pe termen lung (dacă nu nedefinit) cu un azol pe cale orală. Tratamentul cu caspofungin al endocarditei cu *Candida* spp. a fost eficient în cazuri sporadice; totuși, nu a fost stabilit rolul echinocandinelor în acest context.

Tratamentul empiric În stabilirea și punerea în practică a tratamentului fără a avea la dispoziție rezultatele testelor de cultură (de exemplu, înainte ca rezultatele să fie cunoscute sau atunci când culturile sunt negative), trebuie luate în considerare indiciile clinice (de exemplu, locul infecției, predispozițiile pacientului), precum și datele epidemiologice privind etiologia. Astfel, tratamentul empiric pentru endocardita acută la o persoană care își injectează droguri ar trebui să acopere MRSA și bacilii gram-negativi. Tratamentul cu vancomicină plus gentamicină, inițiat imediat după obținerea rezultatelor testelor prin culturi, acoperă aceste cauze, precum și multe altele. În mod similar, tratamentul endocarditei nosocomiale trebuie să acopere MRSA. În ceea ce privește tratamentul episoadelor cu culturi negative, trebuie exclusă endocardita marantică și trebuie identificați germenii fastidioși prin teste serologice. În absența unui tratament antibiotic anterior, este puțin probabil ca infecțiile cu *S. aureus*, SCN sau cu enterococi să se asocieze culturilor serice negative; astfel, în aceste situații, tratamentul empiric recomandat nu țintește aceste microorganisme, ci mai degrabă germenii cu variabilitate nutrițională, pe cei din grupul HACEK și din genul *Bartonella*. În așteptarea datelor necesare pentru stabilirea diagnosticului, EVN subacută cu culturi serice negative se tratează fie cu ampicilină-sulbactam (12 g la fiecare 24 de ore), fie cu ceftriaxonă plus gentamicină; se adaugă doxiciclina (100 mg x 2/zi) pentru acoperirea speciilor de *Bartonella*. Vancomicina, gentamicina, cefepima și rifampina trebuie folosite în cazul implicării de proteze valvulare inserate de ≥ 1 an. Tratamentul empiric pentru proteze valvulare infectate, inserate de peste un an, este similar cu cel pentru EPV cu culturi negative. În cazul în care culturile negative pot fi consecința tratamentului antibiotic administrat anterior, se impune administrarea unui tratament empiric cu spectru mai larg, cu o atenție deosebită pentru patogenii cu potențial de a fi inhibați de tratamentul specific anterior.

Tratamentul antibiotic administrat în ambulatoriu Pacienții complianți care prezintă culturi serice sterile, care nu au febră și nici rezultate clinice sau ecocardiografice care să sugereze o complicație iminentă pot continua tratamentul în ambulatoriu. Sunt necesare monitorizarea atentă și un mediu familial stabil, precum și stabilirea unui acces IV previzibil și utilizarea unor agenți antimicrobieni stabili în soluție.

Monitorizarea tratamentului antibiotic Determinarea titrului seric bactericid – la pacientul sub tratament, cea mai mare diluție a serului care omoară 99,9% din inoculul standard de microorgansim infectant – nu se mai recomandă pentru evaluarea schemelor standard. Totuși, în tratamentul endocarditei provocate de germeni neobișnuiți, această măsură poate oferi o evaluare personalizată a efectului antibioticului *in vivo*. De asemenea, trebuie monitorizate concentrațiile serice ale aminoglicozidelor și ale vancomicinei.

Toxicitatea antibioticelor, inclusiv reacțiile alergice, apare la 25-40% din pacienți, de obicei în a treia săptămână de tratament. De aceea trebuie efectuate periodic teste serologice pentru depistarea eventualei toxicități renale, hepatice și hematologice.

Hemoculturile trebuie repetate zilnic până când devin sterile, reverificate în cazul în care febra apare din nou și repetate la 4-6 săptămâni după finalizarea tratamentului pentru ca vindecarea să fie certă. Culturile sanguine devin sterile în două zile de la începerea tratamentului corespunzător atunci când infecția este cauzată de streptococi viridans, de enterococi sau de microorganisme HACEK. În endocardita cu *S. aureus*, tratamentul cu β-lactamice duce la obținerea unor culturi sterile în 3-5 zile, în vreme ce în endocardita cu MRSA, hemoculturile pot rămâne pozitive 7-9 zile sub tratament cu vancomicină. Persistența bacteriemiei cu MRSA în ciuda unei dozări adecvate a vancomicinei poate indica infecție prin tulpini cu sensibilitate scăzută la vancomicină și, astfel, poate semnala nevoia unui tratament alternativ. Atunci când febra persistă șapte zile în ciuda tratamentului antibiotic adecvat, pacienții ar trebui evaluați pentru prezența unor abcese paravalvulare, extracardiace (splenice, renale) sau a unor complicații (de tip embolic). Reapariția febrei ridică suspiciunea pentru aceste complicații, dar și pentru reacții adverse la medicament sau complicații nosocomiale. Sub tratament eficient, vegetațiile scad în dimensiuni; totuși, la trei luni după vindecare, 50% sunt nemodificate, iar 25% sunt ușor mărite.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL Complicațiile intracardiace și cele de la nivelul sistemului nervos central sunt cauze importante de morbiditate și deces. În unele cazuri, tratamentul eficient al acestor complicații necesită intervenția chirurgicală. Indicațiile tratamentului chirurgical cardiac al endocarditei (**tabelul 20-5**) au fost

stabilite în urma unor studii observaționale și a opiniilor avizate. Amploarea indicațiilor individuale variază; astfel, riscurile și beneficiile, precum și momentul intervenției chirurgicale trebuie individualizate (**tabelul 20-6**). Dintre pacienții cu endocardită de inimă stângă, 25-40% sunt supuşi intervenției chirurgicale în timpul infecției active, ratele fiind ceva mai ridicate în EPV față de cele din EVN. Majoritatea intervențiilor chirurgicale sunt justificate de evenimente clinice rezultate în urma complicațiilor cardiace, care sunt cel mai frecvent detectate prin ecografie transesofagiană. În absența studiilor randomizate care să evalueze beneficiul chirurgiei pentru supraviețuire, efectul acesteia a fost evaluat în studii ce au comparat grupuri de pacienți tratați medical, respectiv chirurgical, similari din punctul de vedere al indicației chirurgicale, cu ajustări privind predictorii decesului (comorbiditățile) și momentul intervenției chirurgicale. Deși rezultatele studiilor variază, efectuarea intervenției chirurgicale pentru cei care au primit astfel de recomandări pare să aducă un beneficiu semnificativ privind supraviețuirea (27-55%), care devine evident doar după o urmărire de ≥ 6 luni de la intervenție. În timpul primelor săptămâni postintervenție, riscul de mortalitate este de fapt crescut (riscul adus de boală şi cel adus de intervenția chirurgicală). În cazurile cu indicații mai puțin clare pentru manevre chirurgicale, această combinație de riscuri privind mortalitatea poate altera potențialele beneficii pe termen lung. Cele mai mari beneficii se înregistrează în cazul EVN complicată cu insuficiență cardiacă sau cu abces miocardic; beneficiile sunt mai puțin clare pentru EPV; această diferență poate să reflecte eșantioanele populaționale distincte din studiile relevante.

TABELUL 20-5

INDICAȚIILE PENTRU INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ LA PACIENȚII CU ENDOCARDITĂ

Intervenția chirurgicală este necesară pentru un rezultat optim

- Insuficiență cardiacă congestivă moderată sau severă cauzată de disfuncția valvulară
- Proteză valvulară instabilă parțial dehiscentă
- Bacteriemie persistentă în ciuda tratamentului antibacterian optim
- Lipsa tratamentului microbicid eficient (de exemplu, în caz de endocardită cu fungi sau cu *Brucella* spp.)
- EPV cu *S. aureus* și cu complicații intracardiace
- Recidivă a endocarditei protezelor valvulare după tratament antibiotic optim

Intervenția chirurgicală este puternic luată în considerare, pentru un prognostic mai bun[a]

- Extensie perivalvulară a infecției
- Răspuns slab la tratament în caz de endocardită cu *S. aureus* ce afectează valva mitrală sau aortică
- Vegetații mari hipermobile (> 10 mm în diametru) cu risc crescut de embolism
- Febră persistentă inexplicabilă (≥ 10 zile) la o endocardită de valve native cu culturi negative
- Endocardită ce răspunde slab la tratament sau recidivează din cauza enterococilor cu rezistență înaltă la antibiotice sau a bacililor gram-negativi

[a] Indicația de chirurgie trebuie să fie atent evaluată; descoperirile sunt de obicei combinate cu alte indicații pentru intervenția chirurgicală.

Insuficiența cardiacă congestivă ICC refractară moderată sau severă provocată de o disfuncție valvulară nou instalată sau agravată reprezintă o indicație majoră pentru tratamentul chirurgical al endocarditei. La șase luni după urmărire, pacienții cu endocardită de inimă stângă și cu insuficiență cardiacă moderată spre severă produsă de disfuncția valvulară care primesc doar tratament medicamentos au o rată de mortalitate de 50%; cifra este de 15% în rândul pacienților similari care au fost tratați chirurgical. Beneficiul chirurgiei pentru supraviețuire a fost observat atât în cazul EVN, cât și al EPV. Chirurgia poate atenua stenoza funcțională produsă de vegetațiile voluminoase sau poate reda competența valvelor regurgitante prin reparare sau prin înlocuire.

Infecția perivalvulară Această complicație, care este cea mai frecventă infecție a valvei aortice, apare în 10-15% din infecțiile valvelor native și 45-60% din ale protezelor. Diagnosticul este sugerat de febră persistentă inexplicabilă sub tratament corespunzător, de apariția unor noi anomalii de conducere pe electrocardiogramă și de apariția pericarditei. ETE cu Doppler color este testul de elecție pentru a depista abcesele perivalvulare (cu o sensibilitate ≥ 85%). Pentru rezultate optime, este necesară intervenția chirurgicală, mai ales atunci când febra persistă, când se dezvoltă o fistulă, protezele sunt dehiscente și instabile și când infecția invazivă recidivează după tratamentul corespunzător. Trebuie monitorizat ritmul cardiac, întrucât blocurile cardiace de grad înalt necesită inserția unui pacemaker.

Infecția necontrolată Hemoculturile care continuă să fie pozitive sau febra fără cauze clare (la pacienți cu endocardită care prezintă culturi fie pozitive, fie negative), în ciuda tratamentului antibiotic optim, pot fi expresia unei infecții necontrolate și pot impune intervenția chirurgicală. Tratamentul chirurgical se recomandă și în cazurile de endocardită produsă de germeni pentru care experiența arată lipsa unor terapii antibiotice eficiente (de exemplu, specii de *Candida*, alți fungi, *P. aeruginosa*, alți bacili gram-negativi rezistenți, specii din genul *Brucella* și probabil *C. burnetti*).

Endocardita cu S. aureus Rata mortalității pentru EPV cu *S. aureus* este mai mare de 50% în cazurile tratate medicamentos, dar scade la 25% în cazurile tratate chirurgical. La pacienții cu complicații intracardiace asociate EPV cu *S. aureus*, intervenția chirurgicală scade rata mortalității de 20 de ori. Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare la pacienții cu infecție cu *S. aureus* de valve native aortice sau mitrale care au vegetații vizibile la ETT și care rămân septici în prima săptămână de tratament. Endocardita izolată la valvele tricuspide, deși însoțită de febră persistentă, rareori necesită intervenție chirurgicală.

Profilaxia embolilor sistemici Decesul și persistența morbidității ca urmare a embolilor afectează în general doar pacienții cu ocluzie de artere cerebrale sau coronare. Deși identificarea ecocardiografică a dimensiunilor și anatomiei vegetațiilor semnalează riscul înalt de emboli sistemici, ea nu identifică pacienții la care beneficiile intervenției chirurgicale în prevenirea embolizării depășește clar riscul procedurii chirurgicale. Intervenția

TABELUL 20-6

MOMENTUL INTERVENŢIEI CHIRURGICALE LA PACIENŢII CU ENDOCARDITĂ

MOMENT	INDICAŢII PENTRU INTERVENŢIA CHIRURGICALĂ	
	DOVEZI CARE SUSŢIN PUTERNIC	DOVEZI AMBIGUE, DAR MAJORITATEA OPINIILOR SUNT ÎN FAVOAREA CHIRURGIEI
Urgenţă maximă (în aceeaşi zi)	Regurgitare aortică acută plus închidere prematură a valvei mitrale Abces de sinus Valsalva rupt în inima dreaptă Ruptură a sacului pericardic	
Urgent (în 1-2 zile)	Vegetaţia obstruează valva Proteză instabilă (dehiscentă) Regurgitare acută aortică sau mitrală cu insuficienţă cardiacă (clasa III sau IV NYHA) Perforaţie septală Extensia perivalvulară a infecţiei cu/fără schimbări noi ale sistemului de conducere vizibile electrocardiografic Lipsa tratamentului antibiotic eficient	Embol major plus vegetaţie voluminoasă persistentă (> 10 mm în diametru)
Electiv (de preferat cât mai devreme)	Regurgitare prostetică paravalvulară progresivă Disfuncţie valvulară plus infecţie persistentă după ≥ 7-10 zile de tratament antimicrobian Endocardită fungică	EPV stafilococică EPV precoce (≤ 2 luni postchirurgie valvulară) Endocardită fungică (*Candida* spp.) Microorganisme rezistente la antibiotice

Notă: EPV = endocardita protezelor valvulare.
Sursă: adaptat din L Olaison, G Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

chirurgicală are cel mai probabil beneficii nete în prevenirea embolilor atunci când aduce simultan şi alte beneficii – de exemplu, repararea unei valve cu disfuncţie moderată sau debridarea unui abces paravalvular. Doar 3,5% din pacienţi trec printr-o intervenţie chirurgicală numai pentru a preveni embolii sistemici. Reparaţia valvulară ce evită inserarea unei proteze îmbunătăţeşte raportul beneficiu/risc al intervenţiei ce vizează vegetaţia.

Momentul intervenţiei chirurgicale În general, atunci când sunt identificate indicaţiile de tratament chirurgical pentru endocardita infecţioasă, intervenţia chirurgicală nu ar trebui întârziată pe motivul permiterii începerii tratamentului antibiotic adiţional, întrucât această acţiune creşte riscul de deces (tabelul 20-6). După 14 zile de administrare a tratamentului antibiotic recomandat, culturile din valvele excizate sunt negative în 99% din cazurile cu endocardită streptococică, respectiv în 50% din cazurile cu *S. aureus*. Endocardita recidivantă pe o proteză valvulară nou implantată apare în 2% din cazuri din EVN activă, respectiv în 6-15% din cazurile de EPV activă. Aceste procente nu justifică asumarea riscului de prognostic negativ pe care îl presupune intervenţia întârziată, mai ales la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, cu disfuncţie valvulară şi cu infecţii stafilococice. Întârzierea este justificată numai atunci când infecţia este controlată şi când insuficienţa cardiacă congestivă este rezolvată prin tratament medicamentos.

La pacienţii care au suferit complicaţii neurologice din cauza endocarditei, pot apărea deteriorări neurologice suplimentare ca urmare a intervenţiei chirurgicale cardiace. Riscul deteriorării neurologice este asociat cu tipul complicaţiilor neurologice şi cu intervalul de timp scurs între apariţia complicaţiei şi intervenţie. Oricând este posibil, intervenţia chirurgicală cardiacă trebuie întârziată cu 2-3 săptămâni după un infarct embolic nonhemoragic şi cu patru săptămâni după o hemoragie cerebrală. Un anevrism micotic rupt trebuie tratat anterior intervenţiei chirurgicale pe cord.

Antibioticoterapia după chirurgia cardiacă Vizualizarea bacteriilor pe preparatele colorate Gram obţinute din valvele excizate nu indică în mod obligatoriu un eşec al tratamentului antibiotic. Germenii au fost detectaţi în valvele excizate prin coloraţie Gram – sau prin PCR – la 45% din pacienţii care au terminat cu succes tratamentul pentru endocardită. La doar 7% din aceşti pacienţi, microorganismele au crescut pe culturi, majoritatea lor fiind germeni neobişnuiţi sau rezistenţi la antibiotice. În ciuda detectării germenilor sau ADN-ului lor, recidiva endocarditei după chirurgie este rară. Astfel, atunci când într-o endocardită EVN necomplicată produsă de germeni sensibili la antibiotice, culturile din valve sunt negative, durata tratamentului preoperator plus a celui postoperator trebuie să egaleze durata totală a tratamentului recomandat, cu aproximativ două săptămâni de tratament administrat postchirurgical. În caz de endocardită complicată cu abcese paravalvulare, de EPV tratată parţial sau în cazurile cu valve care dau culturi pozitive, un regim complet de tratament trebuie administrat postoperator.

Complicaţiile extracardiace Abcesele splenice se dezvoltă la 3-5% din pacienţii cu endocardită. Trata-

mentul eficient necesită fie drenaj percutanat ghidat imagistic, fie splenectomie. Anevrismele micotice apar la 2-15% din pacienții cu endocardită; o jumătate dintre aceste cazuri implică arterele cerebrale, iar pacienții se prezintă cu cefalee, simptome neurologice focale sau cu hemoragie. Anevrismele cerebrale trebuie monitorizate angiografic. Unele se vor remite cu tratament antibiotic eficient, dar cele care persistă, care se măresc sau care se fisurează ar trebui tratate chirurgical, dacă este posibil. Anevrismele extracerebrale se manifestă prin dureri și formațiuni locale, ischemie locală sau sângerare; aceste anevrisme sunt tratate prin rezecție.

REZULTATE

Printre factorii care pot influența rezultatele tratamentului menționăm: vârsta înaintată, comorbiditățile severe și diabetul zaharat, întârzierea punerii diagnosticului, prezența protezelor valvulare sau implicarea valvei aortice, un microorganism invaziv (*S. aureus*) sau rezistent la antibiotice (*P. aeruginosa*, *Candida* spp.), complicațiile majore intracardiace sau neurologice. Decesul și rezultatele nefavorabile sunt adesea legate nu de tratamentul antibiotic, ci de implicarea comorbidităților sau a complicațiilor viscerale ale endocarditei. Per total, rata de supraviețuire pentru pacienții cu EVN cauzată de steptococi viridians, de microorganisme din grupul HACEK sau de enterococi (sensibili la terapia sinergică) este de 85-90%. Pentru EVN cu *S. aureus* la pacienții care nu folosesc droguri injectabile, rata de supraviețuire variază între 55 și 70%, în timp ce, pentru toxicomani, rata supraviețuirii este de 85-90%. EPV debutată în mai puțin de două luni de la intervenția chirurgicală are o mortalitate de 40-50% din cazuri, în timp ce, pentru debutul târziu, procentele sunt de numai 10-20%.

PROFILAXIE

În trecut, într-un efort de prevenire a endocarditei (mult timp un obiectiv al practicii clinice), comisiile de experți au susținut administrarea de antibiotice pe cale sistemică anterioară multor proceduri cu risc de bacteriemie. În absența unor studii clinice, o reevaluare a dovezilor indirecte privind profilaxia cu antibiotice în scopul prevenirii endocarditei realizată de către American Heart Association a culminat în ghiduri cu retragerea recomandărilor anterioare și restricționarea folosirii antibioticelor în scop profilactic. Cel mult, beneficiul profilaxiei cu antibiotice este minim. În studiile caz-control, tratamentele dentare – considerate pe scară largă ca fiind asociate cu endocardita – au fost semnalate ca precedând endocardita cu o frecvență nu mai mare decât cea din cazurile de control. Mai mult, frecvența și magnitudinea bacteriemiei asociate cu procedurile dentare și cu activitățile de zi cu zi (de exemplu, spălatul pe dinți și folosirea aței dentare) sunt similare. Deoarece procedurile dentare sunt puțin frecvente, expunerea structurilor cardiace la germeni din cavitatea bucală ajunși în fluxul sanguin este sensibil mai mare ca urmare a activităților zilnice de rutină decât ca o consecință a intervențiilor stomatologice. Relația dintre procedurile gastrointestinale și genito-urinare și endocardita ulterioară acestora este mai strânsă decât cea care vizează procedurile stomatologice. În plus, estimările cost-eficiență și cost-beneficii sugerează că profilaxia cu antibiotice reprezintă o ineficientă utilizare a resurselor.

TABELUL 20-7

SCHEME ANTIBIOTICE PENTRU PROFILAXIA ENDOCARDITEI LA ADULȚII CU RISC CRESCUT DE LEZIUNI CARDIACE[a,b]

A. Schemă orală standard
   1. Amoxicilină: 2 g PO cu o oră înainte de procedură
B. Incapacitatea de a lua medicamente pe cale orală
   1. Ampicilină: 2 g IV sau IM cu o oră înainte de procedură
C. Alergie la penicilină
   1. Claritromicină sau azitromicină: 500 mg PO cu o oră înainte de procedură
   2. Cefalexin[c]: 2 g PO cu o oră înainte de procedură
   3. Clindamicină: 600 mg PO cu o oră înainte de procedură
D. Alergie la penicilină, incapacitate de a lua medicamente pe cale orală
   1. Cefazolin[c] sau ceftriaxonă[c]: 1 g IV sau IM cu 30 de minute înainte de procedură
   2. Clindamicină: 600 mg IV sau IM cu o oră înainte de procedură

[a] Dozajul pentru copii: amoxicilină, ampicilină, cefalexin sau cefadroxil: 50 mg/kg PO; pentru cefazolin: 25 mg/kg IV; clindamicină: 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; claritromicină: 15 mg/kg PO; vancomicină: 20 mg/kg IV.
[b] Pentru leziunile cu risc crescut, vezi tabelul 20-8. Profilaxia nu este recomandată pentru alte leziuni.
[c] Nu se folosesc cefalosporine la pacienții cu hipersensibilitate imediată la penicilină (urticarie, angioedem, anafilaxie).
Sursa: Wilson W. et al: Circulation 116:1736, 2007, publicat online la 19/4/2007.

Studiile pe animale sugerează că profilaxia antibiotică poate fi eficientă. Astfel, este posibil ca rare cazuri de endocardită să fie prevenite. Cântărind potențialele beneficii, posibilele efecte adverse și costurile asociate profilaxiei cu antibiotice, American Heart Association și European Society of Cardiology recomandă acum administrarea profilactică de antibiotice (**tabelul 20-7**) doar pacienților cu riscul cel mai mare de morbiditate severă sau de deces prin endocardită (**tabelul 20-8**). Menținerea unei bune igiene orale este esențială. Profilaxia este recomandată numai atunci când se acționează asupra epiteliului gingival sau regiunii periapicale

TABELUL 20-8

LEZIUNI CARDIACE CU RISC ÎNALT PENTRU CARE SE RECOMANDĂ PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎNAINTE DE INTERVENȚIILE STOMATOLOGICE
Proteze valvulare cardiace
Endocardită în antecedente
Boală cardiacă congenitală cianotică netratată, inclusiv șunturi sau abordări paliative
Defecte cardiace congenitale complet reparate, în intervalul de șase luni postreparator
Afecțiuni cardiace congenitale incomplet rezolvate, cu defecte reziduale adiacente materialului prostetic
Valvulopatie ce se dezvoltă după transplantul cardiac

Sursa: Wilson W. et al: Circulation 116:1736, 2007, publicat online la 19/4/2007.

a dinților sau când se perforează mucoasa bucală (inclusiv în intervențiile chirurgicale pe tractul respirator). Profilaxia nu este recomandată pacienților care au suferit intervenții gastrointestinale sau genito-urinare. Pacienții cu risc înalt trebuie tratați înaintea sau în timpul procedurilor la nivelul tractului genito-urinar infectat, pielii infectate sau țesuturilor moi infectate. Society for Antimicrobial Chemotherapy din Marea Britanie continuă să recomande profilaxia pentru pacienții la risc ce sunt supuși anumitor proceduri gastrointestinale și genito-urinare. Spre deosebire de aceștia, National Institute for Health and Clinical Excellence din Marea Britanie nu a găsit dovezi convingătoare că profilaxia cu antibiotice ar fi fost rentabilă și a recomandat întreruperea acestei practici (vezi www.nice.org.uk/guidance/CG64).

CAPITOLUL 21
AFECȚIUNILE PERICARDULUI

Eugene Braunwald

FUNCȚIILE NORMALE ALE PERICARDULUI

Pericardul normal este un sac cu două foițe; pericardul visceral este o membrană seroasă, separată printr-o cantitate mică de lichid (15-50 mL), un ultrafiltrat de plasmă, de pericardul parietal fibros. Pericardul normal exercită o forță restrictivă, prevenind astfel dilatarea bruscă a camerelor inimii, în special a atriului și ventriculului drept, în timpul exercițiilor fizice și hipervolemiei. În plus, menține poziția anatomică a cordului, minimizează forțele de frecare dintre inimă și structurile înconjurătoare, previne deplasarea inimii și răsucirea marilor vase, și, cel mai probabil, întârzie și extinderea infecțiilor de la plămâni și spațiul pleural la inimă. Totuși, absența completă a pericardului, fie congenitală, fie postchirurgicală, nu produce o boală evidentă clinic. În defectele pericardice parțiale ce afectează partea stângă a inimii, este posibil ca trunchiul pulmonar și atriul stâng să protruzioneze prin defect; foarte rar, hernierea și strangularea ulterioară a atriului stâng pot duce la moarte subită.

PERICARDITA ACUTĂ

Pericardita acută, de departe cea mai frecventă patologie a pericardului, poate fi clasificată atât clinic, cât și etiologic (**tabelul 21-1**). Există patru elemente principale de diagnostic:

1. *Durerea toracică* este un simptom important, dar variabil, prezent în diferite forme de pericardită acută. De obicei, se întâlnește în formele acute de pericardită și în numeroase forme presupuse a fi asociate cu fenomene de hipersensibilitate sau autoimune. Durerea este adeseori absentă în pericardita tuberculoasă cu evoluție lentă, în cea postiradiere, în cea neoplazică și în pericardita uremică. Durerea din pericardita acută este adeseori severă, retrosternală și precordială stângă, cu iradiere la nivelul gâtului, al brațelor sau al umărului stâng. Frecvent, durerea este pleuritică, consecutivă instalării inflamației pleurale ce însoțește pericardita (deci ascuțită și agravată de inspirație și de tuse), dar uneori este constantă, constrictivă și iradiază într-un braț sau în ambele, similar durerii din ischemia miocardică. De aceea, confuzia cu infarctul miocardic acut (IMA) este frecventă. Totuși, caracteristic este faptul că durerea pericardică poate fi atenuată de ridicarea în picioare și de aplecarea corpului spre înainte și se intensifică la așezarea pacientului în decubit dorsal. Diferențierea IMA de pericardita acută devine o adevărată provocare atunci când, în pericardita acută, cresc valorile biomarkerilor serici de leziune miocardică, precum creatinkinaza și troponina, probabil din cauza implicării concomitente a epicardului în procesul inflamator (o epimiocardită), cu necroză miocitară ulterioară. Totuși, aceste modificări, dacă apar, sunt destul de modeste în pericardită, ținând cont de nivelul supradenivelării electrocardiografice a segmentului ST. Această disociere este utilă în diferențierea celor două afecțiuni.
2. *Frecătura pericardică* – un zgomot de fricțiune ce poate fi auzit la aproximativ 85% din acești pacienți; poate avea până la trei componente pe fiecare ciclu cardiac, are tonalitate înaltă și este descris ca rugos, de zgâriere. Sunetul poate fi stimulat uneori atunci când diafragma stetoscopului este aplicată ferm pe peretele toracic la nivelul rebordului costal stâng. Este auzit cel mai frecvent la sfârșitul expirului, cu pacientul în picioare și cu trunchiul aplecat spre înainte. Frecătura este adeseori inconstantă, iar sunetul puternic de du-te-vino produs ca de frecarea unei bucăți de piele poate să dispară în

TABELUL 21-1

CLASIFICAREA PERICARDITELOR

Clasificare clinică

I. Pericardită acută (< 6 săptămâni)
   A. Fibrinoasă
   B. Cu revărsat (seros sau sanguinolent)
II. Pericardită subacută (6 săptămâni – 6 luni)
   A. Lichidiană-constrictivă
   B. Constrictivă
III. Pericardita cronică (> 6 luni)
   A. Constrictivă
   B. Cu revărsat
   C. Adezivă (nonconstrictivă)

Clasificare etiologică

I. Pericardită infecțioasă
   A. Virală (virusuri coxsackie A și B, ecovirus, virus urlian, adenovirus, virus hepatitic, HIV)
   B. Piogenică (pneumococ, streptococ, stafilococ, *Neisseria*, *Legionella*)
   C. Tuberculoasă
   D. Fungică (histoplasmoză, coccidioidomicoză, candidoză, blastomicoză)
   E. Alte infecții (sifilitică, cu protozoare, parazitară)
II. Pericardită non-infecțioasă
   A. Infarct miocardic acut
   B. Uremie
   C. Neoplazie
      1. Tumori primare (benigne sau maligne, mezoteliom)
      2. Tumori care metastazează la nivelul pericardului (cancerul pulmonar și de sân, limfomul, leucemia)
   D. Mixedem
   E. Colesterolemie
   F. Chilopericard
   G. Traumatism
      1. Cu penetrarea peretelui toracic
      2. Nepenetrant
   H. Disecție de aortă (cu scurgeri în sacul pericardic)
   I. Postiradiere
   J. Febră familială mediteraneană
   K. Pericardită familială
      1. Nanism Mullbrey[a]
   L. Idiopatică acută
   M. Boala Whipple
   N. Sarcoidoză
III. Pericardita presupusă a fi asociată cu o reacție de hipersensibilitate sau autoimună
   A. Reumatismul articular acut
   B. Boală vasculară colagenică (lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă, spondilită ankilozantă, sclerodermie, reumatism articular acut, granulomatoză cu poliangeită)
   C. Indusă de consumul de medicamente (de exemplu, procainamida, hidralazina, fenitoina, izoniazida, minoxidilul, anticoagulantele, metisergida)
   D. Consecutivă unei leziuni cardiace
      1. Postinfarct miocardic (sindromul Dressler)
      2. Postpericardiotomie
      3. Posttraumatică

[a] Un sindrom autosomal recesiv caracterizat prin întârzieri în creștere, hipotonie musculară, hepatomegalie, modificări oculare, ventricule cerebrale dilatate, retard psihic, hipertrofie ventriculară și pericardită cronică constrictivă.

câteva ore, reapărând ziua următoare. Frecătura pericardică este auzită pe toată durata ciclului respirator, în timp ce frecătura pleurală dispare atunci când pacientul își ține respirația.

3. *Electrocardiograma* (EKG) în pericardita acută fără revărsat masiv prezintă de obicei modificări secundare inflamației subepicardice acute (**fig. 21-1**). Tipic, evoluează în patru stadii. În stadiul 1, există o amplă supradenivelare a segmentelor ST, adeseori cu o concavitate ascendentă, ce implică două sau trei derivații standard la nivelul membrelor și derivațiile V2 până la V6, cu subdenivelări în oglindă numai în aVR și, uneori, și în V1. De asemenea, există subdenivelarea segmentului PR inferior segmentului TP, reflectând implicarea atrială. De obicei, complexele QRS nu prezintă modificări semnificative. În stadiul al 2-lea, după câteva zile, segmentele ST revin la normal, și abia atunci sau mai târziu undele T devin inversate (stadiul al 3-lea). În final, la săptămâni sau luni de la debutul pericarditei acute, EKG-ul revine la normal în stadiul al 4-lea. Prin comparație, în IMA, supradenivelările ST sunt convexe, iar subdenivelarea în oglindă este de obicei mai proeminentă; apar modificări la nivelul complexelor QRS, mai ales în dezvoltarea undei Q, precum și fenomenul de notching (deflexiune J ca o cocoașă la finalul complexului QRS) și pierderea amplitudinii undei R, iar inversarea undei T se observă de obicei cu câteva ore *înainte* ca segmentele ST să fi devenit izoelectrice. EKG-urile secvențiale sunt utile în diferențierea pericarditei acute de IMA. În cazul IMA, supradenivelările de ST revin la normal în decurs de ore.

   Repolarizarea precoce este o variantă normală și poate fi asociată și cu supradenivelarea amplă de segment ST, mai proeminentă în derivațiile precordiale stângi. Totuși, în acest caz undele T sunt de obicei înalte, iar raportul ST/T este sub 0,25; un aspect important – acest raport este mai mare în pericardita acută.

4. *Revărsatul pericardic* este de obicei asociat cu durere și/sau cu modificările EKG menționate mai sus, precum și cu mărirea siluetei cardiace. Revărsatul pericardic este important clinic, mai ales atunci când se dezvoltă într-un timp relativ scurt, deoarece poate duce la tamponadă cardiacă (vezi mai departe). Diferențierea de dilatarea cardiacă poate fi dificil de realizat la examenul clinic, dar zgomotele cardiace pot fi mai slabe în prezența revărsatului pericardic. Frecătura pericardică poate să dispară, și la fel și șocul apexian, dar uneori acesta rămâne palpabil, chiar dacă medial de marginea stângă a matității cardiace. Baza plămânului stâng poate fi comprimată de lichidul pericardic, producând *semnul lui Ewart*, o zonă de matitate și de freamăt crescut (și de egofonie) sub unghiul omoplatului stâng. Radiografia toracică poate arăta o configurație în „sticlă de apă" a siluetei cardiace (**fig. 21-2**), dar poate fi și normală.

Diagnostic

Ecocardiografia este metoda imagistică cel mai frecvent folosită, deoarece este sensibilă, specifică, simplă și neinvazivă. Poate fi realizată la patul bolnavului și poate identifica tamponada cardiacă ce însoțește uneori pericardita (vezi mai departe) (**fig. 21-3**). Prezența lichidului pericardic este înregistrată prin ecocardiografie transtoracică

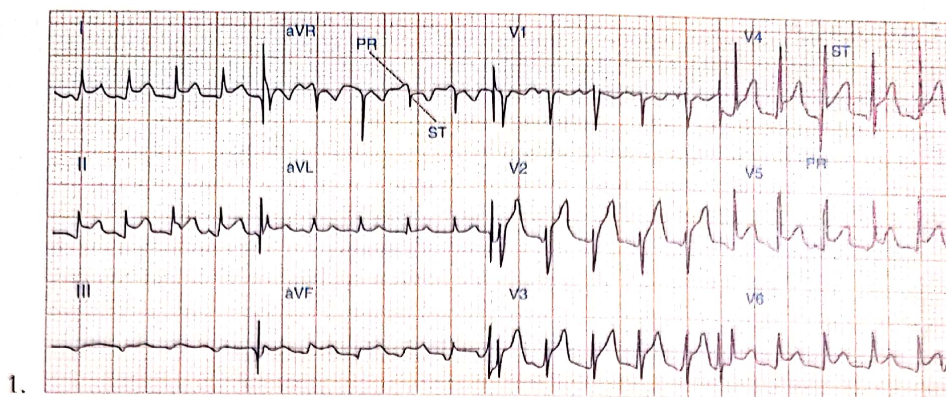


FIGURA 21-1
Pericardita acută duce frecvent la supradenivelări difuze de segment ST (în acest caz, în derivațiile I, II, aVF și de la V2 la V6), din cauza unui curent de demarcație la nivel ventricular. Se observă, de asemenea, devierea caracteristică a segmentului PR (opus ca polaritate segmentului ST), din cauza unui curent de demarcație simultan la nivelul atriului.

bidimensională sub forma unui spațiu relativ anecogen între pericardul posterior și epicardul ventriculului stâng, la pacienții cu revărsate de mici dimensiuni și sub forma unui spațiu între zona anterioară a ventriculului drept și pericadul parietal imediat sub peretele toracic anterior, la pacienții cu revărsate voluminoase. La aceștia din urmă, cordul poate avea o mișcare ca de legănare în interiorul sacului pericardic. Atunci când situația se agravează, amplitudinea acestei mișcări alternează și se poate asocia cu alternanță electrică vizibilă pe EKG. Ecocardiografia permite localizarea și estimarea cantității de lichid pericardic.

Diagnosticul prezenței lichidului pericardic sau a îngroșării peretelui poate fi confirmat prin tomografie computerizată (CT) sau prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) **(fig. 21-4)**. Aceste tehnici pot fi superioare ecocardiografiei în depistarea revărsatelor pericardice compartimentate, a îngroșării pericardului, precum și a prezenței maselor pericardice.

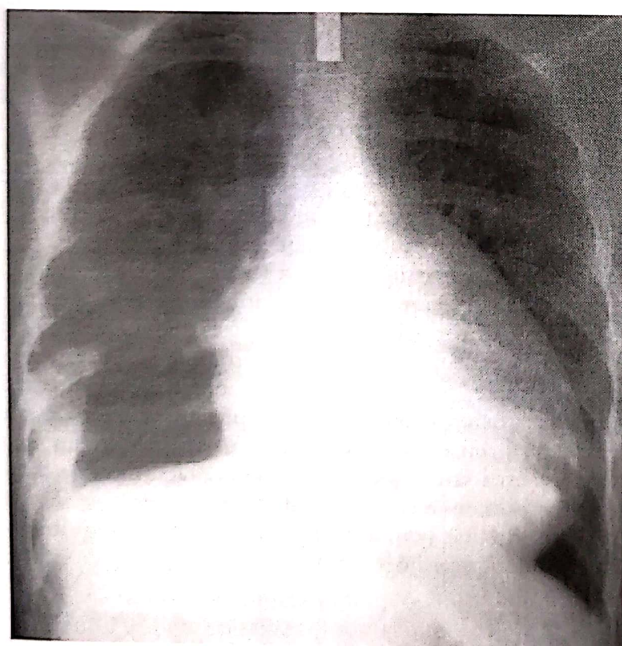


FIGURA 21-2
Radiografie toracică a unui pacient cu revărsat pericardic cu aspect tipic de inimă în „sticlă de apă" [*Din SS Kabbani, M LeWinter, în MH Crawford et al (eds): Cardiology London, Mosby, 2001.*]

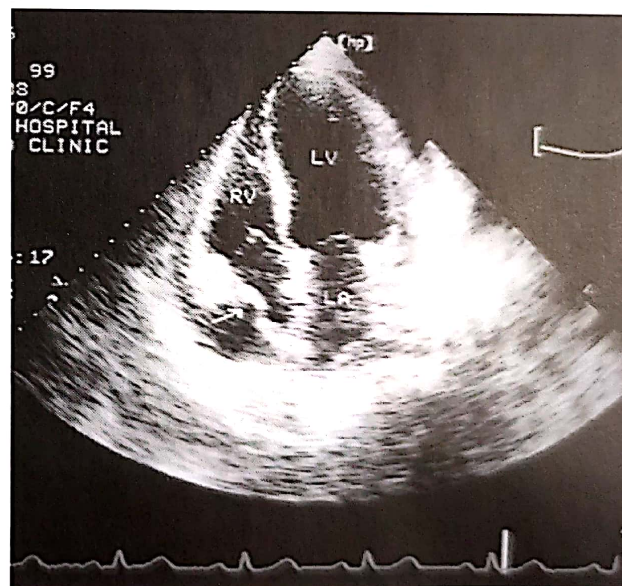


FIGURA 21-3
Ecocardiogramă apicală pentru cele patru camere, înregistrată la un pacient cu revărsat pericardic moderat și dovezi de compromitere hemodinamică. Imaginea este înregistrată la începutul sistolei ventriculare, imediat după contracția atrială. De observat că peretele atrial drept este indentat spre interior și curbura sa este în mod clar inversată *(săgeată)*, sugerând o presiune intrapericardică crescută peste presiunea din atriul drept. LA, atriul stâng; LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept. [*Din WF Armstrong: Ecocardiografia, în DP Zipes et al (eds): Braunwald's Heart disease, 7th ed, Philadelphia, Elsevier, 2005.*]

TAMPONADA CARDIACĂ

Acumularea de lichid în spațiul pericardic în cantitate suficientă pentru a cauza obstrucția serioasă a umplerii ventriculelor cu sânge duce la tamponadă. Această complicație poate fi fatală dacă nu este recunoscută și tratată prompt. Cele mai frecvente trei cauze de tamponadă sunt: boala neoplazică, pericardita idiopatică și insuficiența renală. Tamponada poate fi și rezultatul hemoragiei în spațiul pericardic după intervenții chirurgicale pe cord, după traumatisme și după tratamentele cu anticoagulante administrate pacienților cu pericardită acută.

Cele trei elemente principale ale tamponadei *(triada lui Beck)* sunt: hipotensiunea, zgomotele cardiace atenuate sau absente și distensia venelor jugulare cu proeminența pantei descendente *x*, dar cu absența pantei descendente *y*. Atât umplerea ventriculară, cât și debitul cardiac sunt reduse. Cantitatea de lichid pericardic necesară pentru a produce această stare critică poate fi și de numai 200 mL atunci când lichidul se acumulează rapid sau poate fi de peste 2.000 mL în revărsatele care se formează lent, atunci când pericardul are posibilitatea să se întindă și să se adapteze creșterii în volum. Tamponada se poate dezvolta și mai lent, iar în aceste cazuri manifestările clinice pot fi similare celor din insuficiența cardiacă, incluzând dispnee, ortopnee și congestie hepatică. Este necesar un nivel ridicat de suspiciune pentru tamponada cardiacă, ținând cont că în numeroase situații nu se pot observa cauze evidente de boală pericardică, iar această suspiciune ar trebui luată în considerare la orice pacient care prezintă mărirea siluetei cardiace, hipotensiune și creșterea presiunii în jugulare, toate în lipsa altor cauze. Electrocardiografic, se pot întâlni complexe QRS cu microvoltaj, iar alternanța electrică a undei P, a complexului QRS și a undei T ar trebui să ridice suspiciunea de tamponadă cardiacă.

Tabelul 21-2 prezintă elementele care deosebesc tamponada cardiacă acută de pericardita constrictivă.

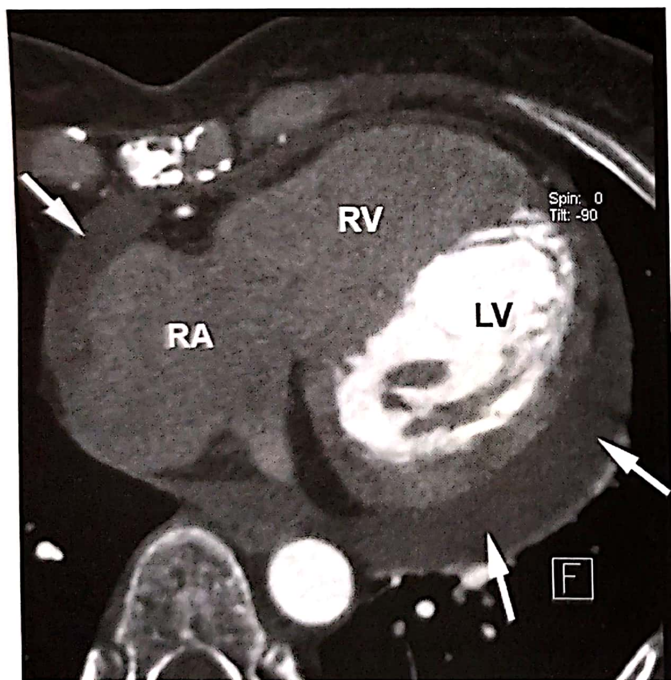


FIGURA 21-4
Revărsat pericardic cronic la o pacientă de 54 de ani cu boala Hodgkin, observat la CT cu substanță de contrast, cu 64 de slice-uri. Săgețile indică revărsatul pericardic (LV, ventricul stâng, RV, ventricul drept, RA, atriu drept). Din cauza decalajului între momentul scanării și momentul injectării substanței de contast, este vizibil cu contrast crescut doar sângele din ventriculul stâng – și, prin urmare, slaba atenuare în camerele inimii drepte. [*Din Achenbach S, Daniel WG: Computed Tomography of the Heart, in P Libby et al (eds); Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2008.*]

Pulsul paradoxal

Acest indiciu important pentru prezența tamponadei cardiace apare atunci când presiunea arterială sistolică prezintă o scădere în inspirație mai mare ca normalul (10 mmHg). Dacă modificarea este severă, poate fi detectată prin palpare, cu slăbirea sau dispariția pulsului arterial în timpul inspirației; de obicei, însă, este necesară măsurarea sfingomanometrică a presiunii sistolice în timpul respirației lente.

Întrucât ambele ventricule împart același înveliș etanș, necompresibil (sacul pericardic), lărgirea în inspirație a ventriculului drept în tamponadă comprimă ventriculul stâng și îi reduce volumul. Bombarea spre stânga a septului interventricular reduce suplimentar dimensiunile cavității ventriculare stângi atunci când VD se mărește în inspirație. Astfel, creșterea normală a volumului VD în inspirație determină reducerea volumului VS în contextul tamponadei cardiace. În plus, insuficiența respiratorie crește fluctuațiile presiunii intratoracice, ceea ce amplifică exagerat mecanismul prezentat anterior. Infarctul de ventriculul drept poate mima o tamponadă cardiacă cu hipotensiune, presiune crescută la nivelul jugularelor, absența pantei descendente y în pulsul venos jugular și, uneori, cu puls paradoxal. Deosebirile dintre cele două afecțiuni sunt prezentate în tabelul 21-2.

Pulsul paradoxal apare nu doar în tamponada cardiacă, ci și în aproximativ o treime dintre pacienții cu pericardită constrictivă (vezi mai jos). Această descoperire la examenul fizic nu este patognomonică pentru o afecțiune pericardică, întrucât ea poate fi observată în unele cazuri de șoc hipovolemic, boli constructive ale căilor respiratorii, atât acute, cât și cronice, dar și în embolia pulmonară.

Tamponada cu presiune scăzută se referă la tamponada în formă ușoară, în care presiunea intrapericardică este crescută de la valorile sale ușor subatmosferice cu +5 până la +10 mmHg; în unele cazuri, este prezentă și hipovolemia. Drept urmare, presiunea venoasă centrală este normală sau doar ușor crescută, în timp ce presiunea arterială este neafectată și nu există puls paradoxal. Acești pacienți sunt asimptomatici sau se plâng de ușoară slăbiciune și de dispnee. Diagnosticul este completat și prin ecocardiografie, iar manifestările, atât hemodinamice, cât și clinice, se îmbunătățesc după pericardiocenteză.

Diagnostic

Întrucât tratamentul imediat al tamponadei cardiace poate salva viața, sunt necesare măsuri prompte pentru stabilirea diagnosticului prin ecocardiografie (fig. 21-3). Atunci când revărsatul pericardic produce tamponadă, ecografia Doppler indică creșteri marcate ale vitezei fluxului sanguin

TABELUL 21-2

ELEMENTE CARE DEOSEBESC TAMPONADA CARDIACĂ DE PERICARDITA CONSTRICTIVĂ ȘI DE AFECȚIUNI CLINICE SIMILARE

CARACTERISTICI	TAMPONADA	PERICARDITA CONSTRICTIVĂ	CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ	IMVD
Clinic				
Puls paradoxal	Frecvent	De obicei absent	Rar	Rar
Venele jugulare				
Undă y descendentă proeminentă	Absentă	De obicei prezentă	Rară	Rară
Undă x descendentă proeminentă	Prezentă	De obicei prezentă	Prezentă	Rară
Semnul Kussmaul	Absent	Prezent	Prezent	Prezent
Al treilea zgomot cardiac	Absent	Absent	Rar	Poate fi prezent
Clacment pericardic	Absent	De obicei prezent	Absent	Absent
Electrocardiografie				
Hipovoltaj EKG	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Absent
Alternanță electrică	Poate fi prezentă	Absentă	Absentă	Absentă
Ecocardiografic				
Pericard îngroșat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Calcificări pericardice	Absente	De obicei prezente	Absente	Absente
Revărsat pericardic	Prezent	Absent	Absent	Absent
Dimensiunile VD	De obicei mici	De obicei normale	De obicei normale	Mărite
Grosimea miocardului	Normală	Normal	De obicei mărită	Normală
Colapsul AD și CDVD	Prezente	Absente	Absente	Absente
Umplere precoce rapidă, creșterea vitezei fluxului la nivelul mitralei	Absente	Prezente	Prezente	Pot fi prezente
Variații exagerate ale vitezei fluxului în funcție de respirație	Prezente	Prezente	Absente	Absente
CT/RMN				
Pericard îngroșat/calcificat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Cateterizare cardiacă				
Egalizarea presiunilor diastolice	De obicei prezentă	De obicei prezentă	De obicei absentă	Absentă sau prezentă
Utilitatea biopsiei cardiace?	Nu	Nu	Uneori	Nu

Abrevieri: EKG, electrocardiogramă; VD, ventricul drept; CDVD, colaps diastolic ventricular drept; IMVD, infarct miocardic de ventricul drept.
Sursă: Din GM Brockington et al; Cardiol Clin 8:645, 1990, cu permisiune.

la nivelul valvelor tricuspidă și pulmonară în timpul inspirației, în vreme ce vitezele fluxurilor la nivelul venelor pulmonare, mitralei și aortei scad. Adeseori, cavitatea ventriculului drept scade în diametru, iar peretele liber al ventriculului drept, precum și atriul drept prezintă o mișcare telediastolică spre interior (colaps). Ecocardiografia transesofagiană poate fi necesară pentru diagnosticarea revărsatului compartimentat sau hemoragic responsabil de tamponada cardiacă.

TRATAMENT **Tamponada cardiacă**

Pacienții cu pericardită acută trebuie monitorizați atent pentru a observa eventuala apariție a unui revărsat; dacă se observă prezența unui revărsat voluminos, pacientul trebuie spitalizat și supus unei pericardiocenteze sau trebuie urmărit îndeaproape pentru eventuale semne de tamponadă. De asemenea, trebuie monitorizate sau urmărite atent presiunile arteriale și venoase, precum și ritmul cardiac și, de asemenea, se vor face ecocardiografii seriate.

PERICARDIOCENTEZA Dacă apar manifestările de tamponadă, trebuie efectuată imediat o pericardiocenteză ghidată ecocardiografic sau fluoroscopic, folosind o abordare apicală, parasternală sau, cel mai frecvent, subxifoidiană, întrucât reducerea presiunii crescute intrapericardice poate salva viața. Poate fi administrată soluție salină intravenos în așteptarea procedurii, dar pericardiocenteza nu trebuie întârziată. Dacă este posibil, se va măsura presiunea intrapericardică înainte de extragerea lichidului, iar cavitatea pericardică trebuie golită cât mai complet posibil. Se va lăsa un cateter mic, cu multiple orificii, inserat în cavitatea pericardică pentru a permite drenajul spațiului pericardic în cazul reacumulării de lichid. Pentru tamponadă recurentă, poate fi necesar drenajul chirurgical printr-o toracotomie mică (subxifoidiană), atunci când este necesară extragerea revărsatelor compartimentate și/sau când este necesară obținerea de țesut în scop diagnostic.

Lichidul pericardic obținut din revărsat are adeseori caracteristicile fizice ale unui exsudat. Lichidul hemoragic este cel mai adesea urmarea unui neoplasm, în Statele

Unite, și al unei tuberculoze, în țările în curs de dezvoltare, dar se poate întâlni și în revărsatele din reumatismul articular acut (RAA), în leziuni cardiace, inclusiv post-IMA, precum și în pericardita asociată cu insuficiență renală sau cu dializă. Revărsatele pericardice transsudative se pot întâlni în insuficiența cardiacă.

Lichidul pericardic trebuie analizat din punctul de vedere al prezenței de hematii sau leucocite, al citologiei pentru cancer, microscopic și prin culturi. Prezența ADN-ului de *Mycobacterium tuberculosis* stabilită prin reacție PCR sau a unei activități crescute a adenozin deaminazei (peste 30 U/L) sunt indicii importante pentru diagnosticul de pericardită tuberculoasă (cap. 70).

PERICARDITA VIRALĂ SAU IDIOPATICĂ

De multe ori, pericardita acută apare în asociere cu afecțiuni presupuse ori confirmate a fi de origine virală, astfel că poate fi cauzată de același agent patogen. De obicei, în aceste cazuri, pacientul prezintă în antecedente o infecție respiratorie, iar testele serologice și de izolare virală sunt negative. În unele cazuri, din lichidul pericardic au fost izolate virusurile coxsackie A sau B, virusul gripal, echovirusul, virusul urlian, herpes simplex, varicella-zoster, adenovirus, citomegalovirus, Epstein-Barr, HIV sau/și creșteri ale titrurilor de anticorpi virali corespunzători acestor microorganisme. Revărsatul pericardic reprezintă o manifestare cardiacă frecventă a infecției cu HIV. De obicei, revărsatul apare secundar unei infecții (frecvent micobacteriene) sau unui neoplasm, cel mai frecvent limfom. De obicei, nu poate fi stabilită o cauzalitate virală, cazuri în care este potrivit termenul de *pericardită acută idiopatică*. Pericardita idiopatică sau virală poate surveni la orice vârstă, dar este mai obișnuită la adulții tineri și se asociază frecvent cu revărsat pleural și cu pneumonie. Apariția, la 10-12 zile după o afecțiune presupus virală, a febrei și durerii precordiale aproape concomitent constituie un element important în diferențierea pericarditei acute de IMA – în acesta din urmă durerea precordială precede febra. Simptomele constituționale sunt de obicei ușoare spre moderate, și frecvent se poate auzi o frecătură pericardică. Boala are de obicei o evoluție cu durată de câteva zile până la patru săptămâni. Modificările segmentului ST pe EKG dispar de obicei după una sau mai multe săptămâni, dar undele T anormale se pot menține câțiva ani și pot fi o sursă de confuzie în cazul persoanelor fără un istoric clar de pericardită.

Pleurita și pneumonia apar frecvent în asociere cu pericardita. Acumularea de lichid pericardic în diferite cantități este comună, astfel că boala se poate complica atât cu tamponadă, cât și cu pericardită constrictivă. Pericardita recurentă apare la aproximtiv un sfert din pacienții cu pericardită acută idiopatică. La un număr mai mic de pacienți, apar recurențe multiple.

TRATAMENT **Pericardita acută idiopatică**

Nu există tratament specific pentru pericardita acută idiopatică, dar odihna la pat și administrarea de antiinflamatoare pe bază de aspirină (2-4 g/zi) pot fi recomandate. Dacă această abordare este ineficientă, este frecvent util un alt antiinflamator nesteroidian (AINS), precum ibuprofenul (400-600 mg x 3/zi), indometacinul (25-50 mg x 3/zi) sau colchicina (0,6 mg x 2/zi). Administrarea de glucocorticoizi (de exemplu, prednison, 40-80 mg zilnic) suprimă de obicei manifestările clinice ale bolii acute și poate fi utilă în cazul pacienților la care a fost exclusă pericardita bacteriană purulentă și la pacienții cu pericardită secundară bolilor țesutului conjunctiv și insuficienței renale (vezi mai departe). Ar trebui evitate anticoagulantele, întrucât utilizarea lor ar putea provoca hemoragii în cavitatea pericardică și tamponadă.

După ce pacientul a fost asimptomatic și afebril aproape o săptămână, doza de AINS poate fi redusă treptat. Colchicina poate preveni recurențele, dar pericardiectomia poate fi necesară atunci când recurențele sunt multiple, frecvente și dizabilitante, când reapar și la distanță de doi ani; când nu sunt controlate prin glucocorticoizi.

Sindromul lezional postcardiac

Pericardita acută poate apărea în variate circumstanțe care au în comun un element: lezarea anterioară a miocardului, cu pătrunderea de sânge în cavitatea pericardică. Sindromul se poate dezvolta după o intervenție chirurgicală pe cord (sindrom postcardiotomie), după un traumatism cardiac închis sau penetrant ori după perforarea inimii cu un cateter. Rar, apare dupa IMA.

Tabloul clinic este asemănător celui din pericardita acută idiopatică sau virală. Principalul simptom este durerea de pericardită acută, care apare de obicei în decurs de 1-4 săptămâni de la producerea leziunii cardiace (1-3 zile după IMA), dar uneori și după un interval de luni de zile. Recurența este frecventă și poate surveni până la doi ani sau mai mult de la producerea leziunii. Elementele evidente sunt pericardita, febra până la 39°C (102,2°F), pleurita și pneumonia, iar criza cedează de obicei în 1-2 săptămâni. Pericardita poate fi de tip fibrinos sau cu revărsat pericardic, acesta fiind frecvent serosanguinolent. Rareori, acest tip de pericardită se poate complica cu tamponadă. Pot fi prezente leucocitoza, VSH-ul crescut și modificările EKG tipice de pericardită.

Acest sindrom este probabil rezultatul unei reacții de hipersensibilitate la un antigen ce rezultă din lezarea țesutului miocardic și/sau pericardic. Autoanticorpii miocardici antisarcolemici și antifibrilari circulanți apar frecvent, dar rolul lor clar în dezvoltarea acestui sindrom nu a fost stabilit. Infecția virală poate juca și ea un rol etiologic, de vreme ce titrul anticorpilor antivirali este frecvent crescut la pacienții care dezvoltă acest sindrom după chirurgia cardiacă.

Adeseori nu este necesar niciun alt tratament în afara aspirinei și analgezicelor. Dacă boala este urmată de o serie de recurențe dizabilitante, tratamentul cu AINS, colchicină sau cu un glucocorticoid este de obicei eficace.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Întrucât *pericardita acută idiopatică* nu beneficiază de un test specific, diagnosticul bolii se stabilește prin excludere.

Astfel, trebuie luate în calcul toate tulburările care se pot asocia cu pericardită acută fibrinoasă. O eroare de diagnostic frecventă o reprezintă confundarea pericarditei acute virale sau idiopatice cu un IMA și viceversa. Atunci când pericardita acută fibrinoasă se asociază cu IMA, ea se caracterizează prin febră, durere și frecătură pericardică în primele patru zile după dezvoltarea infarctului. Sunt de ajutor în diferențierea pericarditei de IMA anomaliile EKG (de exemplu, în IMA, apariția undelor Q, mici supradenivelări ale segmentului ST cu modificări în oglindă, și apariții mai precoce ale undei T), precum și nivelul creșterii enzimelor miocardice.

Pericardita secundară leziunilor cardiace se diferențiază de cea idiopatică în primul rând prin momentul apariției. Dacă survine în decurs de câteva zile sau săptămâni de la un IMA, o lovitură în piept, o perforație cardiacă sau de la o intervenție pe cord, se poate concluziona că cele două sunt probabil asociate.

Este important de diferențiat *pericardita din bolile vasculare de colagen* de pericardita idiopatică. Cel mai important diagnostic diferențial se face cu pericardita indusă de lupusul eritematos sistemic (LES) sau de lupusul indus de medicamente (procainamida sau hidralazina). Atunci când pericardita apare în absența unei boli subiacente evidente clinic, diagnosticul de lupus poate fi sugerat de creșterea titrului anticorpilor antinucleari. Pericardita acută este o complicație ocazională a *artritei reumatoide*, a *sclerodermiei* și a *poliarteritei nodoase*, iar aceste boli prezintă de obicei și alte manifestări clinice evidente. De asemenea, în aceste afecțiuni poate surveni și revărsatul pericardic asimptomatic. Pericardita din *reumatismul articular acut* se asociază în general cu dovezi de pancardită gravă și cu murmure cardiace (cap. 41).

Pericardita piogenă (purulentă) apare cel mai frecvent după intervențiile chirurgicale cardiotoracice, prin răspândirea infecțiilor de la nivelul plămânilor sau cavității pleurale, prin ruptura esofagului la nivelul sacului pericardic, prin ruptura unui abces de inel la un pacient cu endocardită infecțioasă sau atunci când septicemia complică pericardita aseptică. Se însoțește de febră, frisoane, septicemie, având un prognostic rezervat. Diagnosticul se pune prin examinarea lichidului pericardic. Pericardita acută se poate complica prin infecții virale, piogene, micobacteriene sau fungice, în contextul infecției cu HIV.

Pericardita din insuficiența renală apare la aproape o treime din pacienții cu uremie cronică (*pericardită uremică*) și se observă și la pacienții sub dializă cronică, cu niveluri normale ale creatininei și ureei serice – în acest caz poartă numele de *pericardită asociată dializei*. Aceste două forme de pericardită pot fi fibrinoase și se asociază de obicei cu un revărsat care poate fi sanguinolent. Frecătura pericardică este un fenomen obișnuit, dar durerea este de obicei absentă sau ușoară. Sunt adecvate tratamentul cu un AINS și intensificarea dializei. Uneori, apare tamponadă și se impune pericardiocenteza. Atunci când pericardita asociată insuficienței renale este recurentă sau persistentă, trebuie creată o fereastră pericardică sau poate fi necesară o pericardiectomie.

Pericardita cauzată de *boli neoplazice* provine din extensia ori invazia în pericard a tumorilor metastatice (cel mai frecvent carcinoame ale plămânului și sânului, melanomul malign, limfomul și leucemia); pot apărea complicații precum durerea, aritmiile atriale și tamponada. Diagnosticul se stabilește pe baza citologiei lichidului pericardic sau biopsiei pericardice. *Radioterapia mediastinală* pentru neoplasm poate cauza pericardită acută și/sau pericardită constrictivă. Cauze neobișnuite de pericardită acută includ sifilisul, infecțiile fungice (histoplasmoza, blastomicoza, aspergiloza și candidoza) și infestările parazitare (amebiaza, toxoplasmoza, echinococoza și trichineloza).

REVĂRSATELE PERICARDICE CRONICE

Revărsatele pericardice cronice se întâlnesc uneori la pacienții fără istoric de pericardită. Pot cauza mai puține simptome *per se*, iar prezența lor poate fi detectată prin identificarea unei siluete cardiace mărite sau pe radiografia toracică. Tuberculoza este o cauză comună (cap. 70).

Alte cauze

Mixedemul poate fi responsabil de revărsatul pericardic cronic, care poate fi uneori masiv, dar care rareori duce la tamponadă cardiacă. Silueta cardiacă este semnificativ mărită, iar o ecocardiogramă face deosebirea între cardiomegalie și revărsat pericardic. Diagnosticul de mixedem poate fi confirmat prin testele funcției tioidiene. Revărsatul pericardic mixedematos răspunde la terapia de substituție hormonală.

Neoplasmele, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, infecțiile micotice, radioterapia toracică, infecțiile piogene și chilopericardul pot duce, de asemenea, la revărsat pericardic cronic și ar trebui luate în calcul și atent investigate la acești pacienți.

Aspirarea și testarea lichidului pericardic sunt adeseori utile în stabilirea diagnosticului. Lichidul pericardic intens sanguinolent este cel mai frecvent rezultatul unui neoplasm, al tuberculozei, al insuficienței renale sau pierderilor lente de sânge dintr-un anevrism aortic. Pericardiocenteza poate rezolva revărsatele masive, dar pericardiectomia poate fi necesară în caz de recidivă. Instilarea intrapericardică a agenților sclerozanți sau antineoplazici poate fi utilizată pentru a preveni reacumularea de lichid.

PERICARDITA CRONICĂ CONSTRICTIVĂ

Această tulburare apare atunci când vindecarea unei pericardite acute fibrinoase sau serofibrinoase ori resorbția unui revărsat pericardic cronic sunt urmate de obliterarea cavității pericardice cu formarea de țesut de granulație. Ulterior, acesta se contractă și formează o cicatrice fermă, care se poate calcifica, încastrând inima și afectând umplerea ventriculară. În țările în curs de dezvoltare unde afecțiunea are prevalență crescută, un procent crescut de cazuri sunt de origine tuberculoasă, ceea ce reprezintă o cauză rară în America de Nord. Pericardita cronică constrictivă poate apărea în urma unor boli precum pericardita virală acută, recidivantă sau idiopatică, în traumatismele cu formare de cheaguri, intervențiile chirurgicale cardiace de orice tip, iradierea mediastinală, infecțiile purulente, histoplasmoza, neoplaziile (în special cancerul de sân, cancerul pulmonar și limfomul), artrita reumatoidă, LES și insuficiența renală cronică cu uremie tratată prin dializă cronică. La mulți pacienți, cauza bolii pericardice nu este stabilită și este posibil ca, în

cazul lor, aceasta să fie un puseu de pericardită virală, acută sau idiopatică, dar asimptomatică sau uitată.

Anomalia fiziologică de bază la pacienții cu pericardită cronică constrictivă constă în incapacitatea ventriculelor de a se umple corespunzător, ca urmare a limitelor impuse de pericardul rigid, îngroșat. În pericardita constrictivă, umplerea ventriculară este neafectată în timpul protodiastolei, dar scade abrupt atunci când este atinsă limita elastică a pericardului, în vreme ce în tamponada cardiacă, umplerea ventriculară este afectată pe toată durata diastolei. În ambele afecțiuni, volumul ventricular telediastolic și volumul bătaie sunt scăzute; presiunile telediastolice în ambele ventricule, precum și presiunile medii în atrii, venele pulmonare și în venele sistemice sunt crescute la niveluri similare (cu diferențe de până în 5 mmHg una față de alta). În ciuda acestor modificări hemodinamice, funcția miocardică poate fi normală sau doar ușor deteriorată în pericardita cronică constrictivă. Totuși, procesul fibrotic se poate extinde în miocard și poate duce la cicatrizare și atrofie miocardică, astfel încât congestia venoasă poate fi rezultatul efectelor combinate ale leziunilor pericardice și miocardice.

În pericardita constrictivă, curba presiunilor din atriul stâng și drept descrie forma literei M, cu pante x și y proeminente. Panta y, care este absentă sau minimă în tamponada cardiacă, este cea mai proeminentă deflexiune în pericardita constrictivă; ilustrează umplerea rapidă și precoce a ventriculelor. Panta y este întreruptă de o creștere rapidă a presiunii atriale în protodiastolă, atunci când umplerea ventriculară este împiedicată de pericardul constrictiv. Aceste modificări caracteristice sunt transmise venelor jugulare și sunt vizibile astfel la inspecție. În pericardita constrictivă, curba presiunii ventriculare prezintă în ambele ventricule semnele caracteristice de „rădăcină pătrată" (radical) în diastolă. Aceste modificări hemodinamice, deși caracteristice, nu sunt patognomonice pentru pericardita constrictivă și pot fi observate și în cardiomiopatiile caracterizate prin restricția umplerii ventriculare (tabelul 21-2).

Examen clinic și teste de laborator

Starea de slăbiciune, oboseala, creșterea în greutate, creșterea circumferinței abdominale, disconfortul abdominal, abdomen protuberant și edemele sunt frecvente. Pacientul are aspect de bolnav cronic, iar în cazurile avansate apar anasarca, pierderea musculaturii scheletice și cașexia. Dispneea la efort fizic este frecventă și poate apărea ortopneea, deși într-o formă de obicei moderată. Insuficiența ventriculară stângă acută (edemul pulmonar acut) este foarte rară. Venele cervicale sunt destinse și pot rămâne în această stare chiar și după tratament intensiv cu diuretice; presiunea venoasă poate să nu scadă în timpul inspirului (*semnul Kussmaul*). Acest fenomen este frecvent în pericardita cronică, dar poate apărea și în stenoza de tricuspidă, în infarctul de ventricul drept și în cardiomiopatia restrictivă.

Curba presională este normală sau redusă. În aproximativ o treime din cazuri, poate fi detectat un puls paradoxal. Hepatomegalia congestivă este pronunțată și poate afecta funcția hepatică, ducând la apariția icterului. Ascita este frecventă și, de obicei, mai semnificativă ca edemele declive. Șocul apexian este redus și se poate retracta în sistolă (*semnul lui Broadbent*). Zgomotele cardiace pot fi distante; se remarcă adeseori un zgomot III precoce (clacment pericardic, ce apare la vârful inimii la 0,09-0,12 secunde după închiderea valvei aortice); el apare odată cu încetarea bruscă a umplerii ventriculului stâng. Poate fi prezent un murmur sistolic de regurgitare tricuspidiană.

Traseul *EKG* prezintă frecvent microvoltaj al complexelor QRS și aplatizare difuză sau inversarea undelor T. Fibrilația atrială este prezentă la aproximativ o treime din pacienți. Radiografia toracică prezintă o inimă normală sau ușor mărită; calcificările pericardice sunt cel mai frecvent întâlnite în pericardita tuberculoasă. Calcificarea pericardică poate surveni, totuși, în absența constricției.

Dacă semnele uzuale ale bolii cardiace (sufluri, mărirea cordului) pot fi absente sau irelevante în pericardita cronică constrictivă, mărirea ficatului și disfuncția asociată cu icterul și cu ascita refractară pot sugera în mod greșit diagnosticul de ciroză hepatică. Această greșeală poate fi evitată cu o inspecție riguroasă a venelor gâtului la pacienții cu ascită și hepatomegalie. În condițiile unui tablou clinic sugerând o ciroză hepatică, dar cu elementul suplimentar al distensiei jugularelor, este necesară o investigare amănunțită prin metode imagistice a pericardului, pentru o eventuală îngroșare a acestuia și, astfel, se poate evidenția o formă curabilă sau tratabilă de boală cardiacă.

Ecocardiografia transtoracică relevă la modul tipic îngroșarea pericardului, dilatarea venei cave inferioare și a venelor hepatice și o stopare bruscă a umplerii ventriculare în protodiastolă, cu funcție ventriculară sistolică normală și cu aplatizarea peretelui ventricular posterior stâng. Poate fi observată mărirea atriului, în special la pacienții cu o patologie constrictivă de durată. Pe ecocardiografia Doppler se observă un model distinct de viteză a fluxului sanguin transvalvular. În timpul inspirației, se înregistrează o scădere exagerată a vitezei fluxului sanguin în venele pulmonare și de-a lungul valvei mitrale și o deplasare la stânga a septului interventricular; în expirație se înregistrează opusul. Viteza fluxului diastolic în vena cavă spre atriul drept și de-a lungul valvei tricuspide crește de o manieră exagerată în timpul inspirației și scade în timpul expirului (**fig. 21-5**). Totuși, ecocardiografia nu poate exlude definitiv diagnosticul de pericardită constrictivă. Imagistica prin rezonanță magnetică și prin tomografie computerizată (**fig. 21-6**) are o mai bună acuratețe ca ecocardiografia în stabilirea sau excluderea prezenței îngroșării pericardului. Îngroșarea pericardului, chiar și calcificarea pericardică nu sunt, totuși, sinonime cu pericardita constrictivă, întrucât ele pot surveni și fără să afecteze semnificativ umplerea ventriculară.

Diagnostic diferențial

La fel ca pericardita cronică constrictivă, și cordul pulmonar poate fi asociat cu hipertensiune venoasă sistemică severă, dar cu slabă congestie pulmonară; inima nu este mărită de obicei și pulsul paradoxal poate fi prezent. Totuși, în cordul pulmonar, este de obicei evidentă afectarea avansată a parenchimului pulmonar, iar presiunea venoasă *scade* în inspir (semnul Kussmaul este negativ). Și *stenoza de tricuspidă* poate simula o pericardită cronică constrictivă. În acest caz, pot fi la fel de evidente hepatomegalia prin congestie, splenomegalia, ascita și distensia venoasă. Totuși, în stenoza de tricuspidă sunt de obicei prezente un murmur caracteristic, precum și suflul caracteristic stenozei mitrale care o însoțește.

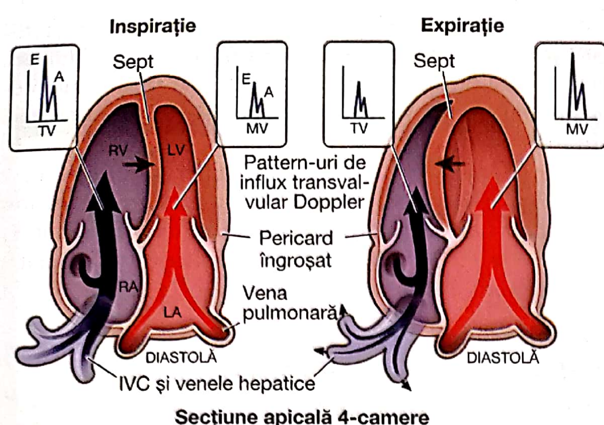


FIGURA 21-5
Pericardită constrictivă. Schema Doppler a modificărilor fluxurilor la nivelul mitralei și tricuspidei în funcție de fazele respirației. Modelele reciproce ale umplerii ventriculare sunt evaluate pe examinarea Doppler pulsat a fluxului valvei mitrale (MV) și valvei tricuspide (TV). *(Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Bernard E. Bulwer.)*

Deoarece pericardita constrictivă poate fi corectată chirurgical, este important de diferențiat pericardita constrictivă cronică de cardiomiopatia restrictivă, care are similitudini fiziopatologice (restricția umplerii ventriculare). La numeroși pacienți cu cardiomiopatie restrictivă, peretele ventricular este îngroșat, aspect sugerat de examinarea ecocardiografică (tabelul 21-2). Elementele ce pledează pentru cardiomiopatie restrictivă în defavoarea pericarditei cronice constrictive includ un șoc apexian bine definit, mărirea cardiacă și ortopnee pronunțată cu atacuri de insuficiență ventriculară stângă acută, hipertrofie ventriculară stângă, galop (în loc de clacment pericardic), bloc de ramură și, în unele cazuri, unde Q anormale pe traseul EKG. Elementele ecocardiografice tipice de pericardită constrictivă (vezi mai sus) sunt utile în stabilirea diagnosticului diferențial în pericardita cronică constrictivă (fig. 21-5). Imagistica CT (de obicei, cu contrast) și RMN reprezintă elementul-cheie în diferențierea dintre cardiomiopatia restrictivă și pericardita cronică constrictivă. În prima, pereții ventriculari sunt hipertrofiați, în timp ce în a doua, pericardul este îngroșat și uneori calcificat. Atunci când un pacient are insuficiență cardiacă progresivă, dizabilitantă și neresponsivă la tratament și când prezintă orice element de boală cardiacă constrictivă, se apelează la ecocardiografie Doppler pentru evaluarea efectelor respirației asupra fluxului transvalvular, la RMN sau la CT pentru a detecta sau a exclude pericardita constrictivă, întrucât cea din urmă este de obicei vindecabilă.

TRATAMENT **Pericardita constrictivă**

Rezecția pericardică este singurul tratament definitiv al pericarditei contrictive și ar trebui realizat cât mai complet posibil. Restricțiile alimentare pentru sodiu și administrarea de diuretice sunt utile în cadrul pregătirii preoperatorii. Coronarografia ar trebui realizată la pacienți de peste 50 de ani preoperator pentru a exclude boala arterială coronariană. Beneficiile obținute prin decorticarea cardiacă sunt de obicei progresive pe o perioadă de câteva luni. Riscul acestei intervenții depinde de gradul de penetrare al fibrozei și calcificării în miocard, de severitatea atrofiei miocardice, de afectarea secundară hepatică și/sau renală și de starea generală a pacientului. Mortalitatea perioperatorie este de 5-10%; cei mai expuși sunt pacienții cu formele cele mai avansate de boală. De aceea, tratamentul chirurgical trebuie să fie instituit, pe cât posibil, relativ devreme în evoluția bolii.

Pericardita subacută lichidiană-constrictivă

Această formă de boală a pericardului se caracterizează prin prezența unui revărsat tensionat în spațiul pericardic combinată cu constricția inimii de pericardul îngroșat. Prezintă o serie de elemente care se întâlnesc și în revărsatul pericardic cronic ce produce compresie cardiacă, precum

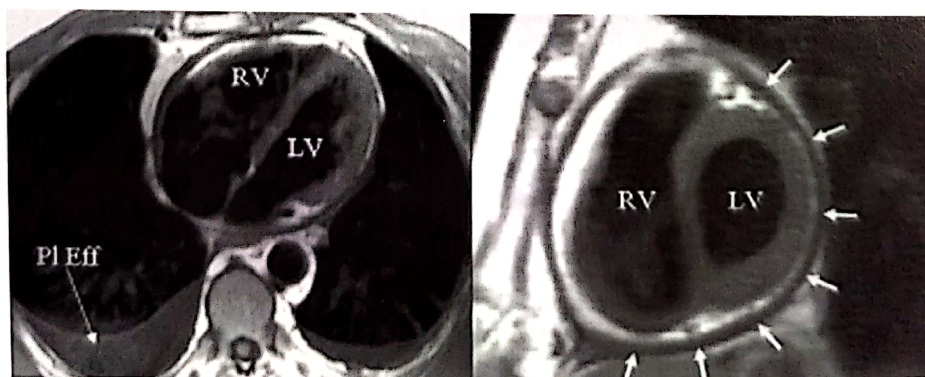


FIGURA 21-6
RMN cardiovascular la un pacient cu pericardită constrictivă. Dreapta: vedere bazală pe axul scurt al ventriculelor, prezentând o îngroșare a pericardului ce încapsulează inima (*săgeți*). Stânga: vedere transaxială prezentând din nou un pericard îngroșat, mai ales la nivelul inimii drepte, dar și un revărsat pleural (Pl Eff). LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept. [*Din D Pennell, Cardiovascular Magnetic Resonance, în P Lilly et al (eds): Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.*]

și în constricția pericardică. Poate fi cauzată de tuberculoză (vezi mai departe), de atacuri multiple de pericardită acută idiopatică, de iradiere, de pericardita traumatică, insuficiența renală, sclerodermie și de neoplasme. În general, inima este mărită, iar în ceea ce privește pulsul în venele jugulare, sunt prezente pulsul paradoxal și o pantă x descendentă accentuată (fără o pantă y accentuată). După pericardiocenteză, semnele pot varia de la cele specifice unei tamponade cardiace la cele din pericardita constrictivă. Mai mult, presiunea intrapericardică și presiunea venoasă centrală pot scădea, dar nu până la un nivel normal. Diagnosticul poate fi stabilit prin pericardiocenteză, urmată de biopsie pericardică. Excizia pe zone mari atât a pericardului visceral, cât și a celui parietal reprezintă de obicei un tratament eficient.

Boala pericardică tuberculoasă

Această infecție cronică reprezintă o cauză frecventă de revărsat pericardic cronic, deși mai puțin întâlnită în SUA decât în Africa, Asia, Orientul Mijlociu și alte zone în curs de dezvoltare, unde tuberculoza este endemică (cap. 70). Tabloul clinic este de boală cronică sistemică la un pacient cu revărsat pericardic. Acest diagnostic trebuie luat în calcul la pacienții cunoscuți cu tuberculoză, cu infecție cu HIV și care prezintă febră, dureri precordiale, pierdere în greutate și mărire a siluetei cardiace de origine neprecizată. Dacă etiologia revărsatului pericardic cronic rămâne necunoscută în ciuda analizării în detaliu a lichidului pericardic (vezi anterior), ar trebui realizată o biopsie prin toracotomie limitată. Dacă în continuare lipsesc dovezi clare, dar fragmentul prezintă granuloame cazeoase, este indicată începerea terapiei antituberculoase (cap. 70).

Dacă fragmentul biopsic relevă un pericard îngroșat, se recomandă pericardiectomia pentru a preveni dezvoltarea constricției cardiace. Constricția cardiacă de origine tuberculoasă se tratează chirurgical, concomitent urmării tratamentului antituberculos.

ALTE AFECȚIUNI ALE PERICARDULUI

Chisturile pericardice apar sub forma unor deformări rotunde sau lobulate ale siluetei inimii, cel mai frecvent la dreapta unghiului cardiofrenic. Sunt asimptomatice și principala lor semnificație clinică constă în faptul că pot fi confundate cu o tumoră, cu un anevrism ventricular sau cu o cardiomegalie masivă. *Tumorile* ce implică pericardul sunt cel mai frecvent secundare neoplasmelor ce provin din sau care invadează mediastinul, inclusiv cancerul pulmonar și de sân, limfomul și melanomul. Cea mai frecventă tumoră malignă *primară* este mezoteliomul. Clinic, tumora malignă pericardică duce, de obicei, la formarea unui revărsat pericardic cu evoluție insidioasă, frecvent hemoragic. Explorarea chirurgicală se impune pentru stabilirea unui diagnostic definitiv și pentru tratarea bolii, curativ sau, cel mai adesea, paliativ.



CAPITOLUL 22

INFECȚII ALE PIELII, ALE MUȘCHILOR ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI

Dennis L. Stevens

REPERE ANATOMICE: INDICII PENTRU DIAGNOSTICAREA INFECȚIILOR ȚESUTURILOR MOI

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi reprezentă o problemă medicală de secole întregi. Totuși, în perioada 2000-2004, internările pentru acest tip de infecții au crescut cu 27%, o creștere remarcabilă, ce a fost atribuită în mare parte apariției tulpinii USA300 de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). Acest capitol oferă o abordare anatomică spre înțelegerea tipurilor de infecții ale țesuturilor moi și diverșii germeni implicați.

Protecția împotriva infecțiilor localizate la nivelul epidermului este dependentă de bariera mecanică oferită de stratul cornos, întrucât epidermul *per se* este lipsit de vase de sânge (**fig. 22-1**). Lezarea acestei bariere, prin arsuri sau înțepături, abraziuni, pătrunderea de corpi străini, afecțiuni dermatologice primare (de exemplu, herpes simplex, varicelă, ectima cangrenoasă), intervenții chirurgicale sau ulcer vascular ori de presiune, permite pătrunderea bacteriilor în straturile situate mai profund. În mod similar, foliculul pilos poate servi ca poartă de intrare, fie pentru componente ale florei normale (de exemplu, *Staphylococcus*), fie pentru bacterii din mediul extern (de exemplu, *Pseudomonas*, pentru foliculita căpătată în jacuzzi). Infecția intracelulară a epiteliului scuamos, cu formare de vezicule poate fi urmarea unei inoculări cutanate, precum în infecția cu herpes simplex (HSV) tip 1, din plexul capilar dermic, cum se întâmplă în varicelă și în alte infecții virale asociate cu viremie, sau de la rădăcinile nervilor cutanați, ca în herpes zoster. Bacteriile ce infectează epidermul, precum *Streptococcus pyogenes*, pot fi translocate către structuri mai profunde prin intermediul vaselor limfatice, un fenomen ce duce la răspândirea rapidă, superficială a erizipelului. Mai târziu, congestia sau obstruarea limfaticelor produce edemul flasc al epidermul, o altă caracteristică a erizipelului.

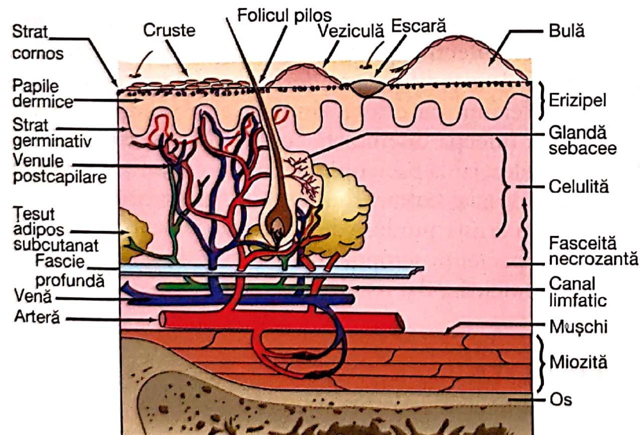


FIGURA 22-1
Componentele structurale ale pielii și ale țesuturilor moi, infecțiile superficiale și infecțiile structurilor mai profunde. Rețeaua capilară bogată situată sub papilele dermice joacă un rol-cheie în localizarea infecției și în dezvoltarea reacției inflamatoare acute.

Plexul capilar bogat situat sub papila dermică are rol nutritiv pentru stratul germinativ, iar răspunsurile fiziologice ale plexului stau la originea unor importante semne și simptome. De exemplu, vasculita infecțioasă a plexului provoacă peteșii, noduli Osler, leziuni Janeway și purpură palpabilă, care, dacă sunt prezente, sunt indicii importante ale prezenței endocarditei (cap. 20). În plus, infecția metastatică a plexului poate duce la manifestări cutanate ale infecțiilor fungice diseminate (cap. 110), ale infecțiilor gonococice (cap. 49), celor cu *Salmonella* (cap. 58), *Pseudomonas* (de exemplu, ectima cangrenoasă; cap. 57), ale meningococcemiei (cap. 48) și ale infecției stafilococice (cap. 38). De asemenea, plexul capilar poate fi o sursă de bacterii care circulă în sânge, facilitând astfel diseminarea la nivel local a bacteriemiei. Venulele postcapilare ale plexului sunt un sediu important pentru sechestrarea leucocitelor polimorfonucleare, pentru diapedeză și chemotaxie la nivelul sediului infecției cutanate.

Exacerbarea acestor mecanisme fiziologice prin niveluri excesive de citokine sau de toxine bacteriene provoacă leucostază, ocluzie venoasă și edem cu godeu. Apariția

edemului cu bule purpurii, a echimozelor și a anesteziei cutanate sugerează pierderea integrității vasculare și necesită investigarea structurilor mai profunde pentru dovezi de fasceită necrozantă sau de mionecroză. Diagnosticarea precoce necesită un grad ridicat de suspiciune în cazurile de febră neexplicată și de durere și redoare ale țesuturilor moi, chiar și în absența inflamației cutanate acute.

Tabelul 22-1 prezintă capitolele în care infecțiile descrise mai jos sunt discutate în detaliu. Multe dintre aceste infecții sunt ilustrate în capitolele citate în cap. 11 (Atlas de erupții cutanate asociate cu febră).

INFECȚII ASOCIATE CU VEZICULE

(Tabelul 22-1) Formarea de vezicule ca urmare a infecției este rezultatul multiplicării virale a bacteriilor în epiderm. În varicelă și variolă, viremia precede apariția unei erupții difuze centripete, cu evoluție de la macule la vezicule, apoi la pustule, care în final se acoperă de cruste în decurs de 1-2 săptămâni. Veziculele din varicelă au un aspect de picătură de rouă și se dezvoltă în grupuri dispuse aleatoriu pe trunchi, extremități și față, în decurs de 3-4 săptămâni. Herpes zoster apare la nivelul unui singur dermatomer; apariția veziculelor este precedată de durere, câteva zile. Zona zoster poate afecta persoanele de orice vârstă, dar este cel mai frecventă la persoanele imunodeprimate și vârstnici, în timp ce varicela apare la copiii mici. Veziculele produse de HSV sunt distribuite pe suprafața sau în jurul buzelor (HSV-1) sau la nivelul mucoasei genitale (HSV-2), dar pot să apară la nivelul capului și al gâtului tinerilor luptători (herpes gladiatorum) sau la nivelul degetelor angajaților din sistemul de sănătate (panarițiu herpetic). Herpesul labial și genital recurent reprezintă o problemă frecventă după infecția primară. Virusul coxsackie A16 produce la modul tipic vezicule la copii, pe mâini, picioare și la nivelul gurii. Orful este cauzat de un virus înrudit cu virusul variolei și infectează degetele persoanelor care lucrează cu capre și oi. Virusul implicat în etiologia molluscum contagiosum provoacă vezicule moi la nivelul pielii indivizilor sănătoși, fără imunosupresie. Deși variola a fost eradicată în 1977, evenimentele recente de natură teroristă au redeschis interesul pentru această problemă devastatoare (cap. 7). După o perioadă de incubație de 12 zile, apare viremia, care este urmată de o erupție maculopapulară difuză, cu evoluție rapidă spre vezicule, pustule și apoi cruste. Cazurile secundare pot surveni la contacții apropiați.

Rickettsioza variceliformă apare după mușcătura acarienilor, prin inocularea *Rickettsia akari* în piele. O papulă ce prezintă o veziculă centrală se dezvoltă într-o escară neagră, nedureroasă, acoperită de o crustă. Aceasta are diametrul de 1-2,5 cm, este înconjurată de un halou eritematos și este însoțită de adenopatie locoregională. Deși a fost mai frecventă în nord-estul SUA și în Ucraina anilor 1940-1950, rickettsioza variceliformă a fost descrisă recent în Ohio, Arizona și Utah. Dactilita blisteriformă este o infecție dureroasă, veziculoasă, localizată, dată de infecția cu *S. aureus* sau cu streptococ de grup A, ce afectează porțiunea palmară a falangelor distale.

INFECȚIILE ASOCIATE CU BULE

(Tabel 22-1) Sindromul stafilococic al pielii opărite (SSSS) la nou-născuți este produs de o toxină (exfoliatină) din grupul fagic II al *S. aureus*. SSSS trebuie diferențiat de necroliza epidermică toxică (NET), ce apare preponderent la adulți, este indusă în urma administrării de medicamente și se asociază cu mortalitate mai mare. Puncția-biopsie cu înghețarea secțiunii prelevate este utilă în această diferențiere, întrucât spațiul de clivaj este stratul cornean în SSSS, respectiv stratul germinativ în NET (fig. 22-1). Gamaglobulinele administrate intravenos reprezintă un tratament promițător pentru NET. De asemenea, fasceita necrozantă și cangrena gazoasă induc formarea de bule (vezi mai departe în acest capitol „Fasceita necrozantă"). Infecția cu vibrion halofil poate fi la fel de agresivă și de fulminantă ca fasceita necrozantă; un indiciu util pentru acest diagnostic îl reprezintă istoricul de expunere la apele Golfului Mexic sau ale coastei Atlanticului ori (la un pacient cu ciroză) ingestia de fructe de mare nepreparate termic. Agentul etiologic (*Vibrio vulfinicus*) are sensibilitate înaltă la tetracicline.

INFECȚII ASOCIATE CU FORMAREA DE CRUSTE

(Tabel 22-1) Impetigo contagios este cauzat de *S. pyogenes*, iar impetigo bulos de *S. aureus*. Ambele tipuri de leziuni cutanate pot avea un stadiu inițial bulos, ca ulterior să se dezvolte în cruste groase de culoare maro-auriu. Au fost raportate leziuni de impetigo provocate de MRSA: leziunile streptococice au frecvență maximă la copiii de 2-5 ani, iar epidemiile se pot declanșa în condiții de igienă precară, mai ales între copiii cu condiții socioeconomice defavorizante din zonele cu climă tropicală. Este importantă stabilirea diagnosticului de impetigo contagios din cauza asocierii sale cu glomerulonefrita poststreptococică. Reumatismul articular acut nu este o complicație a infecțiilor cutanate cauzate de *S. pyogenes*. Infecția superficială cu dermatofiți (viermi inelați) poate afecta orice zonă cutanată, iar diagnosticul se stabilește prin colorație cu KOH a scuamelor cutanate. Infecțiile primare cu fungi dimorfici, precum *Blastomyces dermatidis* și *Sporothrix schenckii* pot avea inițial aspect de leziuni cu cruste, similar celor produs de viermii inelați. Infecția diseminată cu *Coccidioides immitis* poate afecta și pielea, iar la pacienții din zonele endemice ar trebui realizate biopsii și culturi din leziunile cu cruste. Leziunile nodulare cu cruste produse de *Mycobacterium chelonei* au fost descrise la pacienții seropozitivi pentru HIV. Tratamentul cu claritromicină a dat rezultate promițătoare.

FOLICULITA

(Tabelul 22-1) Foliculul pilos servește ca poartă de intrare pentru numeroase bacterii, deși cea mai frecventă cauză a foliculitei localizate este *S. aureus*. Glandele sebacee se varsă în foliculul și în ductul pilos, iar dacă aceste porți sunt închise, apar chisturi sebacee asemănătoare abceselor stafilococice sau care se pot infecta secundar. Infecția glandelor sudoripare (hidrosadenita supurativă) poate și ea să mimeze o infecție a foliculului pilos, mai ales la nivelul

TABELUL 22-1

INFECȚII ALE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI

LEZIUNE, SINDROM CLINIC	AGENT INFECȚIOS	CAPITOL(E)
Vezicule		
Variolă	Virusul variolei	7
Varicelă	Virusul varicelo-zosterian	85
Herpes zoster	Virusul varicelo-zosterian	85
Vezicule herpetice, panariții, herpes gladiatorum	Virusul herpes simplex	84
Boala mână-picior-gură	Virusul coxsackie A16	97
Orf	Parapoxvirus	88
Molluscum contagiosum	Virusuri Pox-like	88
Rickettsioza variceliformă	*Rickettsia akari*	79
Dactilită distală veziculoasă	*Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*	38, 39
Bule		
Sindromul stafilococic al pielii opărite	*S. aureus*	38
Fasceita necrozantă	*S. pyogenes*, *Clostridium* spp., aerobi și anaerobi micști	39, 46, 69
Cangrena gazoasă	*Clostridium* spp.	46
Vibrion halofil	*Vibrio vulnificus*	61
Leziuni cu cruste		
Impetigo bulos/ectima	*S. aureus*	38
Impetigo contagios	*S. pyogenes*	39
Viermi inelați	Fungi dermatofiți superficiali	113
Sporotricoză	*Sporothrix schenckii*	113
Histoplasmoză	*Histoplasma capsulatum*	106
Coccidiomicoză	*Coccidioides immitis*	107
Blastomicoză	*Blastomyces dermatidis*	108
Leishmanioză cutanată	*Leishmania* spp.	122
Tuberculoză cutanată	*Mycobacterium tuberculosis*	70
Nocardioză	*Nocardia asteroides*	67
Foliculită		
Furunculoză	*S. aureus*	38
Foliculita de jaccuzzi	*Pseudomonas aeruginosa*	57
Pruritul înotătorului	*Schistosoma spp.*	129
Acneea vulgară	*Propionibacterium acnes*	
Leziuni papulare și nodulare		
Granulomul de piscină	*Mycobacterium marinum*	72
Erupție serpiginoasă (larva migrans cutanată)	*Ancylostoma braziliense*	126
Dracunculiaza	*Dracunculus medinensis*	128
Dermatita cu cercar	*Schistosoma mansoni*	129
Veruci vulgare	Virusul Papiloma uman 1, 2, 4	90
Condiloame acuminate (veruci anogenitale)	Virusul Papiloma uman 6, 11, 16, 18	90
Noduli în oncocercoză	*Onchocerca volvulus*	128
Miaza cutanată	*Dermatobia hominis*	132
Veruca peruană	*Bertonella bacilliformis*	65
Boala ghearelor de pisică	*Bartonella henselae*	65
Lepra lepromatoasă	*Mycobacterium leprae*	71
Sifilisul secundar (leziuni papuloscuamoase și nodulare, condiloame late)	*Treponema pallidum*	74
Sifilisul terțiar (leziuni nodulare de tip gome)	*T. pallidum*	74
Ulcere cu sau fără escare		
Antrax	*Bacillus anthracis*	7
Tularemia ulceroglandulară	*Francisella tularensis*	63, 7
Ciuma bubonică	*Yersinia pestis*	64, 7
Ulcerul Buruli	*Mycobacterium ulcerans*	72
Lepră	*M. leprae*	71

(continuare)

TABELUL 22-1

INFECȚII ALE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI (*CONTINUARE*)

LEZIUNE, SINDROM CLINIC	AGENT INFECȚIOS	CAPITOL(E)
Tuberculoza cutanată	*M. tuberculosis*	70
Șancroidul	*Haemophilus ducreyi*	50
Sifilis primar	*T. pallidum*	74
Erizipel	*S. pyogenes*	39
Celulită	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., diferite alte bacterii	diferite
Fasceita necrozantă		
Cangrena stafilococică	*S. pyogenes*	39
Cangrena Fournier	Bacterii mixte aerobe și anaerobe	69
Fasciita necrotizantă stafilococică	*S. aureus* rezistent la meticilină	38
Miozita și mionecroza		
Piomiozită	*S. aureus*	38
Miozita necrotizantă streptococică	*S. pyogenes*	39
Cangrena gazoasă	*Clostridium spp.*	46
Miozita neclostridiană (crepitantă)	Bacterii mixte aerobe și anaerobe	69
Mionecroza sinergică neclostridiană anaerobă	Bacterii mixte aerobe și anaerobe	69

axilei. Foliculita cronică este rară, cu excepția pacienților cu acnee vulgară, la care pot interveni constituenții florei normale (de exemplu, *Propionibacterium acnes*).

Foliculita difuză apare în două circumstanțe. Foliculita de jaccuzzi este produsă de *Pseudomonas aeruginosa* în ape insuficient clorinate, menținute la temperaturi de 37-40°C. De obicei, infecția este autolimitată, deși au fost raportate bacteriemie și șoc septic. Pruritul înotătorului apare atunci când suprafața pielii este expusă la ape infestate cu schistosome aviare de apă dulce. Temperatura crescută a apei și pH-ul alcalin formează un mediu propice pentru moluștele care servesc drept gazde intermediare între păsări și oameni. Cercariile care înoată liber penetrează rapid porii sau foliculii piloși ai înotătorului, dar mor imediat, provocând o reacție alergică promptă, cu prurit intens și eritem.

LEZIUNILE PAPULARE ȘI NODULARE

(Tabelul 22-1) Leziunile proeminente pe suprafața pielii apar în multiple forme diferite. Infecțiile cutanate cu *Mycobacterium marinum* se pot prezenta sub formă de celulită sau de noduli eritematoși proeminenți. Papulele eritematoase sunt manifestări timpurii ale bolii ghearelor de pisică (cu leziuni care se dezvoltă la locul inoculării primare a *Bartonella henselae*) și a angiomatozei bacilare (cauzată tot de *B. henselae*). Erupțiile proeminente serpiginoase sau lineare sunt caracteristice infecțiilor cu larva migrans cutanată și sunt produse de tunelurile larvelor viermilor cu cârlig specifici câinilor și pisicilor (*Ancylostoma braziliense*), cu care oamenii pot intra în contact prin intermediul solului care a fost contaminat cu fecale de câine sau de pisică. Leziuni similare de tip tuneliform sunt prezente în dracunculiază, cauzate de migrarea femelelor adulte ale nematodului *Dracunculus medinensis*. Nodulii cauzați de *Onchocerca volvulus* măsoară 1-10 cm în diametru și apar mai ales la persoanele care au fost mușcate de muștele *Simulium*, în Africa. Nodulii conțin viermele adult încastrat în țesut fibros. Migrația microfilariilor la nivelul ochilor poate provoca orbire. Veruca peruană este provocată de infecția cu *Bartonella bacilliformis*, transmisă la om de musca de nisip *Phlebotomus*. Această afecțiune poate lua forma unor leziuni solitare gigantice (de câtiva cm în diametru) sau de multiple leziuni mai mici (de câtiva mm în diametru). Numeroși noduli subcutanați se pot întâlni în cisticercoza produsă de larvele de *Taenia solium*. În schistosomiază apar multiple papule eritematoase; fiecare dintre ele reprezintă locul de invazie a unui cercar. Nodulii cutanați, precum și țesutul subcutanat îngroșat sunt elemente caracteristice leprei lepromatoase. Nodulii mari sau gomele sunt elemente caracteristice sifilisului terțiar. Papillomavirusul uman poate produce leziuni verucoase unice (veruca vulgaris) sau multiple în regiunea anogenitală (condiloame acuminate). Cele din urmă sunt o problemă majoră pentru persoanele infectate cu HIV.

ULCERE CU SAU FĂRĂ ESCARE

(Tabelul 22-1) Antraxul cutanat debutează sub forma unei papule pruriginoase, care în câteva zile se transformă într-un ulcer înconjurat de vezicule și de edem, apoi într-o leziune ulcerată mai mare, ce prezintă o escară neagră. Antraxul cutanat poate produce ulcere cronice care nu se vindecă, acoperite de o membrană de culoare gri murdar, deși leziunile pot mima un psoriazis, o eczemă sau impetigo. Tularemia ulceroglandulară poate fi însoțită de leziuni cutanate ulcerate și de adenopatie regională. În cazul ciumei, deși ganglionii inflamați reprezintă principala manifestare cutanată, pot fi prezente, în 25% din cazuri, și escarele, papulele sau pustulele.

Mycobacterium ulcerans provoacă în mod obișnuit ulcere cutanate cronice pe extremitățile locuitorilor de la tropice. *Mycobacterium leprae* se poate asocia cu ulcerații cutanate la pacienții cu lepră lepromatoasă prin fenomenul Lucio,

în care are loc o distrucție masivă mediată imun a țesutului purtător de concentrații mari de *M. leprae*, de obicei la câteva luni de la instituirea unui tratament eficient. *Mycobacterium tuberculosis* poate cauza și el ulcerații, papule sau leziuni eritematoase maculare la nivelul pielii, la pacienții imunocompromiși, precum și la cei cu o imunitate normală.

Ulcerele de decubit apar ca urmare a hipoxemiei tisulare, rezultat al insuficienței vasculare induse de presiune, iar la acest nivel pot apărea infecții secundare produse de componente ale florei cutanate sau gastrointestinale, inclusiv cu anaerobi. Leziunile ulcerative ale zonelor anterioare ale gambelor pot fi cauzate de pyoderma gangrenosum, care trebuie diferențiate de leziuni similare de origine infecțioasă prin examen histologic al fragmentelor recoltate bioptic. Leziunile ulcerative ale zonei genitale pot fi dureroase (șancroidul) sau indolore (sifilisul primar).

ERIZIPELUL

(Tabelul 22-1) Erizipelul este cauzat de *S. pyogenes* și se caracterizează printr-un debut brusc cu tumefacția și eritemul intens al feței și al extremităților. Elementele distinctive ale erizipelului sunt: marginile indurate, bine definite, situate mai ales de-a lungul șanțului nasolabial, evoluția rapidă și durerea intensă. Pot apărea bule moi în ziua a doua sau a treia a bolii, dar extensia în profunzime este rară. Tratamentul cu penicilină este eficient; totuși, tumefacția poate evolua în ciuda tratamentului corespunzător, chiar dacă febra, durerea și eritemul se diminuează. După aproximativ 5-10 zile, pielea se descuamează. Sugarii și persoanele de vârstă înaintată sunt cel mai frecvent afectați, iar severitatea toxicității sistemice variază de la o persoană la alta.

CELULITA

(Tabelul 22-1) Celulita este o afecțiune cutanată acută inflamatoare, caracterizată prin durere, eritem, tumefacție și căldură locale. Poate fi provocată de flora autohtonă ce colonizează pielea și anexele/fanerele (de exemplu, *S. aureus* și *S. pyogenes*) sau de o gamă variată de bacterii exogene. Deoarece bacteriile exogene implicate în etiologia celulitei ocupă anumite nișe în natură, o anamneză cu un istoric amănunțit (inclusiv obținerea de date epidemiologice) oferă indicii importante privind etiologia. Atunci când există răni deschise care supurează sau o poartă de intrare evidentă, diagosticul de certitudine se stabilește prin colorație Gram și cultură. În lipsa lor, este dificil de identificat cauza bacteriană a celulitei, iar în unele cazuri, celulita stafilococică și cea streptococică pot avea elemente comune. Chiar și prin puncție-aspirație a zonei marginale sau prin puncție-biopsie a țesutului afectat, culturile sunt pozitive în doar 20% din cazuri. Această observație susține ipoteza că boala este cauzată de un număr relativ mic de bacterii și că eritemul cutanat care se extinde poate fi un efect direct al toxinelor extracelulare ori al mediatorilor solubili ai inflamației eliberați de gazdă.

Bacteriile pot avea acces la epiderm prin soluții de continuitate la nivelul pielii – fisuri, abraziuni, tăieturi, arsuri, mușcături de insecte, incizii chirurgicale și catetere IV. Celulita cauzată de *S. aureus* se extinde de la o infecție localizată central, precum un abces, o foliculită sau un corp străin infectat (de exemplu, o așchie, o proteză sau un cateter IV). MRSA este tot mai frecvent întâlnit, în defavoarea *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA) ca agent etiologic al celulitei, atât la pacienții tratați în spital, cât și la cei din ambulatoriu. Celulita cu MSSA sau cu MRSA se asociază de obicei cu o infecție focală, precum un furuncul, un carbuncul, o leziune chirurgicală sau un abces. Prin comparație, celulita produsă de *S. pyogenes* este un proces mai difuz, cu evoluție mai rapidă, asociată cu limfangită și cu febră. Celulita streptococică recurentă la nivelul membrelor inferioare poate fi cauzată de streptococi de grup A, C sau G în asociere cu stază venoasă cronică sau cu venectomia de venă safenă, în chirurgia pentru bypass coronarian. Streptococii pot provoca celulită și la pacienții cu limfedem cronic, rezultat al elefantiazisului, disecției de ganglioni limfatici sau bolii Milroy. Infecțiile cutanate recurente produse de stafilococi sunt mai frecvente în rândul persoanelor cu eozinofilie și cu niveluri serice ridicate de IgE (sindromul Job), precum și la purtătorii de stafilococi la nivelul fosele nazale. Celulita cauzată de *Streptococcus agalactiae* (un streptococ de grup B) apare mai ales la pacienții vârstnici și la cei cu diabet zaharat sau cu boală vasculară periferică. *Haemophilus influenzae* provoacă de obicei celulită periorbitară la copii, în asociere cu sinuzită, otită medie sau epiglotită. Nu este clar dacă acest tip de celulită va deveni mai puțin frecventă (ca meningita cu *H. influenzae*) ca rezultat al eficacității impresionante a vaccinării cu *H. influenzae* tip b.

Numeroase alte bacterii pot provoca celulită. Deoarece aceste microorganisme apar în circumstanțe caracteristice, istoricul pacientului, investigat cu atenție, oferă indicii utile pentru diagnostic. Celulita asociată cu mușcăturile de pisică și, într-o mai mică măsură, cu mușcăturile de câine este cauzată frecvent de *Pasteurella multocida*, deși în situația celor din urmă, trebuie luate în considerare și *Staphylococcus intermedius* și *Capnocytophaga canimorsus* (anterior cunoscut ca DF-2). Zonele cu celulită și cu abcese asociate mușcăturilor de câine sau de om conțin și variați germeni anaerobi, cinlusiv *Fusobacterium, Bacteroides*, streptococi aerobi și anarobi și *Eikenella corrodens*. Este recunoscută rezistența *Pasteurellei* la dicloxacilină și nafcilină, dar bacteria este sensibilă la toți ceilalți agenți antimicrobieni beta-lactamici, precum și la quinolone, tetracicline și eritromicină. Pentru tratamentul mușcăturilor de animal sau de om sunt o bună alegere ampicilina/clavulanat, ampicilina/sulbactam și cefoxitinul. *Aeromonas hydrophila* stă la originea unei celulite agresive în țesuturile din jurul lacerațiilor ce au loc în ape dulci (lacuri, râuri). Acest germen rămâne sensibil la aminoglicozide, fluorquinolone, cloramfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol și la cefalsoporinele de generația a treia. Totuși, este rezistent la penicilină.

P. aeruginosa este agentul etiologic pentru trei tipuri de infecții ale țesuturilor moi: ectima cangrenoasă la pacienții cu neutropenie, foliculita de jaccuzzi și celulita consecutivă leziunilor penetrante. Cel mai frecvent, *P. aeruginosa* ajunge în țesuturile profunde atunci când persoana calcă pe un cui. Tratamentul include examinarea leziunii și drenaj de către un chirurg, mai ales dacă a fost afectat și osul sau capsula articulară. Opțunile terapeutice în așteptarea rezultatelor antibiogramei includ un aminoglicozid, o cefalsporină de generația a treia (ceftazidim, cefoperazonă sau cefotaxim), o penicilină cu distribuție semisistemică (ticarcilină,

mezlocilină sau piperacilină) sau o fluorquinilonă (deși acestea din urmă nu sunt indicate copiilor cu vârste sub 13 ani).

Celulita bacilară gram-negativă, inclusiv cea indusă de *P. aeruginosa*, este cea mai frecventă la pacienții spitalizați, imunocompromiși. Culturile și antibiogramele sunt foarte importante în acest context, pentru a preveni apariția rezistenței multidrog (cap. 57).

Germenul aerob gram-pozitiv *Erysipelothrix rhusiopathiae* este cel mai frecvent asociat contactului cu pești sau cu porci domestici și provoacă celulită mai aes manipulatorilor de oase din abatoare și vânzătorilor de pește. *E. rhusiopathiae* rămâne sensibil la majoritatea beta-lactamicelor (inclusiv la penicilină), la eritromicină, clindamicină, tetraciclină și cefalosporine, dar este rezistent la sulfonamide, cloramfenicol și vancomicină. Rezistența la vancomicină, fenomen neobișnuit în rândul bacteriilor gram-pozitive, poate avea semnificație clinică ținând cont de faptul că acest antibiotic este uneori folosit în tratamentul empiric al infecțiilor cutanate. Preparatele din pește ce conțin puricele de apă *Daphnia* este uneori contaminat cu *M. marinum*, care poate cauza celulită sau granuloame pe zonele cutanate expuse apei de acvarii sau care au suferit leziuni în piscine. Combinația rifampicină-etambutol a reprezentat în unele cazuri o terapie eficientă, dar nu au fost realizate studii care să replice aceste observații. În plus, unele tulpini de *M. marinum* sunt susceptibile la tetraciclină sau la combinația trimetoprim-sulfametoxazol.

FASCEITA NECROZANTĂ

(Tabel 22-1) Fasceita necrozantă, numită anterior cangrena streptococică, poate fi asociată infecției cu streptococ de grup A sau cu bacterii aerobe și anaerobe și poate surveni ca parte a cangrenei gazoase provocate de *Clostridium perfringens*. Au fost raportate cazuri de fasceită necrozantă cauzate de tulpini de MRSA care produc o toxină anume, leucocidina Panton-Valentine (PVL). Diagnosticarea precoce poate fi dificilă atunci când durerea sau febra inexplicabile sunt singurele manifestări clinice. Apoi pielea se tumefiază, apar edeme maronii și durere la atingere. Afecțiunea evoluează cu indurația roșu-închis a epidermului și cu apariția unor bule pline cu lichid albastru sau purpuriu. Mai târziu, pielea devine friabilă și cu o nuanță albăstruie, maronie sau neagră. În acest stadiu, tromboza vaselor de sânge din dermul papilar (fig. 22-1) este deja extinsă. Extinderea infecției la nivelul fasciei profunde duce la colorarea acestui țesut în gri-maroniu. Are loc diseminarea rapidă a infecției de-a lungul fasciilor, prin vene și limfatice. Pacienții în stadii mai avansate manifestă frecvent șoc septic și insuficiență multiorgan.

Fasceita necrozantă produsă de un mix de bacterii aerobe și anaerobe debutează cu o afectare a integrității barierei mucoase, cum ar fi mucoasa gastrointestinală sau a tractului genito-urinar. Poarta de intrare poate fi reprezentată de o tumoare malignă, de un diverticul, un hemoroid, o fisură anală sau o leziune uretrală. Alți factori predispozanți includ boala vasculară periferică, diabetul zaharat, intervențiile chirurgicale și leziunile penetrante ale abdomenului. Scurgerile în regiunea perineală provoacă sindromul numit *cangrena Fournier*, caracterizată de tumefacția masivă a scrotului și a penisului cu extensia în perineu sau în peretele abdominal și la nivelul membrelor inferioare.

Fasceita necrozantă cauzată de *S. pyogenes* a crescut în frecvență și gravitate din 1985. Există două tablouri clinice distincte: fără poartă de intrare a germenului și cu o poartă clară de intrare. Infecțiile din prima categorie încep adeseori în profunzime, în dreptul zonei care a suferit un traumatism minor, fără penetrare, precum o contuzie sau o întindere musculară. Fixarea și multiplicarea germenului în urma unei bacteriemii tranzitorii este probabilă, deși majoritatea pacienților neagă existența unor infecții streptococice în antecedente. Pacienții afectați se prezintă doar cu durere și cu febră. Mai târziu în evoluția bolii, apar semnele clasice de fasceită necrozantă, precum bulele purpurii (violacee), descuamarea pielii și toxicitatea progresivă. În infecțiile de al doilea tip, *S. pyogenes* poate ajunge la fascia profundă de la sediul unei infecții cutanate sau al unei leziuni penetrante. Acești pacienți prezintă semne precoce de infecții cutanate superficiale cu evoluție spre fasceită necrozantă. În oricare dintre aceste cazuri, sindromul toxic este grav, iar afectarea renală poate surveni înainte de instalarea șocului septic. În 20-40% din cazuri, apare concomitent și miozita și, la fel ca în cangrena gazoasă (vezi mai jos), nivelurile creatin fosfokinazei serice pot fi semnificativ crescute. Fasceita necrozantă cauzată de mixul de bacterii aerob-anaerobe se poate însoți de prezența gazului în țesuturile profunde, dar acesta nu este de obicei prezent în infecțiile prin *S. pyogenes* sau MRSA. Este esențială intervenția chirurgicală promptă pentru explorarea fasciei profunde și a mușchilor. Țesutul necrotic trebuie îndepărtat chirurgical, iar colorațiile Gram și culturile din țesutul excizat sunt utile în stabilirea agentului etiologic: streptococi de grup A, mix de bacterii aerobe și anaerobe, MRSA sau specii de *Clostridium* (vezi mai departe „Tratament").

MIOZITA ȘI MIONECROZA

(Tabel 22-1) Mușchii pot fi afectați în infecții virale (de exemplu, gripă, febra dengue sau infecția cu virus coxsackie B) sau parazitare (de exemplu, trichineloza, cisticercoza sau toxoplasmoza). Deși mialgia poate fi prezentă în oricare dintre aceste infecții, durerea musculară importantă este reprezentativă pentru pleurodinie (coxsackie B), trichineloză și infecție bacteriană. Rabdomioliza acută survine în miozita cu clostridii și cu streptococ, dar poate fi asociată și cu infecțiile cu virus gripal, coxasckie, echo, Epstein-Barr și *Legionella*.

De obicei, piomiozita este urmarea infecției cu *S. aureus*, este frecventă în zonele tropicale și nu are, în general, o poartă de intrare bine definită. Cazuri de polimiozită cauzate de tulpinile de MRSA ce produc toxina PVL au fost descrise în SUA la copii. Infecția musculară debutează exact în zona traumatismului fără penetrare sau a întinderii musculare. Infecția rămâne localizată și nu se instalează șocul septic, cu excepția situației în care agentul patogen produce toxina de tip 1 a sindromului de șoc septic sau anumite enterotoxine, iar pacientul nu are anticorpi împotriva toxinei secretate de microorganismul infectant. În schimb, *S. pyogenes* poate induce o miozită primară (cunoscută sub numele de *miozită streptococică necrozantă*), în asociere cu o toxicitate sistemică gravă. Mionecroza apare concomitent

cu fasceita necrozantă în 50% din cazuri. Ambele fac parte din sindromul de șoc septic streptococic.

Cangrena gazoasă apare de obicei după leziuni penetrante grave ce provoacă întreruperea vascularizației la locul traumatismului și contaminarea rănii cu pământ. Astfel de cazuri de cangrenă traumatică sunt cauzate de obicei de clostridii, specii precum *C. perfringens*, *C. septicum* și *C. histolyticum*. Rareori, o cangrenă latentă sau recurentă poate apărea după ani de la traumatismul penetrant; este cel mai probabil că responsabili sunt sporii care rămân, dormanți, la locul fostei leziuni. Cangrena nontraumatică spontană ce apare la pacienții cu neutropenie, cu formațiuni maligne gastrointestinale, cu diverticuloză sau tratați prin radioterapie abdominală este cauzată de câteva specii de clostridii, dintre care *C. septicum* este cel mai frecvent implicat. Toleranța acestui anaerob la oxigen explică, probabil, capacitatea lui de a declanșa o infecție oriunde în corp, în mod spontan.

Cangrena gazoasă a uterului, în special cea cauzată de *C. sordelli*, era în trecut o consecință a avortului ilegal sau autoindus, iar azi, a avortului spontan, a nașterii vaginale și a nașterii prin cezariană. *C. sordelli* a fost identificat și în infecțiile asociate avortului medical. Infecțiile postpartum cu *C. sordelli* la femeile tinere, anterior sănătoase, prezintă un tablou clinic unic: subfebrilitate sau afebrilitate, lipsa unei scurgeri purulente, hipotensiune refractară, edem periferic extins și revărsate masive, hemoconcentrație și leucocitoză pronunțată. Infecția este aproape în toate cazurile fatală, cu decesul survenit rapid.

Mionecroza anaerobă neclostridiană sinergică, cunoscută și sub numele de miozită cutanată necrotizantă și celulită necrotizantă sinergică, este o variantă de fasceită necrozantă indusă de bacterii aerobe și anaerobe, mai puțin de clostridii (vezi anterior „Fasceita necrozantă").

DIAGNOSTIC

Acest capitol a subliniat importanța aspectului fizic și a localizării leziunilor în țesuturile moi ca indici de diagnostic. Sunt, de asemenea, cruciale în stabilirea diagnosticului diferențial evoluția în timp a leziunilor, istoricul pacientului în ceea ce privește călătoriile, istoricul privind expunerea la animale și la mușcături de animale, vârsta, comorbiditățile și stilul de viață. Totuși, poate fi o provocare chiar și pentru cel mai abil clinician să diagnosticheze toate infecțiile țesuturilor moi doar prin examinare și anamneză. Radiografiile de țesuturi moi, tomografia computerizată **(fig. 22-2)** și imagistica prin rezonanță magnetică pot fi utile în stabilirea profunzimii infecției și ar trebui realizate atunci când pacientul prezintă leziuni cu evoluție rapidă sau dovezi ale unui sindrom de răspuns inflamator sistemic. Aceste teste sunt utile mai ales pentru identificarea unui abces localizat sau a gazului în țesuturi. Din nefericire, ele pot evidenția doar tumefacția țesuturilor moi și, astfel, nu sunt specifice pentru infecții precum fasceita necrozantă sau mionecroza cauzată de streptococul de grup A (fig. 22-2), unde nu apare gaz în țesuturi.

Aspirarea la marginea rănii sau puncția-biopsie cu înghețarea secțiunii recoltate pot fi utile dacă rezultatele investigațiilor imagistice sunt pozitive, însă în 80% din cazuri apar rezultate fals negative. Există unele dovezi că aspirarea

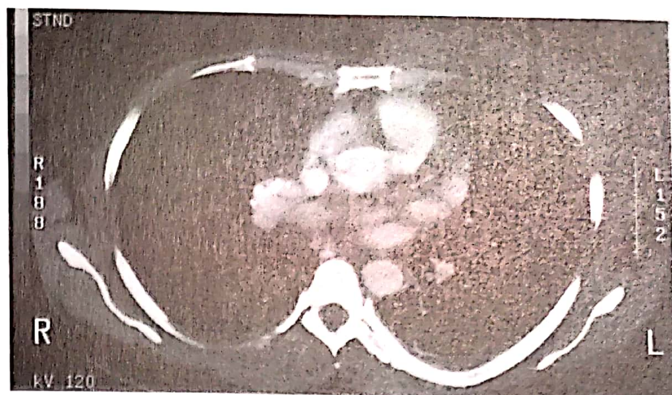


FIGURA 22-2
Imagine obținută prin tomografie computerizată indicând edem și inflamație ale peretelui toracic stâng la un pacient cu fasceită necrozantă și mionecroză provocate de streptococ de grup A.

poate fi superioară injectării și apoi aspirării cu soluție salină. Secțiunile înghețate sunt utile mai ales în diferențierea SSSS de NET și sunt destul de valoroase în caz de fasceită necrozantă. Examinarea prin chirurgie deschisă, cu debridare, dacă este indicată, reprezintă în mod clar cea mai bună modalitate pentru a stabili extensia și gravitatea infecției și pentru a obține material pentru colorațiile Gram și pentru culturi. O abordare atât de agresivă este importantă și poate salva viața pacientului dacă este inițiată devreme în evoluția infecțiilor fulminante, unde există dovezi de toxicitate sistemică.

TRATAMENT **Infecții ale pielii, ale mușchilor și ale țesuturilor moi**

Acest capitol nu își propune să ofere o descriere completă a tratamentului tuturor entităților prezentate. Ca un ghid al clinicianului în alegerea tratamentului corespunzător, în **tabelul 22-2** sunt prezentați agenții antimicrobieni folosiți în cele mai comune și cele mai fulminante infecții cutanate.

Furunculele, carbunculele și abcesele produse de MRSA și MSSA sunt frecvente, iar tratamentul lor depinde de dimensiunea leziunii. Furunculele cu diametrul mai mic de 2,5 cm se tratează de obicei prin căldură umedă. Cele cu dimensiuni mai mari (cu eritem și indurație de 4,5 cm) necesită drenaj chirurgical, iar asocierea lor cu febră, frisoane sau leucocitoză necesită atât drenaj, cât și tratament antibiotic. Un studiu realizat pe copii a demonstrat că drenajul chirurgical al abceselor (diametrul mediu – 3,8 cm) a fost la fel de eficient ca monoterapie, cât și în asociere cu trimetoprim-sulfametoxazol. Totuși, frecvența recurenței a fost mai mică în grupul care a urmat tratamentul combinat.

Explorarea chirurgicală precoce și agresivă este esențială în cazurile suspectate de fasceită necrozantă, de miozită sau de cangrenă. Scopul său este de (1) a vizualiza structurile musculare profunde, (2) a îndepărta țesuturile necrozate, (3) a reduce presiunea de

TABELUL 22-2

TRATAMENTUL INFECȚIILOR COMUNE ALE PIELII

DIAGNOSTIC/AFECȚIUNE	TRATAMENT PRIMAR	TRATAMENT ALTERNATIV	VEZI ȘI CAP.
Mușcătură de animal (profilaxie sau infecție recentă)[a]	Amoxicilină/acid clavulanic, 875/22 mg PO x 2/zi	Doxiciclină, 100 mg PO x 2/zi	35
Mușcătură de animal[a] (profilaxie sau infecție confirmată)[a]	Ampicilină/sulbactam, 1,5-3 g IV la 6 ore	Clindamicin, 600-900 mg IV la 8 ore *plus* Ciprofloxacin, 400 mg IV la 12 ore *sau* Cefoxitin, 2 g IV la 6 ore	35
Angiomatoză bacilară	Eritromicină, 500 mg PO x 4/zi	Doxiciclină, 100 mg PO x 2/zi	65
Herpes simplex (genital primar)	Aciclovir, 400 mg PO x 3/zi x 10 zile	Famciclovir, 250 mg PO x 3/zi x 5-10 zile *sau* Valaciclovir, 1.000 mg PO x 2/zi x 10 zile	84
Herpes zoster (gazdă imunocompetentă cu vârstă peste 50 de ani)	Aciclovir, 800 mg PO x 5/zi x 7-10 zile	Famciclovir, 500 mg PO x 3/zi x 7-10 zile *sau* Valaciclovir, 1.000 mg PO x 3/zi x 7 zile	85
Celulită (stafilocică sau streptococică[b,c])	Nafcilină sau oxacilină, 2 g IV la 4-6 ore	Cefazolin, 1-2 g la 8 ore *sau* Ampicilină/sulbactam, 1,5-3 g IV la 6 ore *sau* Eritromicină, 0,5-1 g IV la 6 ore *sau* Clindamicină, 600-900 mg IV la 8 ore	38, 39
Infecție cutantă cu specii MRSA[d]	Vancomicină, 1 g IV la 12 ore	Linezolid, 500 mg IV la 12 ore	38
Fasceita necrozantă (streptococ de grup A[b])	Clindamicină, 600-900 mg IV la 6-8 ore *plus* Penicilină G, 4 milioane de unități IV la 4 ore	Clindamicină, 600-900 mg IV la 6-8 ore *plus* Cefalosporine (de generația I sau a II-a)	39
Fasceită necrozantă (germeni micști, aerobi și anaerobi)	Ampicilină, 2 g IV la 4 ore, *plus* Clindamicină, 600-900 mg IV la 6-8 ore *plus* Ciprofloxacin, 400 mg IV la 6-8 ore	Vancomicină, 1 g IV la 6 ore, *plus* Metronidazol, 500 mg IV la 6 ore, *plus* Ciprofloxacină, 400 mg IV la 6-8 ore	69
Cangrena gazoasă	Clindamicină, 600-900 mg IV la 6-8 ore *plus* Penicilină G, 4 milioane de unități IV la 4-6 ore	Clindamicină, 600-900 mg IV la 6-8 ore *plus* Cefoxitină, 2 g IV la 6 ore	46

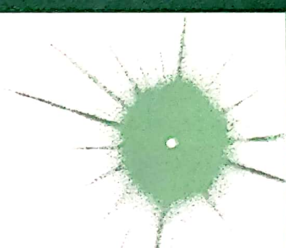
[a] *Pasteurella multocida*, o specie asociată în mod obișnuit cu mușcăturile de câine și de pisică, este rezistentă la cefalexină, dicloxacilină, clindamicină și eritromicină. *Eikenella corrodens*, o bacterie asociată de obicei cu mușcăturile de om, este rezistentă la clindamicină, penicilinele rezistente la penicilinază și la metronidazol, dar este sensibilă la trimetoprim-sulfametoxazol și la fluorquinolone.
[b] Frecvența rezistenței la eritromicină la streptococii de grup A este în prezent de aproximativ 5% în SUA, dar a atins 70-100% în alte țări. Majoritatea, dar nu toți streptococii de grup A rezistenți la eritromicină sunt sensibili la clindamicină. Aproximativ 90-95% din tulpinile de *S. aureus* sunt sensibile la clindamicină.
[c] Infecțiile nosocomiale grave cu *S. aureus* sau cele dobândite în comunitate cu același germen și care nu răspund la β-lactamicele recomandate în acest tabel pot fi cauze de tulpini rezistente la meticilină, necesitând trecerea la vancomicină sau linezolid.
[d] Unele tulpini de *S. aureus* rezistente la meticilină (MRSA) rămân sensibile la tetraciclină și la trimetoprim-sufametoxazol. Daptomicina (4 mg/kg IV la 24 de ore) sau tigeciclina (100 mg doza de încărcare urmată de 50 mg IV la 12 ore) sunt alte opțiuni terapeutice pentru MRSA.

compartiment şi (4) a obţine material pentru coloraţia Gram şi pentru culturile aerobe şi anaerobe. Tratamentul antibiotic empiric pentru infecţiile cu etiologie mixtă aerob-anaerobă poate consta în administrarea de ampicilină/sulbactam, cefoxitin sau a următoarei combinaţii: (1) clindamicină (600-900 mg IV la 8 ore) sau metronidazol (500 mg la 6 ore) plus (2) ampicilină sau ampicilină/sulbactam (1,5-3 g IV la 6 ore) plus (3) gentamicină (1-1,5 mg/kg la 8 ore). Infecţia cu streptococ de grup A şi cea cu clostridii a fasciei şi/sau a muşchilor se asociază cu o mortalitate de 20-50% prin tratamentul cu penicilină. Modelele experimentale de fasceită/miozită cu clostridii au demonstrat o eficacitate semnificativ superioară a tratamentului cu clindamicină, dar nu au fost realizate

studii clinice comparative. Un studiu retrospectiv realizat în rândul copiilor cu infecție streptococică de grup A a demonstrat rate de supraviețuire mai mari în cazul pacienților care au primit tratament cu clindamicină decât în rândul celor tratați cu beta-lactamice. Terapia cu oxigen hiperbar poate fi, de asemenea, utilă în cangrena gazoasă cu etiologie clostridiană. Tratamentul antibiotic ar trebui continuat până la dispariția tuturor semnelor de toxicitate sistemică, până la îndepărtarea tuturor țesuturilor devitalizate și până când se formează țesutul de granulație (cap. 39, 46 și 69).

Ca rezumat, infecțiie cutanate și ale țesuturilor moi au tablouri clinice și gravități diferite și reprezintă o mare provocare pentru clinician. Acest capitol reprezintă un instrument pentru stabilirea diagnosticului și pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în aceste infecții. Mai multe informații în profunzime sunt disponibile în capitolele dedicate infecțiilor specifice.

CAPITOLUL 23
OSTEOMIELITA



Alan D. Tice

Osteomielita, o infecție a osului care duce la distrucție osoasă și adeseori la dizabilitate, poate fi cauzată de o mare varietate de bacterii (inclusiv de micobacterii) și de fungi și se poate asocia cu infecții virale. Managementul bolii trebuie individualizat și depinde de numeroși factori, inclusiv de agentul etiologic, de osul afectat, de vasculația și inervația acestuia, de eventuala prezență a unor corpi străini, de existența unor leziuni recente, de statusul fiziologic al gazdei și de comorbiditățile asociate. Boala poate avea diverse forme, de la extinsă (de exemplu, osteomielită tibială și vertebrală) la localizată (de exemplu, invazie osoasă asociată cu un abces dentar). În stabilirea terapiei și a intervenției chirurgicale pentru osteomielită sunt folosite două sisteme majore de clasificare. Lee și Waldvogel au împărțit cazurile în acute și cronice, hematogene și contigue, cu și fără afectare vasculară. Sistemul de clasificare al lui Cierny și Mader pentru osteomielita oaselor lungi include localizarea și extensia infecției, precum și câțiva alți factori.

ETIOLOGIE (TABELUL 23-1)

Principala cauză bacteriană de osteomielită este *Staphylococcus aureus*. Pot fi implicați și germenii gram-negativi, precum *Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia coli*, stafilococii coagulazo-negativi, enterococii și propionibacteriile. *Mycobacterium tuberculosis* este o cauză frecventă de osteomielită în țările cu resurse medicale limitate; alte specii micobacteriene care infectează osul includ *M. marinum*, *M. chelonei* și *M. fortuitum*. Fungii incriminați includ specii de *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* și *Aspergillus*. Mecanismele patogene neinfecțioase care pot cauza boli ce mimează osteomielita includ necroza avasculară, bolile reumatoide, neuropatia periferică în contextul traumei cronice, guta și malignitățile.

Evenimentele care precipită instalarea osteomielitei sunt foarte variate. Protezele articulare și dispozitivele de stabilizare care sunt utilizate tot mai frecvent în chirurgia ortopedică se asociază cu infecții complexe. Traumatismele sunt, de asemenea, o cauză frecventă de infecții, mai ales atunci când există o leziune deschisă și când a avut loc contaminarea osului sau a țesuturilor vecine, însoțită de leziuni sau distrugeri tisulare semnificative. Chiar și în absența unei leziuni sau a unei fracturi deschise, țesutul lezat și sângele extravazat pot încetini circulația sanguină, creând un mediu favorabil creșterii bacteriilor, care pot ajunge la acest nivel din circulația venoasă sau prin canalele limfatice distale, din cauza unei bacteriemii cu concentrație scăzută. Bacteriemia – urmare fie a endocarditei, fie a unor alte infecții (de exemplu, abcese, furuncule sau dispozitive vasculare) – este, de asemenea, un factor etiologic frecvent al osteomielitei. Studiile făcute asupra bacteriemei cu *S. aureus* indică un procent al osteomielitei metastatice de aproape 28% în prezența unei proteze articulare; bacteriemia cu *S. aureus* se poate complica prin implicarea tulpinilor meticilin-rezistente (MRSA), care înlocuiesc rapid tulpinile mai sensibile la antibiotice. Suprapunerea vascularizațiilor tractului urinar și măduvei spinării poate fi o sursă de osteomielită vertebrală indusă de agenți patogeni ai tractului urinar precum *E. coli* și *Klebsiella*. Factori predispozanți suplimentari includ o

TABELUL 23-1

MICROORGANISME CARE PROVOACĂ OSTEOMIELITĂ

MICROORGANISM	COMENTARIU
Bacterii frecvente	
Staphylococcus aureus	Cel mai probabil patogen bacterian Agresiv, invaziv Prezență frecventă de focare metastatice cu bacteriemie Intervenția chirurgicală trebuie luată în calcul timpuriu
Stafilococi, alții decât *S. aureus* (coagulazo-negativi)	De obicei, asociați cu materiale străine sau cu implanturi Produc biofilm
Streptococi	Se pot răspândi rapid prin țesuturile moi
Enterobacteriaceae (*Escherichia coli, Klebisella*, altele)	Variații considerabile privind susceptibilitatea la antibiotice Rezistență la antibiotice în creștere, prin administrarea în exces Pot deveni rezistente la antibiotice în timpul tratamentului
Pseudomonas aeruginosa	Rezistență la antibiotice în creștere Urmează frecvent altor bacterii atunci când tratamentul inițial eșuează Poate fi asociat contaminării
Microorganisme neobișnuite	
Bacterii anaerobe	De obicei, amestecate cu bacterii aerobe Pot fi sinergice Supraviețuirea lor depinde de prezența țesuturilor devitalizate
Bartonella henselae	Asociată cu zgârieturile de pisică și probabil cu puricii
Specii de *Brucella*	Frecventă în țările în curs de dezvoltare, mai ales în laptele nepasteurizat
Fungi	*Candida* este ce mai probabil gen Variații considerabile privind sensibilitatea la tratament, în funcție de specie Intervenția chirurgicală poate fi utilă dacă infecția este invazivă
Mycobacterium tuberculosis	Poate afecta orice os Osteomielita vertebrală este frecventă în unele țări
Micobacterii altele decât *M. tuberculosis*	Necesită medii speciale de cultură pentru a fi izolate
Virusuri	Asociate cu unele infecții virale, inclusiv cu varicela și variola

vascularizație arterială și venoasă săracă, ce poate limita perfuzia osului până la nivelul în care acesta răspunde necorespunzător la infecție și la tratament și se vindecă greu, chiar și la pacienții cu o stare bună de sănătate. Factorii care țin de gazdă, precum prezența diabetului zaharat și a consecințelor sale, contribuie semnificativ la dezvoltarea osteomielitei prin afectarea imunității, cu hiperglicemie, pierderea sensibilității tactile, boală vasculară și insuficiență renală.

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, osteomielita acută afectează între 0,1 și 0,8% din adulții altfel sănătoși. Dintre adulții cu diabet, 30–40% dezvoltă osteomielită după o puncție la nivelul piciorului. Această țară a înregistrat o schimbare majoră în profilul anumitor patogeni bacterieni, iar în ultimele decenii au apărut tulpinile de MRSA, un motiv important de îngrijorare în mediul spitalicesc, mai ales postoperator. Morbiditatea și consecințele economice par a fi mai mari la osteomielita prin MRSA decât la osteomielita cauzată de tulpini de *S. aureus* sensibile la meticilină. Totuși, nu este clar dacă aceste rezultate, mai ales pentru MRSA, sunt rezultatul unor factori de virulență mai noi sau mai agresivi. Mai degrabă pot fi urmarea unei întârzieri în instituirea tratamentului antibiotic.



Tipurile și etiologia osteomielitei variază în funcție de regiune și de perioada de timp. SUA au cunoscut o creștere a infecțiilor, asociată cu folosirea mai frecventă a chirurgiei ortopedice pentru corectarea diformităților și pentru implantarea de șuruburi, ace, plăcuțe și proteze articulare. Odată cu îmbătrânirea populației și, în unele țări, cu epidemia de obezitate și de diabet, frecvența acestor factori predispozanți continuă să crească, impunând o adaptare a abordării terapeutice. Orice tip de instrumentar poate provoca infecție în unele cazuri. Osteomielita care se atribuie dispozitivelor ortopedice și intervențiilor chirurgicale este considerată a fi mai puțin frecventă în țările cu resurse medicale limitate, unde tuberculoza poate fi infecția predominantă și unde nici bruceloza nu este neobișnuită. În multe alte zone, traumatismele din sfera agriculturii, accidentele industriale și rănile de război sunt mult mai frecvente ca în țările bogate, iar agenții etiologici reflectă originea leziunii. Osteomielita este mai frecventă în situații în care rănile nu pot fi debridate și reparate cu promptitudine, laboratoarele de microbiologie nu sunt disponibile imediat, iar agenții antimicrobieni eficienți nu există în cantități suficiente.

PATOGENEZĂ

Cel mai frecvent factor predispozant pentru osteomielită este prezența unei zone de os sau de țesut înconjurător anormal ca viabilitate, aport sanguin, sensibilitate sau care prezintă edem. Țesutul lezat afectează vascularizația normală a zonei și, în plus, poate încetini fluxul sanguin venos și pe cel limfatic, furnizând astfel nutrimente bacteriilor și susținând deteriorarea continuă. De asemenea, sunt relevanți factorii care țin de organismul gazdă, precum și nutriția precară și imunosupresia. Cel mai mare risc îl reprezintă prezența diabetului la adulți. Neuropatia diabetică contribuie la evoluția osteomielitei, întrucât pacientul poate să nu fie conștient de prezența infecției, pe măsură ce aceasta se extinde la nivelul osului; consecințele includ mii de amputații în fiecare an. Surse suplimentare de imunosupresie, precum chimioterapia și tratamentul cu glucocorticoizi sau cu inhibitori de factori de necroză tumorală (TNF) inhibă, la rândul lor, mecanismele normale de apărare și, astfel, predispun la infecții mai frecvente și mai grave, ale căror simptome sunt minore, din cauza răspunsului inflamator scăzut.

Bacteriile implicate în osteomielită se autoîntrețin prin producerea de toxine care lezează suplimentar țesuturile, inclusiv pe cel osos. *S. aureus* este cel mai reprezentativ pentru acest mecanism patogen; el colonizează fosele nazale la aproximativ o treime din indivizii sănătoși și poate produce o mare varietate de citokine, enzime și toxine ce distrug



țesuturile și afectează răspunsul neutrofilic. Unele bacterii *S. aureus* supraviețuiesc preluării de către macrofage, întrețin boala și provoacă recidive, eludând în mod continuu mecanismele uzuale de apărare. Această capacitate de „hibernare" poate permite *S. aureus* să rămână dormant zeci de ani înainte de declanșarea infecției la nivelul unor leziuni mai vechi (de exemplu, leziuni penetrante produse prin șrapnel sau prin alte mecanisme).

Stafilococii coagulazo-negativi sunt de obicei mai puțin virulenți decât *S. aureus*, dar s-a descoperit că persistă în organism prin producerea unui biofilm care îi protejează de mecanismele de apărare ale gazdei și care aparent le permite să supraviețuiască mulți ani la nivelul protezelor articulare, cu simptome minime. Nu este clar nivelul la care și alte microoganisme produc biofilm ca mecanism de autoprotecție, dar este probabil că acesta joacă un rol semnificativ în osteomielită, mai ales în formele cronice.

Culturile pot evidenția numeroase bacterii, mai ales când există o leziune ca poartă de intrare. Este adeseori dificil de stabilit care este specia ce trebuie țintită prin tratamentul antibiotic. Germenii ce aparțin florei cutanate normale și cei colonizatori nu necesită de obicei tratament, iar supratratarea produce de fapt toxicitate și creșterea rezistenței antimicrobiene în rândul germenilor supraviețuitori. Adeseori pot fi evidențiate și bacterii anaerobe, acestea putând acționa în sinergie cu patogeni uzuali sau neobișnuiți; tratamentul specific este uneori benefic în aceste situații.

Nu au fost identificați încă factorii intrinseci ai microorgansimelor care se fac responsabili de persistența infecției și de distrucția osoasă. Totuși, este probabil că există o variație a factorilor de virulență în cadrul tulpinilor, ceea ce face ca unele dinre ele să fie mai virulente ca altele. În acest sens, merită investigat rolul prevenirii producției de biofilm.

ABORDAREA PACIENTULUI **Osteomielita**

Cea mai bună abordare în îngrijirea pacientului cu osteomielită semnificativă constă în formarea unei echipe medicale care să poată colabora pentru stabilirea caracteristicilor microbiologice ale agentului etiologic și pentru a lua deciziile optime privind terapia antibiotică și chirurgicală. Cel mai eficient program va include evaluarea și managementul antibioticelor, aspectele legate de examenul microbiologic, de farmacologie, de nivelurile de glucoză, de boala vasculară, de neuropatie și de funcția renală, cu o urmărire atentă din partea unui medic competent și potrivit să conducă echipa, pentru o îngrijire medicală coordonată.

Atunci când se suspectează osteomielita, este necesară o abordare atentă, metodică (vezi mai departe „Manifestări clinice și diagnostic"). Pacienții ar trebui educați în privința importanței unei infecții care implică osul, mai ales dacă factorii de risc nu pot fi eliminați. Pentru stabilirea unui diagnostic clar și a agentului etiologic sunt necesare teste sanguine, culturi, radiografii standard și alte investigații imagistice, biopsii, intervenții chirurgicale. Colectarea acestor informații de bază poate fi foarte importantă atât pentru deciziile timpurii, cât și pentru cele necesare în stadii mai avansate ale urmăririi pacientului.

Evaluările inițiale trebuie să fie agresive, deoarece infecția poate evolua rapid în lipsa unui tratament antibiotic eficient, orientat împotriva unei mari varietăți de potențiali patogeni. Pașii greșiți în realizarea culturilor sau a intervențiilor chirurgicale, precum și amânarea anumitor măsuri pot exacerba periculos efectele produse de infecție. Spitalizarea poate fi indicată pentru a permite evaluarea multidisciplinară, realizarea investigațiilor imagistice și stabilizarea infecțiilor complexe, cum sunt cele produse din piciorul diabetic. Tratamentul în ambulatoriu poate să nu fie potrivit, ținând cont că este nevoie de o echipă de îngrijire și de anumite intervenții. Internarea timpurie și realizarea acestor proceduri cât mai devreme pot chiar să scurteze durata spitalizării.

Medicul trebuie să informeze pacientul despre importanța tuturor evaluărilor generale, despre potențialele consecințe ale intervenției chirurgicale și despre posibilitatea de a urma un tratament îndelungat cu antibiotice administrate IV, fie în spital, fie la domiciliu. Teama de amputație poate duce la întârzieri exagerate în acceptarea tratamentului, care permit infecției să evolueze. Mai mult, nu este rar ca un pacient să refuze intervenția chirurgicală și amputația, deși acestea cresc în mod clar probabilitatea unei vieți funcționale. De aceea, este cel mai bine ca medicii să pregătească pacientul din vreme privind eventualitatea în care se poate ajunge la situații indezirabile, precum amputația, și, eventual, să stabilească atât criterii, cât și termene prin care să monitorizeze succesul sau eșecul tratamentului și al intervențiilor terapeutice.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Diagnosticarea osteomielitei acute în primele săptămâni de la debut este importantă și este de obicei ușor de realizat. Totuși, dacă diagnosticul este ratat, simptomele se pot croniciza, cu evoluție lentă sau cu o fază dormantă ce poate dura câțiva ani.

O anamneză detaliată și un examen clinic riguros sunt pilonii evaluării osteomielitei. Pot ridica suspiciuni un model clar de durere, de tumefacție și o posibilă scurgere postoperatorie, dar nu întotdeauna aceste indicii sunt prezente, chiar și la pacientul cu neuropatie, cu vascularizație compromisă, cu edem cronic, insuficiență de organ, diabet sau cu alți factori predispozanți. Chestionarea directă privind antecedentele de traumatisme, infecții, intervenții chirurgicale sau de implantare de device-uri – chiar survenite în urmă cu zeci de ani – poate furniza informații esențiale în ghidarea antibioterapiei empirice și a intervenției chirurgicale. Un istoric de traumatism este în special important, chiar dacă nu a produs afectarea barierei cutanate și chiar dacă nu au existat semne de bacteriemie. Nu este neobișnuit ca o leziune de țesut moale să servească drept loc de implantare unei infecții osoase secundare, care se presupune că provine de la o bacteriemie cu concentrație scăzută și care frecvent are loc asimptomatic. Alte surse de germeni pot include furunculele, abcesele, celulita sau locurile în care s-au administrat injecții. O examinare atentă este esențială în identificarea factorilor predispozanți suplimentari și în evaluarea rolurilor jucate de unele comorbidități, precum neuropatia, boala arterială, insuficiența venoasă și traumatismul cronic, ce poate duce la acumularea importantă de calus în piciorul desensibilizat.

Este estențial să fie luate în considerare și atent evaluate afecțiunile care pot mima sau însoți osteomielita. Astfel, se pot diagnostica artrita, guta, ischemia, neuropatiile și o intervenție chirurgicală recentă, când de fapt osteomielita este cauza reală a simptomelor sau un cofactor. De exemplu,

durerea cronică de spate poate fi atribuită unei artrite degenerative, dar poate fi însoțită de o pierdere semnificativă a funcției neurologice dacă durerea este de fapt produsă de discită prin osteomielită vertebrală.

Diagnosticarea corectă și precoce a osteomielitei are implicații cruciale pentru funcționarea tardivă, pentru apariția unei dizabilități, pentru costul tratamentului și riscul unei evoluții fatale. Sunt necesare o varietate de instrumente pentru a stabili un diagnostic definitiv sau pentru a scoate din ecuație o infecție. Un bun punct de plecare este o radiografie standard, ce poate evidenția diferite anomalii **(fig. 23-1A)** și poate elimina nevoia de studii imagistice suplimentare. Sunt reprezentative pentru infecția osoasă imaginile de pierdere osoasă, de sechestrare, ridicarea periostului sau tumefacția (care se poate dezvolta de timpuriu), precum și umbrele în jurul corpilor străini. Totuși, aceste descoperiri pot fi comune și altor afecțiuni, precum tumorile, traumatismele, necroza avasculară și guta. Imaginile standard bidimensionale pot avea valoare limitată în evaluarea oaselor complexe. Valoarea radiografiei poate fi limitată de timpul necesar pentru ca o infecție să devină vizibilă în acest fel; distrugerea sau resorbția osoasă prin infecție pot să rămână nedectabile săptămâni sau chiar mai mult.

În funcție de rezultatele radiografiei inițiale, pot fi utile investigații suplimentare, prin tehnici invazive. Colectarea puroiului prin puncție-aspirație, recoltată dintr-un buzunar închis, la nivelul unei zone altfel curate a pielii, permite nu doar documentarea infecției osoase, ci și recoltarea și evaluarea agenților patogeni. Se poate face cultură și din leziune, cu oarecare valoare diagnostică, dar în mod clar cu șanse mai mici de identificare a patogenului real, care poate fi prezent în os, dar absent de pe suprafața pielii. Biopsia oferă informații microbiologice mai sigure ca aspirația cu ac și oferă material tisular pentru studii anatomopatologice, potențial utile. Unele microorganisme care de obicei nu sunt identificate în culturile standard pot deveni vizibile prin colorații speciale ale fragmentelor de țesut. Din nefericire, dimensiunea acului necesar pentru biopsia cu ac poate fi nepotrivită pentru oasele mici ale mâinilor sau picioarelor. Ar trebui luate în considerare și explorarea prin chirurgie deschisă, biopsia și drenajul, care pot oferi fragmente tisulare de bună calitate pentru realizarea de culturi și pentru testele anatomopatologice și oferă o imagine a osului infectat și a zonei din jur. Țesutul necrotic poate fi eliminat, iar vascularizația, evaluată, în cadrul aceleiași proceduri. Reacția de polimerizare în lanț și alte tehnici de secvențiere sunt tot mai utilizate pentru detectarea și identificarea de microorganisme specifice – și chiar pentru determinarea sensibilităților acestora – în decurs de câteva ore, în loc de zile sau săptămâni. Pot fi utile informațiile privind tulpinile specifice de microorganisme neobișnuite, mai ales în cazurile dificile.

Testele de laborator sunt utile în evaluarea osteomielitei, dar de obicei nu oferă informații specifice relevante privind etiologia și severitatea bolii. Leucocitoza poate fi observată în infecții acute, dar este mai puțin probabilă în infecțiile cronice, care se pot asocia, la rândul lor, cu anemie. Determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor este o metodă simplă și necostisitoare ce vine în ajutorul diagnosticării; servește ca indicator al răspunsului la infecția cu *S. aureus*, dar nu este utilă pentru infecțiile cu germeni gram-negativi, deoarece citokinele și elementele inflamatoare ce cresc în infecțiile cu gram-pozitivi (*S. aureus*) sunt diferite de cele din infecțiile cu gram-negativi. Dozarea proteinei C-reactive (PCR) poate fi utilă, mai ales în evoluția bolii la copii, dar poate să nu fie la fel de utilă ca dozarea VSH-ului, în unele cazuri. Modificările nivelului PCR apar mai devreme în infecțiile bacteriene. Atât dozările VSH, cât și ale PCR au valoare limitată în bolile multifactoriale, cu valori ridicate indicând afecțiuni altele decât osteomielita. Testele de laborator suplimentare pentru boli asociate cu pierdere osoasă ce pot mima sau complica osteomielita ar trebui să includă dozarea nivelului glucozei și testele pentru insuficiență renală, pentru gută, vasculită și boli reumatoide.

Investigațiile imagistice suplimentare pot fi valoroase dacă diagnosticul rămâne neclar. CT poate vedea osul mai clar ca o radiografie standard și poate oferi reconstrucții tridimensionale ce pot fi extrem de utile în detectarea anomaliilor și stabilirea unui abord chirurgical. RMN-ul (fig. 23-1 B-D) oferă imagini de calitate înaltă ale țesuturilor moi din jurul anomaliei osoase și poate fi esențial în diagnosticarea unui abces epidural asociat osteomielitei vertebrale. Scanările cu technețiu și cu izotop leucocitar oferă informații privind activitatea bolii și a zonei afectate. Deși aceste metode suplimentare de screening pot fi utile pentru evaluare și luarea deciziilor, costurile ridicate limitează folosirea lor.

TRATAMENT **Osteomielita**

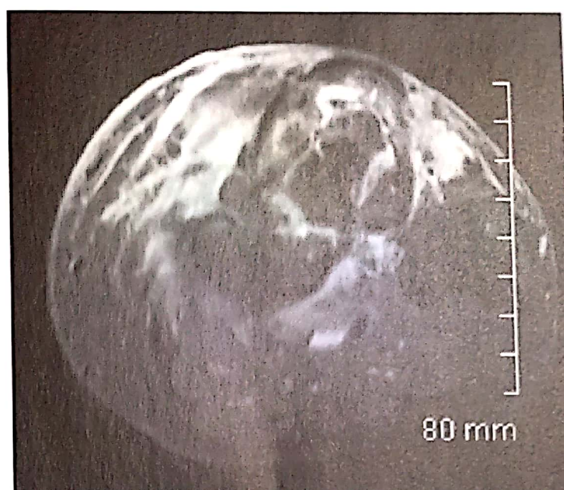
Tratamentul osteomielitei este o provocare, din cauza varietății de agenți patogeni, a comorbidităților uzuale, a nevoii pentru o terapie IV de durată, a limitărilor fizice obișnuite pe care le suportă pacientul și a costurilor ridicate. O abordare terapeutică agresivă este obligatorie, date fiind cosecințele teribile ale eșecului tratamentului medical, ce pot include pierderea membrelor. Cu cât infecția este diagnosticată și tratată mai devreme, cu atât rezultatele sunt mai bune, iar întârzierile unor intervenții fac mai puțin rău. Terapia antibiotică trebuie folosită agresiv pentru a opri evoluția bolii și ar trebui gândită pentru a evita apariția tulpinilor rezistente la antibiotice. Intervenția chirurgicală timpurie (de exemplu, debridarea) poate confirma infecția, poate identifica și caracteriza agentul(ii) etiologic(i) și poate îndepărta țesutul mort sau devitalizat, care este uneori rezervor de bacterii și de nutrimente, permițându-le răspândirea. Numeroase antibiotice sunt disponibile pentru majoritatea patogenilor probabili **(tabelul 23-2)**, deși cel mai frecvent patogen, *S. aureus*, continuă să dezvolte mecanisme prin care să scape acestor medicamente. Tulpinile MRSA reprezintă o problemă tot mai mare atât pentru spitale, cât și în comunitate. În continuare, apar stafilococi și enterobacterii rezistenți la tot mai multe antibiotice decât MRSA.

Cele mai frecvente ținte ale terapiei antibiotice empirice sunt stafilococii, purtați asimptomatic în interiorul și în jurul foselor nazale de aproximativ o treime din oamenii sănătoși. Beta-lactamicele uzuale oferă rezultate excelente împotriva tulpinilor de *S. aureus* sensibile la meticilină. Oxacilina și nafcilina sunt agenții terapeutici de primă linie, dar ele se pot însoți de mai multe efecte adverse decât cefalosporinele. Cefazolinul este o alternativă rezonabilă în administrarea intraspitalicească, dar ceftriaxona este preferată pentru administrarea în ambulatoriu, deoarece poate fi administrată (IV sau IM) doar o dată pe zi.

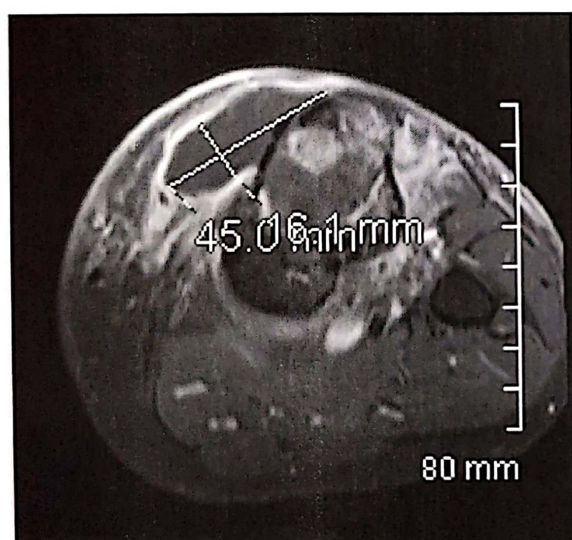
Tulpinile de MRSA au fost ținute sub control cu vancomicină ani de zile, dar medicamentul poate să își piardă



A



B



C


D

FIGURA 23-1

(*A*) Imagine radiologică standard, ce indică o infecție cu scleroză a tibiei proximale și ridicarea periostului în tibia proximală. (*B, C*) Imaginile prin rezonanță magnetică vizualizează mai clar osul și anatomia țesutului moale, confirmând existența unei infecții extinse, cu distrugerea tibiei proximale, proces extins la nivelul țesuturilor moi din vecinătate și al articulației; de asemenea, vizualizează un inel de calcificare – cel mai probabil, un abces. (*D*) Un RMN longitudinal, ce prezintă amploarea distrugerii osoase longitudinale și a implicării țesutului moale din jur, cu substanță de contrast ce sugerează măduvă viabilă din zona mijlocie până la axul tibial distal.

eficiența împotriva acestor microorganisme. Au fost create noi antibiotice pentru gestionarea acestei probleme, deși eficacitatea lor nu a fost documentată. În ambulatoriu, vancomicina pare să nu fie la fel de eficientă împotriva osteomielitei prin stafilococ sensibil la meticilină precum oxacilina sau ceftriaxona. Articolele publicate despre valoarea daptomicinei pentru tratamentul osteomielitei sunt încurajatoare. Tigeciclina este activă împotriva MRSA, dar are doar efect bacteriostatic și nu au fost publicate încă rezultate clare. Telavancina poate fi și ea eficientă împotriva stafilocilor rezistenți la vancomicină, dar nu a fost testată în mod adecvat pentru infecțiile osoase.

Alți agenți antimicrobieni folosiți în infecțiile stafilocice includ linezolid, care oferă avantajul formelor de prezen-

TABELUL 23-2

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL OSTEOMIELITEI

MICROORGANISM	AGENT ANTIMICROBIAN	DOZAJ	COMENTARII
Staphylococcus aureus sensibil la meticilină	Oxacilină sau nafcilină	2 g IV la 6 ore	Poate fi mai activă decât cefalosporinele. Mai dificil de administrat pe termen lung decât cefalosporinele
	Cefalosporine	Cefazolin: 2 g IV la 8 ore Ceftriaxonă: 1-2 g IV la 24 de ore	Ceftriaxona este avantajoasă pentru administrarea la pacienții din ambulatoriu
	Clindamicină[a]	600-900 mg IV la 8 ore	Nu a fost bine studiată pentru osteomielită Este posibilă și administrarea PO Rezistență semnificativă și în creștere Toxicitatea sa este diferită de a antibioticelor β-lactamice
S. aureus rezistent la meticilină	Vancomicină	15 mg/kg IV la 12 ore	Tulpinile cu o CMI ≥ 2 μg/mL pot să nu răspundă bine la tratament
	Daptomicină[a]	4-6 mg/kg IV la 24 de ore	Rezultate promițătoare, dar ridică suspiciuni privind efectele adverse în caz de tratament de lungă durată
	Linezolid[a]	600 mg IV sau PO la 12 ore	Nu se cunosc eficiența și efectele adverse în caz de administrare îndelungată Bacteriostatic
Streptococi	Penicilină	5 mU IV la 6 ore sau 20 mU/zi prin perfuzie continuă	Nu toți streptococii sunt sensibili Ceftriaxonă (1 g/zi IV sau IM) și ampicilină (12 g/zi IV) sunt alternative
Enterococi	Penicilină plus gentamicină	La fel ca mai sus 5 mg/kg zilnic IV	Dacă tulpinile sunt sensibile
	Vancomicină	La fel ca mai sus	Dacă tulpinile sunt sensibile
Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Kebsiella*, altele)	Ceftriaxonă sau o altă cefalosporină	La fel ca mai sus	Dacă tulpinile sunt sensibile
	Ciprofloxacin	400 mg IV la 8-12 ore	500-700 mg la 8-12 ore dacă tulpinile sunt sensibile
Pseudomonas aeruginosa	Cirpofloxacin	La fel ca mai sus	În timpul tratamentului se poate dezvolta rezistența; dacă tulpinile sunt rezistente, printre medicamentele care se pot lua în considerare se numără cefepdime și ceftazidime

[a] Nu are aprobarea FDA pentru utilizare în caz de osteomielită.
Abrevieri: CMI, concentrație minimă inhibitorie.

tare atât orale, cât și IV, dar este bacteriostatic și nu a fost încă bine studiat. Mai mult, utilizarea sa este limitată de costuri – deși aparent este mai puțin costisitoare decât cea a altor medicamente cu administrare parenterală. De asemenea, clindamicina poate fi utilizată atât IV, cât și pe cale orală, deși rezistența este o problemă în creștere. Rifampicina, un potențial adjuvant al unor agenți antistafilococici, este foarte activă *in vitro* și poate penetra vacuolele fagocitare pentru a ajunge la stafilococii de la acest nivel. Din nefericire, rezistența la rifamipicină apare rapid dacă este folosită ca unic medicament, iar rezultatele clinice nu sunt întotdeauna la fel de bune cum se anticipează. Alți agenți, precum aminoglicozidele, inhibitorii de acid folic și macrolidele, pot juca un rol limitat; în general, ei nu sunt nici atât de eficienți, nici atât de toxici ca alți agenți disponibili.

Fluorquinolonele permit administrarea orală și IV și sunt adeseori incluse în recomandările standard pentru tratamentul multor tulpini sensibile din speciile Enterobacteriaceae și *Pseudomonas*. Medicamente din această clasă au, totuși, unele limitări ce țin de apariția rezistenței antimicrobiene (chiar și în timpul tratamentului). În plus, ele pot exercita unele efecte adverse neuromusculare (de exemplu, ruptură de tendon cu vindecare anevoioasă), care pot fi relevante mai ales ținând cont că, pentru vindecarea infecției, este nevoie de obicei de o administrare prelungită. În general, din cauza acestor limitări și a existenței altor medicamente mai bine studiate, fluorquinolonele nu ar trebui administrate pentru a trata o infecție cu *S. aureus*.

Algoritmul optim și durata administrării tratamentului pentru osteomielită rămân subiecte controversate. Recomandarea uzuală provine dintr-un studiu din 1970 care a analizat cazuri de osteomielită, iar rezultatele tratamentului au fost evaluate în asociere cu durata administrării terapiei IV. Rezultate mai bune par să se asocieze cu o durată de cel puțin patru săptămâni în unele tipuri de infecții. Deși caracteristicile bacteriilor și ale antibioticele disponibile erau destul de diferite la acel moment, un tratament cu administrare IV 4-6 săptămâni rămâne standard și este

de obicei minimul recomandat. Această abordare a fost pusă sub semnul întrebării în studiile realizate pe pacienți pediatrici, ținând cont de dovezile tot mai numeroase că poate fi adecvată și administrarea orală și pe perioade mai scurte. Deoarece unii agenți activi ating niveluri serice comparabile prin administrare orală, respectiv IV, în unele situații poate fi potrivită o schimbare de la administrarea IV la cea orală. Durata corectă a tratamentului antimicrobian depinde de factori multipli, inclusiv de germenul infectant, de osul implicat, de procedura chirurgicală, de toleranța la medicament și de siguranța administrării. Tratamentele cu durată mai lungă pot fi justificate de existența unei boli mai extinse, a imunosupresiei, a răspunsului clinic slab și a osteomielitei vertebrale. Numai în timp devine clar dacă un os s-a vindecat cu adevărat; recidiva nu este rară și poate surveni după ani, mai ales la pacienții cu comorbidități și care nu au îndepărtat factorii de risc. Literatura sugerează că o monitorizare pe șase luni este adecvată pentru a stabili succesul tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați cel puțin aceste șase luni, chiar dacă administrarea de antibiotice a fost întreruptă. Nu ar trebui trecută cu vederea posibilitatea recidivei și a prevenirii ei.

Chirurgia este un instrument important în tratamentul osteomielitei, oferind avantajele observației directe, îndepărtării directe a tuturor țesuturilor și fragmentelor osoase devitalizate, precum și posibilitatea drenării sediului infecției. Totuși, nu este lipsită de riscuri, iar pierderea de țesut osos sau de alt tip poate afecta funcționarea. În plus, deoarece osul se poate regenera până la un anumit nivel după vindecarea infecției, chirurgia nu este întotdeauna necesară. Abordările chirurgicale diferă în funcție de osul implicat și de extinderea bolii. Sistemul de clasificare Cierny-Mader este util în prezența imagisticii tridimensionale, iar RMN-ul poate ajuta la stabilirea viabilității osului sau a măduvei. Spațiile moarte reziduale sunt un motiv de îngrijorare și pot necesita benzi de țesut și închidere. Administrarea locală de antibiotice, de ciment impregnat sau sfere impregnate cu antibiotic poate fi utilă, dar nu poate înlocui tratamentul antibiotic administrat IV, în lipsa unor studii suplimentare pe această temă. În caz că intervenția chirurgicală a avut loc și a dus la îndepărtarea majorității sau a întregului os, cel mai probabil nu va fi necesar un protocol complet de 4-6 săptămâni de antibioterapie administrată IV. Totuși, nu se cunoaște cu certitudine care este durata sigură necesară și cel mai probabil aceasta variază de la un caz la altul, în funcție de factorii specifici. Poate fi justificată administrarea antibioterapiei IV o săptămână postoperator, pentru eradicarea tuturor patogenilor și vindecare.

Antibioterapia cu administrare parenterală în ambulatoriu este o metodă valoroasă de a furniza tratamentul IV pe termen lung, conform protocolului considerat standardul de îngrijire și cu eficacitate dovedită de-a lungul timpului. În ciuda posibilelor riscuri pe care pacienții și îngrijitorii lor trebuie să le ia în considerare în afara spitalului, această metodă este sigură și eficientă atunci când este condusă și aplicată corespunzător. Tratamentul în ambulatoriu permite păstrarea unei mai bune calități a vieții într-un mediu familiar, este considerat mai sigur datorită lipsei expunerii la infecțiile nosocomiale (care afectează aproximativ un pacient la fiecare 20 de internări), este mult mai puțin costisitoare ca tratamentul administrat în spital și, în general, facilitează recuperarea, adeseori permițând pacientului să se întoarcă la muncă sau să-și reia activitățile de zi cu zi în timpul derulării tratamentului.

COMPLICAȚII

Complicațiile osteomielitei sunt numeroase și se asociază cel mai frecvent cu pierderea funcției complete a osului și a țesuturilor înconjurătoare. În cazul bolii nevindecate, riscul de fracturi este mai mare. Extinderea și diseminarea locală a infecției sunt, de asemenea, posibile. Un risc aparte constă în punerea greșită a diagnosticului, în condițiile în care o altă boală complică infecția. În situații rare, inflamația și infecția cronică pot duce la transformarea malignă în carcinom cu celule scuamoase sau în sarcom.

PROGNOSTIC

Evoluția osteomielitei variază în mare măsură în funcție de osul implicat, de factorii predispozanți, de boala subiacentă și de tratamentul aplicat. Ghidurile standard nu pot fi aplicate în mod uniform; de exemplu, un caz de infecție mandibulară provenind de la un abces dentar poate fi vindecat prin simpla extracție, în timp ce un caz de osteomielită vertebrală poate necesita un protocol îndelungat de terapie IV, întrucât nu poate fi abordat chirurgical fără a lăsa sechele neurologice. Pentru oasele mari, protocolul de tratament de 4–6 săptămâni cu administrare IV pare rezonabil, deși studii recente sugerează că un protocol antibiotic IV mai scurt, cu posibilitatea trecerii timpurii la administrare orală, poate fi suficient. Determinarea prognosticului unei osteomielite de os lung este complicată de nesiguranța referitoare la durata lungă în care trebuie urmărită evoluția bolii. Prognosticul în ceea ce privește riscul de dizabilitate și păstrarea membrului afectat poate fi influențat în aceeași măsură de afecțiunile subiacente, de complicații, de îngrijirea primită, precum și de terapia antibiotică.

PROFILAXIE

Osteomielita poate fi prevenită în unele situații prin aplicarea unor măsuri mai bune de control al infecțiilor, mai ales preoperator. Mupirocinul și clorhexidina au fost dovedite ca eficiente în prevenirea infecțiilor de cauză chirurgicală, o cauză în creștere de infecție osoasă asociată cu procedurile de implantare. Tratamentul prompt al bacteriemiei și eliminarea surselor de infecție (de exemplu, furuncule și foliculită) preoperator și în alte situații pot preveni apariția infecțiilor. Abordarea chirurgicală agresivă a leziunilor poate, de asemenea, să evite factorii multipli care duc la infecție osoasă.

Conștientizarea persistenței unor focare de infecție și luarea unor măsuri rezonabile pentru a le eradica pot ajuta în procesul de prevenire. Numeroase infecții persistente care nu afectează în primă fază funcționarea și nici nu provoacă durere sunt ignorate de pacienți: un exemplu îl reprezintă clasica problemă a infecțiilor de picior diabetic, cu ulcere care avansează în profunzimea piciorului desensibilizat și care adeseori ajung la os. De asemenea, ulcerele sacrale sunt frecvent trecute cu vederea sau ignorate atât de medici, cât și de pacienții cu afectare neurologică. Încercările de a eradica sau de a închide rănile deschise sunt esențiale și ar trebui întreprinse cât mai devreme.

CAPITOLUL 24

ARTRITA INFECȚIOASĂ

Lawrence C. Madoff

Deși *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* și alte bacterii reprezintă cele mai frecvente cauze ale artritei infecțioase, numeroase micobacterii, spirochete, fungi și virusuri pot afecta la rândul lor articulațiile **(tabelul 24-1)**. Întrucât infecția bacteriană acută poate distruge rapid cartilajul articular, toate articulațiile inflamate trebuie evaluate fără întârziere pentru a exclude procesele neinfecțioase și pentru a stabili tratamentul antimicrobian corespunzător, dar și cele mai potrivite proceduri de drenaj. Pentru informații mai detaliate asupra artritei infecțioase cauzate de un germen anume, cititorul este rugat să parcurgă capitolele dedicate acestor microorganisme.

Infecția bacteriană acută implică la modul tipic una sau câteva articulații. Monoartrita sau oligoartrita subacută sau cronică sugerează prezența unei infecții micobacteriene sau fungice; inflamația episodică este observată în sifilis, în boala Lyme și în artrita reactivă ce urmează infecțiilor enterice și uretritrei cu *Chlamydia*. Inflamația acută poliarticulară apare ca reacție imunologică în timpul endocarditei, al reumatismului articular acut, al infecției diseminate cu *Neisseria* și în hepatita acută de tip B. Bacteriile și virusurile infectează uneori multiple articulații, virusurile fiind mai frecvent asociate poliartritei reumatoide.

ABORDAREA PACIENTULUI — Artrita infecțioasă

Aspirarea lichidului sinovial – un element esențial în evaluarea articulațiilor potențial infectate – poate fi realizată fără dificultate, de cele mai multe ori prin inserarea unui ac gros fie în zona care, la palpare, este cel mai puțin

TABELUL 24-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SINDROAMELOR ARTRITICE

ARTRITĂ ACUTĂ MONOARTICULARĂ	ARTRITĂ CRONICĂ MONOARTICULARĂ	ARTRITĂ POLIARTICULARĂ
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptcoccus pneumoniae	Micobacterii netuberculoase	*N. gonorrhoeae*
Streptococi β-hemolitici	*Borrelia burgdorferi*	Artrită bacteriană negonococică
Bacili gram-negativi	*Treponema pallidum*	Endocardită bacteriană
Neisseria gonorrhoeae	*Candida* spp.	Specii de *Candida*
Candida spp.	*Sporothrix schenckii*	Boala Poncet (reumatism tuberculos)
Artrita indusă de cristale	*Coccidioides immitis*	Virusul hepatitic
Fracturi	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B 19
Hemartroză	*Aspergillus* spp.	HIV
Corpi străini	*Cryptococcus neoformans*	Virus uman limfotrop pentru celule T tip 1
Osteoartrită	*Nocardia* spp.	Virusul rubeolei
Necroză ischemică	*Brucella* spp.	Virusuri purtate de artropode
Artrită reumatoidă monoarticulară	Boala Legg-Calvé-Perthes	Puseu de siclemie
	Osteoartrită	Artrită reactivă
		Boala serului
		Reumatism articular acut
		Boală inflamatoare intestinală
		Lupus eritematos sistemic
		Artrită reumatoidă/boala Still
		Alte vasculitide
		Sarcoidoză

fermă sau care prezintă disconfort, fie pe calea cu accesul cel mai facil. Ecografia sau fluoroscopia pot fi utilizate pentru a ghida aspirația unor revărsate dificil de localizat, la nivelul șoldului și, uneori, al umărului și al altor articulații. Lichidul sinovial normal conține sub 180 de celule/µL (predominant mononucleare). Numărătorile celulare ce arată o medie de 100.000/µL (cu variații între 25.000 și 250.000/µL), cu peste 90% neutrofile, sunt caracteristice infecțiilor bacteriene. Atritele induse de cristale, artritele reumatoide și alte artrite inflamatoare de cauză neinfecțioasă sunt asociate de obicei cu o celularitate sub 30.000-50.000 de celule/µL; numărătorile care indică 10.000-30.000 de celule/µL, din care 50-70% sunt neutrofile, iar restul – limfocite, sunt comune în infecțiile micobacteriene și fungice. Diagnosticul de certitidine al unui proces infecțios se bazează pe identificarea agentului patogen în frotiurile colorate preparate din lichidul sinovial, pe izolarea patogenului în culturile realizate din lichidul sinovial și din sânge sau pe depistarea acizilor nucleici și a proteinelor microbiene prin tehnicile de amplificare a acizilor nucleici și tehnicile imunologice.

ARTRITA ACUTĂ BACTERIANĂ

Patogeneză

Bacteria pătrunde în articulație din fluxul sanguin; prin contiguitate, de la infecția de os sau de țesut moale din vecinătate; sau prin inoculare directă, în timpul intervențiilor chirurgicale, al injecțiilor, al mușcăturilor de animale sau de om sau prin traumatisme. În infecția diseminată pe cale hematogenă, bacteria scapă din capilarele sinoviale, care nu prezintă o membrană bazală, iar în decurs de câteva ore provoacă infiltrarea cu neutrofile a capsulei sinoviale. Neutrofilele și bacteriile pătrund în spațiul articular; mai târziu, bacteriile aderă la cartilajul articular. Degradarea cartilajului începe în 48 de ore, ca urmare a creșterii presiunii intraarticulare, a eliberării de proteaze și de citokine din condrocite și din macrofagele sinoviale, dar și a invaziei cartilajului prin bacterii și celule inflamatorii. Analizele histologice demonstrează prezența bacteriilor, care tapetează membrana articulară și cartilajul, precum și abcese care se extind la nivelul membranei sinoviale, cartilajului și – în cazurile grave – și la nivelul osului subcondral. Proliferarea sinovială duce la formarea unui panus deasupra cartilajului. Apare tromboza vaselor sinoviale inflamate. Factorii bacterieni care ar părea importanți în patogeneza artritei infecțioase includ diferite adezine de suprafață, în infecția cu *S. aureus*, care permit aderarea bacteriei la cartilaj și endotoxinele care susțin distrugerea cartilajului pe cale condrocitară.

Microbiologie

Infectarea pe cale hematogenă este cea mai frecventă la toate grupele de vârstă și aproape orice patogen bacterian este capabil să producă o artrită septică. La copiii mici, cei mai frecvenți patogeni sunt streptococii de grup B, bacilii enterici gram-negativi și *S. aureus*. De la introducerea vaccinului împotriva *Haemophilus influenzae*, principalele cauze în rândul copiilor cu vârste sub 5 ani au fost reprezentate de *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* (de grup A) și, în unele centre medicale, *Kingella kingae*. La tineri și adolescenți, cel mai frecvent patogen este *N. gonorrhoeae*. Pentru izolatele negonocice recoltate de la adulți de toate vârstele, cel mai frecvent implicat este *S. aureus*; bacilii gram-negativi, pneumococii și streptococii beta-hemolitici – mai ales cei de grup A și B, dar și cei de grup C, G și F – sunt implicați în aproape o treime din cazurile de artrită infecțioasă la adulții de vârste mai mari, în special la cei cu comorbidități.

Infecțiile de cauză chirurgicală sau prin penetrare sunt cel mai adesea cauzate de *S. aureus*; uneori – și de alte bacterii gram-pozitive sau de bacili gram-negativi. Infecțiile cu stafilococi coagulazo-negativi sunt neobișnuite, dar nu și în implantările de proteze articulare sau de artroscopie. Microorganismele anaerobe, frecvent în asociere cu bacterii aerobe sau facultativ aerobe, sunt descoperite în urma mușcăturilor umane, precum și în situațiile în care ulcerele de decubit sau abcesele intraabdominale diseminează la articulațiile de vecinătate. Infecțiile polimicrobiene complică leziunile traumatice însoțite de o contaminare masivă. Mușcăturile și zgârieturile de pisică și de alte animale pot introduce în articulații *Pasteurella multocida*, iar mușcăturile umane – *Eikenella corrodens* sau alte componente ale florei orale.

Artrita bacteriană negonococică

Epidemiologie

Deși infecțiile pe cale hematogenă cu microorganisme virulente precum *S. aureus*, *H. influenzae* și streptococi piogeni apar la persoane sănătoase, în multe cazuri de artrită septică există o predispoziție a gazdei. Pacienții cu artrită reumatoidă prezintă cea mai mare incidență a artritei infecțioase (cel mai frecvent secundară infecției cu *S. aureus*), din cauza articulațiilor inflamate cronic, a terapiei cu glucocorticoizi și a lezării frecvente a nodulilor reumatoizi, a ulcerelor vasculitice și a pielii care acoperă articulațiile deformate. Pacienții cu diabet zaharat, cei aflați în tratament glucocorticoid, pacienții hemodializați și cei cu cancer prezintă un risc crescut de infecție cu *S. aureus* și cu bacili gram-negativi. Inhibitorii de factor de necroză tumorală (etanercept și infliximab), care sunt tot mai folosiți pentru tratamentul artritei reumatoide, cresc riscul de infecții cu micobacterii și probabil și cu alte bacterii piogenice și pot fi asociate cu artrită septică la acest grup de pacienți. Infecțiile pneumococice complică alcoolismul, deficitele de imunitate umorală și hemoglobinopatiile. Pneumococii, speciile de *Salmonella* și *H. influenzae* provoacă artrită septică la persoanele infectate cu HIV. Persoanele cu deficite primare de imunoglobuline prezintă un risc crescut de artrită cu *Mycoplasma*, ce provoacă deteriorare articulară permanentă dacă nu se administrează prompt tetraciclină, împreună cu o terapie de înlocuire cu imunoglobuline administrate IV. Persoanele care își administrează droguri IV se pot infecta cu stafilococi și streptococi din flora proprie, iar cu *Pseudomonas* și alte bacterii gram-negative din substanțele injectate și din echipamentele de injectare.

Manifestări clinice

Aproximativ 90% din pacienți prezintă manifestări monoarticulare – cel mai frecvent este afectat genunchiul, mai puțin frecvent – șoldul, și mai puțin frecvent – umărul,

încheietura mâinii sau cotul. Este mai probabil ca articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor să fie afectate după inoculare directă sau după mușcături. În rândul utilizatorilor de droguri IV, infecțiile coloanei vertebrale, ale articulațiilor sacroiliace și sternoclaviculare **(fig. 24-1)** sunt mai frecvente ca infecțiile scheletului membrelor. Infecția poliarticulară are frecvență maximă la pacienții cu artrită reumatoidă și poate mima o acutizare a bolii subiacente.

Tabloul clinic obișnuit constă în durere moderată sau severă, care este uniformă în jurul articulației, revărsat, spasm muscular și o reducere a mobilității articulare. Febra este frecventă (38,3 – 38,9°C, 101-102°F), dar nu obligatorie – lipsește mai ales la persoanele cu artită reumatoidă, insuficiență hepatică sau renală ori afecțiuni ce impun o terapie imunosupresoare. Articulația inflamată, tumefiată este de obicei evidentă la examinare, cu excepția articulațiilor situate în profunzime, precum a șoldului, a umărului sau articulația sacroiliacă. Celulita, bursita și osteomielita acută, care pot produce un tablou clinic similar, trebuie diferențiate de artrita septică prin mobilitatea articulară mai mare și prin tumefacția mai puțin circumferențială. Trebuie luate în considerare eventualele infecții extraarticulare, precum un furuncul sau o pneumonie. Sunt frecvente leucocitoza cu o deviere la stânga a formulei leucocitare și creșterea VSH-ului sau a proteinei C reactive.

Radiografiile simple prezintă semne de tumefacție a țesuturilor moi, lărgirea spațiilor articulare și deplasarea planurilor tisulare în urma distensiei capsulei. Îngustarea spațiului articular și eroziunile osoase sunt semne de infecție avansată și de prognostic nefavorabil. Ecografia este utilă pentru depistarea de revărsate la nivelul articulației șoldului, iar prin CT și RMN se pot descoperi cu o foarte mare acuratețe infecțiile articulației sacroiliace, sternoclaviculare și ale coloanei vertebrale.

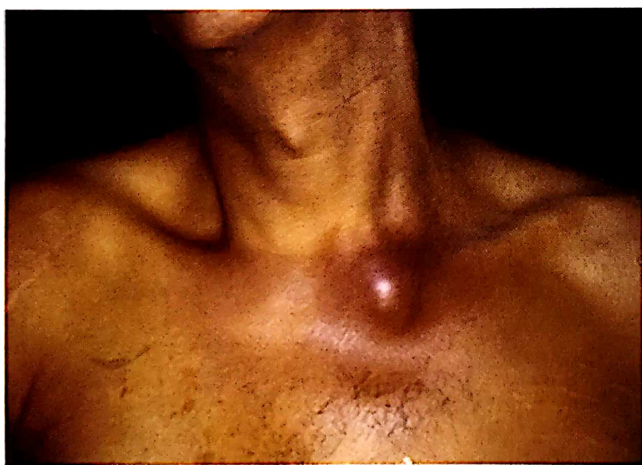


FIGURA 24-1
Artrită septică acută a articulației sternoclaviculare. Un bărbat cu vârsta de 40 de ani cu istoric de ciroză s-a prezentat cu febră și durere în zona cervicală inferioară, nou instalate, fără istoric de utilizare a drogurilor cu administrare IV sau de montare a unui cateter. La examenul clinic sunt evidențiate icter și o zonă umflată dureroasă superior de articulația sternoclaviculară stângă. Hemoculturile realizate la internare au evidențiat streptococ de grup B. Pacientul s-a recuperat după tratament cu penicilină IV. *(Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Francisco M. Marty, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Teste de laborator

Este nevoie de obținerea de probe din sângele periferic și din lichidul sinovial înainte de administrarea de antibiotice. Culturile din sânge sunt pozitive în până la 50-70% din infecțiile cu *S. aureus*, dar sunt mai rar pozitive în infecțiile produse de alte microorganisme. Lichidul sinovial este tulbure, serosanguinolent sau chiar purulent. Frotiurile colorate Gram confirmă prezența unui număr crescut de neutrofile. Nivelurile proteinelor totale și lactat dehidrogenazei în lichidul sinovial sunt crescute, iar nivelul glucozei este scăzut; totuși, acestea nu sunt specifice unei infecții, iar măsurarea lor nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului. Lichidul sinovial se va analiza pentru identificarea eventualelor cristale, deoarece guta și pseudoguta pot avea manifestări clinice similare artritei, iar infecția articulară și boala indusă de cristale apar uneori împreună. Microorganismele sunt identificate pe frotiurile din lichidul sinovial în aproximativ trei sferturi din infecțiile cu *S. aureus* și cu streptococi și în 30-50% din infecțiile cu bacterii gram-negative și de alt tip. Culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în peste 90% din cazuri. Inocularea lichidului sinovial în recipiente de sticlă ce conțin mediul lichid de cultură crește eficiența acestora, mai ales dacă agentul patogen este unul fastidios sau dacă pacientul ia antibiotic. Deși nu sunt disponibile deocamdată pe scară largă, tehnicile de amplificare a acizilor nucleici pentru ADN-ul bacterian vor fi utile pentru diagnosticarea pacienților cu artrită parțial tratată sau care prezintă culturi bacteriene negative.

TRATAMENT Artrita bacteriană negonococică

Administrarea promptă de antibiotice pe cale sistemică și drenajul articulației afectate pot preveni distrugerea cartilajului, apariția artritei degenerative postinfecțioase, instabilitatea sau deformarea articulară. Odată ce au fost recoltate probe de sânge și de lichid sinovial pentru realizarea de culturi, se va administra un tratament antibiotice empiric, împotriva bacteriilor vizualizate pe frotiuri sau a microorganismelor probabil implicate, date fiind vârsta pacientului și factorii săi de risc. Tratamentul inițial constă în administrarea de antibiotice IV; instilarea directă intraarticulară de antibiotice nu este necesară pentru a obține niveluri adecvate în lichidul și în țesutul sinovial. O cefalosporină de generația a patra, precum cefotaximul administrat în doze de 1 g/8 ore sau ceftriaxona (1-2 g/24 ore) oferă o acoperire empirică adecvată pentru majoritatea infecțiilor dobândite în comunitate, la adulți, atunci când nu se identifică microorganisme pe frotiu. Se administrează vancomicină IV (1 g/12 ore) dacă pe frotiu apar coci gram-pozitivi. Dacă este improbabil că infecția a fost cauzată de *S. aureus* rezistent la meticilină (de exemplu, când nu are o largă răspândire în comunitate), ar trebui administrate fie oxacilină, fie nafcilină (2 g/4 ore). În plus, pacienților utilizatori de droguri IV sau celor care pot fi infectați cu *Pseudomonas aeruginosa* trebuie să li se administreze o cefalosporină de generația a treia și un aminoglicozid.

Tratamentul definitiv se bazează pe identificarea agentului patogen în culturi și a sensibilității sale la antibiotic. Infecțiile produse de stafilococi se tratează cu oxacilină, nafcilină sau vancomicină, patru săptămâni. Infecțiile cu pneumococ și streptococ induse de germeni sensibili la penicilină răspund la o administrare de două săptămâni de penicilină G (2.000.000 UI/4 ore); infecțiile produse de *H. influenzae* și de tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină sunt tratate cu cefotaxim sau cu ceftriaxonă pentru două săptămâni. Majoritatea infecțiilor enterice gram-negative pot fi vindecate în 3-4 săptămâni prin administrarea unei cefalosporine de generația a doua sau a treia, pe cale IV sau a unei fluorquinolone, precum levofloxacin (500 mg IV sau PO la fiecare 24 de ore). Infecția cu *P. aeruginosa* se va trata cel puțin două săptămâni cu un aminoglicozid, la care se adaugă fie o penicilină cu spectru extins, precum mezlocilina (3 g/4 ore, IV), fie cu o cefalospoină activă pe *Pseudomonas*, de exemplu ceftazidim (1 g/8 ore, IV). Dacă este bine tolerat, acest regim trebuie continuat pentru încă două săptămâni. O variantă în locul aminoglicozidului constă în administrarea unei fluorquinolone, precum ciprofloxacinul (750 mg x 2/zi, PO), ca unic tratament sau în combinație cu penicilină sau cu o cefalosporină.

Drenarea promptă a puroiului și a țesutului necrotic din articulația infectată este necesară pentru un rezultat favorabil. Aspirația cu ac a articulațiilor accesibile, precum genunchiul, poate fi potrivită dacă fenomenul de compartimentare sau particulele intraarticulare nu îngreunează decompresia. Se poate interveni de la început cu drenaj și lavaj artroscopic sau acestea pot fi aplicate după câteva zile, dacă în urma intervențiilor repetate prin aspirație cu ac simptomele persistă, volumul revărsatului și numărul de leucocite din sinovială nu scad, iar bacteriile continuă să fie identificate pe frotiuri și în culturi. În unele cazuri, este necesară artrotomia, pentru decompartimentare și pentru îndepărtarea fragmentelor infectate din membrana sinovială, din cartilaj sau din os. Artrita septică a șoldului este cel mai bine gestionată prin artrotomie, mai ales la copiii mici, la care infecția amenință viabilitatea capului femural. Articulațiile septice nu necesită imobilizare, cu excepția situațiilor care impun controlul durerii, înainte ca tratamentul să atenueze simptomele. Pacientul trebuie să evite purtarea de greutăți înainte de atenuarea semnelor de inflamație, dar este indicată mobilizarea articulațiilor prin mişcări pasive, pentru menținerea mobilității complete. Deși studiile pe animale au arătat că adăugarea de glucocorticoizi la tratamentul antibiotic îmbunătățește rezultatele în artrita cu *S. aureus*, nu există studii clinice care să fi evaluat această abordare la oameni.

Artrita gonococică

Epidemiologie

Deși incidența acestei afecțiuni a scăzut în anii recenți, artrita gonococică (cap. 49) este responsabilă de aproximativ 70% din episoadele de artrită infecțioasă la persoanele sub 40 de ani din SUA. Artrita indusă de *N. gonorrhoeae* este urmarea bacteriemiei având ca sursă infecția gonococică sau, mai des, a colonizării gonococice asimptomatice provenind de pe mucoasa uretrei, a cervixului sau a faringelui. Femeile prezintă cel mai mare risc în timpul menstruațiilor și al sarcinii, iar în general există o probabilitate de două-trei ori mai mare de a dezvolta infecție gonococică diseminată (IGD) și artrită, comparativ cu bărbații. Persoanele cu deficit de complement, mai ales cele cu deficite ale secvenței terminale, sunt expuse episoadelor recurente de gonococemie. Tulpinile de gonococi aflate cel mai frecvent la originea IGD sunt cele care produc colonii transparente în cultură, care au proteina de pe membrana externă de tip IA sau care sunt de tip AUH-auxotrof.

Manifestări clinice și examene de laborator

Cel mai frecvent tablou clinic al IGD este reprezentat de sindromul febril, frisoane, erupții cutanate și simptome articulare. Un număr mic de papule care vor evolua spre pustule hemoragice apar pe trunchi și pe părțile de extensie ale extermităților distale. Sunt evidente artrita migratorie și tenosinovita la nivelul genunchilor, al mâinilor, al încheieturilor mâinilor, al picioarelor și al gleznelor. Leziunile cutanate și afectarea articulară se consideră a fi urmarea unui răspuns imun la gonococii circulanți și la depunerea de complexe imune în țesuturi. Astfel, culturile lichidului sinovial sunt în mod consistent negative, iar culturile serice sunt pozitive la mai puțin de 45% din pacienți. Lichidul sinovial poate fi dificil de obținut din articulațiile inflamate și de obicei conține doar 10.000-20.000 de leucocite/µL.

Artrita gonococică septică adevărată este mai rară decât sindromul IGD și întotdeauna îi urmează acestuia, care la o treime din pacienți trece neobservat. De obicei este implicată o singură articulație, precum cea a șoldului, a genunchiului, a gleznei sau a încheieturii mâinii. Lichidul sinovial, care conține peste 50.000 de leucocite/µL, poate fi obținut cu ușurință; gonococii sunt vizibili doar ocazional pe frotiurile colorate Gram, iar culturile din lichidul sinovial sunt pozitive în mai puțin de 40% din cazuri. Hemoculturile sunt aproape întotdeauna negative.

Deoarece gonococii sunt dificil de izolat din lichidul sinovial și din sânge, probele de cultură trebuie obținute din regiuni ale mucoasei potențial infectate. Culturile și frotiurile colorate Gram obținute din leziunile cutanate sunt ocazional pozitive. Toate probele de cultură trebuie plasate direct pe agar Thayer-Martin sau în medii speciale de transport la patul pacientului și transferate cu promptitudine la laboratorul de microbiologie într-o atmosferă de 5% CO_2, precum cea generată într-un borcan cu lumânare. Tehnicile bazate pe amplificare nucleotidică sunt extrem de sensibile în depistarea ADN-ului gonococic în lichidul sinovial. O ameliorare dramatică a simptomelor în 12-24 de ore de la inițierea tratamentului antibiotic corespunzător susține diagnosticul clinic de sindrom IGD când culturile sunt negative.

TRATAMENT Artrita gonococică

Tratamentul inițial constă în administrarea de ceftriaxonă (1 g/24 ore, IV sau IM) pentru acoperirea posibilelor microorganisme rezistente la penicilină. Odată ce simptomele locale și sistemice se remit și dacă antibiograma permite, tratamentul de șapte zile poate fi completat cu

un agent oral, precum ciprofloxacin (500 mg x 2/zi). Dacă sunt izolate microorganisme sensibile la penicilină, poate fi folosită amoxicilina (500 mg x 3/zi). Artrita supurativă răspunde de obicei la aspirația cu ac și la 7-14 zile de tratament antibiotic. Lavajul artroscopic sau artrotomia sunt rareori necesare. Pacienții cu IGD trebuie tratați pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis*, dacă testele specifice nu o infirmă.

Este important de menționat că simptome de artrită similare cu cele observate în IGD apar în meningococemie. A fost descris un sindrom cu dermatită-artrită, cu monoartrită purulentă și cu poliartrită reactivă. Toate răspund la tratamentul cu penicilină V.

ARTRITA CU SPIROCHETE

Boala Lyme

Boala Lyme (cap. 78), cauzată de infecția cu *Borrelia burgdorferi*, produce artrită în până la 70% din persoanele netratate. Artralgii și mialgii intermitente – dar nu artită – apar în decurs de zile sau săptămâni de la inocularea spirochetelor prin mușcătura de căpușă din genul *Ixodes*. Ulterior, există trei modele de boală articulară: (1) 50% din persoanele netratate prezintă episoade intermitente de monoartrită și oligoartrită ce implică genunchiul și/sau alte articulații mari. În lipsa tratamentului, simptomele au perioade de exacerbare și de remisiune în decurs de câteva luni și, anual, 10-20% din pacienți raportează dispariția simptomelor articulare; (2) 20% din persoanele netratate dezvoltă un model de remisiuni și exacerbări ale artralgiilor; (3) 10% din persoanele netratate dezvoltă sinovită cronică inflamatoare ce provoacă leziuni erozive și distrugere articulară. Testele serologice pentru anticorpii IgG ai *B. burgdorferi* sunt pozitive la peste 90% din persoanele cu artrită Lyme, iar tehnicile de amplificare nucleotidică detectează ADN-ul de *Borrelia* în 85% din cazuri.

TRATAMENT Artrita Lyme

Artrita din boala Lyme răspunde de obicei bine la tratament. Se recomandă un protocol de doxiciclină cu administrare orală (100 mg x 2/zi, 30 de zile), de amoxicilină PO (500 mg x 4/zi, 30 de zile) sau de ceftriaxonă cu administrare parenterală (2 g/zi, 2-4 săptămâni). Pacienții care nu răspund după o schemă totală de două luni de tratament administrat oral sau de o lună de tratament administrat IV au șanse mici să beneficieze de pe urma altor terapii antibiotice și sunt tratați cu antiinflamatoare și prin sinovectomie. Eșecul tratamentului se asociază cu elemente care țin de gazdă, precum genotipul cu antigen leucocitar uman DR4 (HL-DR4), reactivitatea persistentă la OspA (proteina A de suprafață) și prezența hLFA-1 (antigen 1 asociat funcției leucocitare umane), care interacționează încrucișat cu proteina de suprafață A.

Artrita sifilitică

Manifestările articulare survin în diferite stadii ale sifilisului (cap. 74). La debutul sifilisului congenital, tumefacția periarticulară și imobilizarea membrelor afectate (pseudoparalizia Parrot) complică osteocondrita oaselor lungi. Articulația Clutton, o manifestare tardivă a sifilisului congenital, care se dezvoltă în mod obișnuit la vârste între 8 și 15 ani, este cauzată de o sinovită cronică nedureroasă cu revărsat la nivelul articulațiilor mari, mai ales la genunchi și coate. Sifilisul secundar poate fi asociat cu artralgii, cu artrită simetrică a genunchilor și a gleznelor și, uneori, a șoldurilor și încheieturilor mâinii, precum și cu sacroileită. Artrita apare după o evoluție subacută spre cronică, cu pleiocitoză sinovială mixtă, mononucleară și neutrofilică (număr de celule de 5.000-15.000/μL). Mecanismele imunologice pot contribui la artrită, iar simptomele se atenuează rapid cu administrare de penicilină. În sifilisul terțiar, apar articulațiile Charcot, ca urmare a pierderii sensibilității prin tabes dorsalis. Penicilina nu este utilă în acest context.

ARTRITA CU MICOBACTERII

Artrita tuberculoasă (cap. 70) reprezintă aproximativ 1% din totalul cazurilor de tuberculoză și 10% din cazurile extrapulmonare. Cel mai comun tablou clinic este cel de monoartrită granulomatoasă. Un sindrom neobișnuit, boala Poncet, este o formă simetrică reactivă de poliartrită ce afectează persoanele cu tuberculoză viscerală sau diseminată. Nu au fost găsite micobacterii în articulații, iar simptomele se remit cu terapie antituberculoasă.

Spre deosebire de osteomielita tuberculoasă (cap. 23), care de obicei afectează coloana toracică și lombară (în 50% din cazuri), artrita tuberculoasă afectează în primul rând articulațiile mari, care susțin greutatea corpului, și în mod special șoldurile, genunchii și gleznele, și doar ocazional implică articulații mai mici. În decurs de luni sau de ani se dezvoltă progresiv tumefierea și durerea monoarticulară, iar simptomele sistemice sunt observate în doar jumătate din cazuri. Artrita tuberculoasă apare ca parte a infecției primare diseminate sau prin reactivare tardivă, adeseori la persoanele infectate cu HIV sau alte persoane imunodeprimate. Nu este obișnuită coexistența tuberculozei pulmonare active.

Aspirația efectuată la nivelul articulațiilor afectate evidențiază lichid cu aproximativ 20.000 de celule/μL, dintre care aproximativ 50% sunt neutrofile. Colorarea Ziehl-Neelsen a lichidului oferă rezultate pozitive în mai puțin de o treime din cazuri, iar culturile sunt pozitive în 80% din cazuri. Culturile din țesutul sinovial recoltat biopsic sunt pozitive în aproximativ 90% din cazuri și prezintă inflamație granulomatoasă în majoritatea. Tehnicile de amplificare nucleotidică pot scurta până la 1-2 zile timpul necesar diagnosticării. Radiografiile pun în evidență eroziuni periferice în zonele de atașare a membranei sinoviale, osteopenie periarticulară și, ulterior, îngustarea spațiului articular. Tratamentul artritei tuberculoase este același cu cel al tuberculozei pulmonare, necesitând administrarea de agenți multipli, timp de 6-9 luni. Tratamentul are durată mai lungă la persoanele imunodeprimate, precum cele infectate cu HIV.

Diferite micobacterii atipice (cap. 72) descoperite în apă și în sol pot cauza artrită cronică nedureroasă. O astfel de boală urmează unui traumatism și a inoculării directe, asociate activităților agricole, de grădinărit sau acvatice. De obicei, sunt afectate articulațiile mai mici, precum cele de la nivelul degetelor, încheieturilor mâinii și genunchilor. Este



obișnuită afectarea tecilor tendinoase și a burselor. Speciile de micobacterii implicate includ *Mycobacterium marinum*, *M. avium-intracellulare*, *M. terrae*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* și *M. chelonae*. La persoanele HIV pozitive sau care urmează un tratament imunosupresor, s-a raportat diseminarea hematogenă la nivel articular pentru *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare* și *M. haemophilum*. Stabilirea dignosticului necesită de obicei efectuarea de biopsii și de culturi, iar tratamentul se bazează pe antibiogramă.

ARTRITA FUNGICĂ

Fungii reprezintă o cauză neobișnuită de artrită monoarticulară cronică. Infecția articulară granulomatoasă cu fungi endemici dimorfici *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis* și (mai puțin obișnuit) *Histoplasma capsulatum* **(fig. 24-2)** este urmarea diseminării pe cale hematogenă sau a extensiei directe de la leziunile osoase, la persoanele cu boală diseminată. Afectarea articulară este o complicație neobișnuită a sporotricozei (infecție cu *Sporothrix schenckii*) în rândul grădinarilor și altor persoane care muncesc cu pământ sau cu mușchi sfagnum. Sporotricoza articulară este de șase ori mai frecventă la bărbați ca la femei, iar persoanele care suferă de alcoolism sau de alte boli debilitante prezintă risc de infecție poliarticulară.

Infecția cu *Candida* ce implică o singură articulație – de obicei a genunchiului, a șoldului sau a umărului – apare în urma procedurilor chirurgicale sau [în cazul persoanelor în stare critică, cu boli debilitante (de exemplu, diabet zaharat sau insuficiență hepatică sau renală), precum și la pacienții care au primit terapie imunosupresoare] a diseminării hematogene. La utilizatorii de droguri IV, infecțiile cu *Candida* implică în mod tipic coloana vertebrală, articulațiile sacroiliace și alte articulații fibrocartilaginoase. Cazurile neobișnuite de artrită induse de *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudallescheria boydii* și de fungi pigmentați (dematiaceous) au fost urmarea inoculării directe sau a infecției prin diseminare hematogenă la persoanele imunocompromise.

Lichidul sinovial în artrita fungică conține de obicei 10.000-40.000 de celule/µL, cu aproximativ 70% neutrofile. Colorațiile și culturile din țesutul sinovial confirmă adeseori diagnosticul de artrită fungică atunci când analiza lichidului sinovial dă rezultate negative. Tratamentul constă în drenaj și lavaj articular și administrarea unui antifungic specific patogenului, pe cale sistemică. Dozele și durata tratamentului sunt aceleași ca pentru boala diseminată. Instilarea intraarticulară de amfotericină B a fost utilizată în completarea terapiei IV

ARTRITA VIRALĂ

Virusurile produc artrită prin infectarea țesutului sinovial în timpul infecției sistemice sau printr-un răspuns imunologic ce implică articulațiile. Aproximativ 50% din femeile infectate cu virusul rubeolic sau care primesc vaccin cu virus rubeolic viu atenuat raportează artralgii persistente, iar 10% – artrită francă, după trei zile de la contractarea virusului pe cale naturală, respectiv la 2-6 săptămâni de la vaccinarea cu virus viu atenuat. Este neobișnuit ca episoadele recurente de inflamație simetrică a degetelor, a încheieturilor mâinilor sau a genunchilor să se întindă pe mai mult de un an, dar poate persista, în decurs de luni sau ani, un sindrom cu oboseală cronică, subfrebrilitate, cefalee și mialgii. Imunoglobulinele administrate IV au fost benefice în cazuri selectate. Monoartrita autolimitată sau poliartrita migratorie se pot dezvolta în decurs de două săptămâni de

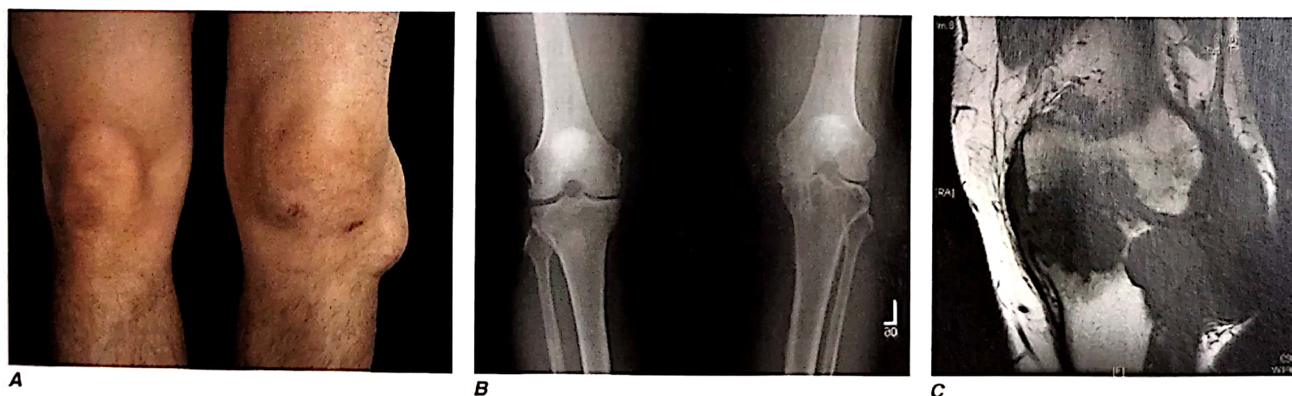


FIGURA 24-2
Artrită cronică provocată de *Histoplasma capsulatum* la nivelul genunchiului stâng. **A.** Un bărbat de 60 de ani din El Salvador s-a prezentat cu un istoric de durere progresivă la nivelul genunchiului și dificultate la mers de câțiva ani. A suferit o artroscopie pentru ruptură de menisc cu șapte ani anterior prezentării la medic (fără ameliorare) și a primit câteva injecții intraarticulare cu glucocorticoizi. Pacientul a dezvoltat în timp o deformare semnificativă a genunchiului, inclusiv un revărsat lateral masiv. **B.** O radiografie a genunchiului evidențiază multiple anomalii, inclusiv îngustare marcată a spațiului articular femuro-tibial medial, câteva chisturi subcondrale la nivelul tibiei și al compartimentului patelo-femural, un revărsat articular masiv suprapatelar și o masă voluminoasă de țesut moale proiectându-se lateral de genunchi. **C.** RMN-ul a definit ulterior aspectul acestor anomalii și a demonstrat natura chistică a masei laterale. Biopsiile sinoviale au relevat inflamație cronică cu celule gigantice, iar pe culturi a crescut *H. capsulatum*, după trei săptămâni de incubație. Toate leziunile chistice clinice și revărsatul s-au remis după un an de tratament cu itraconzaol. Pacientul a suferit o înlocuire totală a genunchiului stâng pentru definitivarea tratamentului (*prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Francesco M. Marty, Brigham and Women's Hospital, Boston*).

la debutul parotiditei epidemice; această sechelă este mai frecventă la bărbați ca la femei. Aproximativ 10% din copii și 60% din femei dezvoltă artrită după infecția cu parvovirus B19. La adulți, artropatia apare de obicei în lipsa febrei sau a erupției cutanate. Durerea și imobilitatea articulară, împreună cu tumefacția mai puțin severă (în primul rând la nivelul mâinilor, dar și al genunchilor, încheieturilor mâinilor și gleznelor) se remit de obicei în câteva săptămâni, deși un mic procent din pacienți dezvoltă atropatie cronică.

Până la 10% din persoanele cu hepatită acută B dezvoltă, cu aproximativ două săptămâni înainte de apariția icterului, o reacție mediată imun, de tip boala serului, cu erupție maculopapulară, urticarie, febră și artralgii. Mai rară este artrita simetrică, ce afectează mâinile, încheieturile lor, coatele sau gleznele, însoțită de o imobilitate matinală similară unui puseu de artrită reumatoidă. Simptomele se remit la momentul dezvoltării icterului. Numeroase persoane cu hepatită cronică C relatează prezența de artralgii sau de simptome de artrită, ambele în prezența și în absența crioglobulinemiei.



Artrita dureroasă ce implică articulațiile mai mari însoțește adeseori febra și erupția cutanată din unele infecții virale induse de artropode, inclusiv pe cele cauzate de virusurile chikungunya, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro și Barmah Forest (cap. 102). Artrita simetrică ce afectează mâinile și articulația pumnului poate surveni în faza de convalescență a infecției cu virus limfocitar coriomeningitic. Pacienții infectați cu un enterovirus relatează frecvent simptome de artralgie, iar de la pacienții cu poliartrită a fost izolat echovirusul.

Câteva sindroame artritice sunt asociate cu infecția cu HIV. Artrita reactivă (sindromul Reiter) cu oligoartrită dureroasă a extremităților inferioare urmează adeseori unui episod de uretrită la persoanele HIV pozitive. Artrita reactivă asociată cu HIV pare să fie extrem de frecventă la persoanele cu haplotipul HLA-B27, dar boala articulară sacroiliacă este neobișnuită și este văzută mai ales în absența HLA-B27. Până la o treime din persoanele HIV pozitive care suferă de psoriazis dezvoltă artrită psoriazică. Monoartropatia nedureroasă și poliartropatia simetrică persistentă sunt uneori complicații ale infecției cu HIV. Oligoartrita persistentă cronică a umerilor, a articulației pumnului, a mâinilor și a genunchilor apare la femeile infectate cu virusul limfotropic al celulelor T umane de tip I. Sunt caracteristice îngroșarea sinovială, distrugerea cartilajului articular și prezența limfocitelor atipice cu aspect leucemic în lichidul sinovial, dar evoluția spre leucemie cu celule T este neobișnuită.

ARTRITA PARAZITARĂ

Artrita indusă de infestații parazitare este rară. *Dracunculus medinensis* sau viermele de Guineea poate produce leziuni articulare distructive la nivelul extremităților inferioare, pe măsură ce femelele gestante aflate în migrație invadează articulațiile sau provoacă ulcere în țesuturile moi din vecinătate, care se infectează secundar. Chisturile hidatice produc infecții osoase în 1-2% din cazurile de infecție cu *Echinococcus granulosus*. Leziunile chistice distructive în expansiune se pot răspândi și pot distruge articulațiile vecine, mai ales la nivelul șoldului și al pelvisului. În cazuri rare, sinovita cronică a fost asociată cu prezența ouălor de *Schistosoma* pe biopsiile din sinovială. Artrita monoarticulară la copiii cu filarioză limfatică pare să răspundă la tratamentul cu dietil-carbamazină, chiar și în absența microfilariilor în lichidul sinovial. Artrita reactivă a fost atribuită, în unele relatări, viermilor cu cârlig, *Strongyloides*, *Cryptosporidium* și *Giardia*, dar sunt necesare confirmări.

ARTRITA POSTINFECȚIOASĂ SAU REACTIVĂ

Poliartrita reactivă apare la 1% din pacienții cu uretrită nongonococică și la 2% din cei cu infecții enterice, mai ales la cele provocate de *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* și *Salmonella* spp. Doar o mică parte dintre acești pacienți prezintă și celelalte semne de artrită clasică reactivă, incluzând uretrita, conjunctivita, uveita, ulcerele orale și erupțiile cutanate. Analizele au identificat ADN-ul microbian sau antigenul în lichidul sinovial sau în sânge, dar patogeneza acestei afecțiuni este prea puțin înțeleasă.

Artrita reactivă are frecvență maximă în rândul bărbaților tineri (cu excepția infecției cu *Yersinia*) și a fost asociată cu locusul HLA-B27 ca factor predispozant potențial. Pacienții relatează simptome de oligoartrită asimetrică, dureroasă, ce afectează în special genunchii, gleznele și picioarele. Durerea în zona lombară este un simptom obișnuit, iar la pacienții cu istoric îndelungat de boală, examenul radiologic descoperă prezența sacroileitei. Majoritatea pacienților se recuperează în decurs de șase luni, dar în cazurile de artrită reactivă posturetrită cu *Chlamydia*, boala are evoluție mai lungă, cu recurențe. Antiinflamatoarele au rol în diminuarea simptomelor, însă rolul antibioticoterapiei de lungă durată în eliminarea antigenului microbian din membrana sinovială este controversat.

Poliartrita migratorie și febra reprezintă tabloul clinic obișnuit al reumatismului articular acut la adult (cap. 41), spre deosebire de cel din artrita reactivă poststreptococică, ce urmează tot infecțiilor cu streptococi de grup A, dar care nu este migratorie, durează mai mult de cele trei săptămâni tipice pentru RAA și are un răspuns slab la aspirină.

INFECȚIILE DE LA NIVELUL PROTEZELOR ARTICULARE

Infecțiile reprezintă 1-4% din complicațiile tuturor protezărilor articulare. Majoritatea infecțiilor sunt dobândite intraoperator sau imediat postoperator, ca rezultat al lezării sau infectării rănii; mai puțin frecvente sunt situațiile în care aceste infecții articulare se dezvoltă mai târziu după înlocuirea articulației și sunt rezultatul diseminării hematogene sau inoculării directe. Tabloul clinic poate fi acut, cu febră, durere și semne locale de inflamație, mai ales în infecțiile cu *S. aureus*, cu streptococi piogeni și cu bacili enterici. De asemenea, infecția poate să persiste luni sau ani fără să provoace simptome constituționale, atunci când sunt implicate microorganisme mai puțin virulente, precum stafilococii coagulazo-negativi sau difteroizii. Astfel de infecții indolore sunt de obicei urmarea intervenției de implantare articulară și sunt descoperite în timpul evaluării unei dureri cronice

inexplicabile sau după ce pe o radiografie se observă slăbirea protezei; nivelurile VSH și ale proteinei C reactive sunt, de obicei, crescute în aceste cazuri.

Cea mai bună metodă de diagnosticare este aspirația articulară cu ac; introducerea accidentală de germeni în timpul aspirației trebuie evitată cu mare atenție. Pleiocitoza lichidului sinovial cu predominența leucocitelor polimorfonucleare este un indicator puternic al infecției, întrucât alte procese inflamatoare rareori afectează articulațiile protezate. Culturile și colorația Gram evidențiază de obicei agentul patogen. Scoaterea protezelor și tratarea lor cu ultrasunete poate eficientiza culturile, probabil prin distrugerea biofilmului bacterian de pe suprafața acestora. Folosirea unor medii speciale pentru patogeni neobișnuiți, precum fungii, micobacteriile atipice și *Mycoplasma*, poate fi necesară dacă rezultatele culturilor obișnuite și anaerobe sunt negative.

TRATAMENT **Infecțiile de la nivelul protezelor articulare**

Tratamentul include intervenție chirurgicală și doze mari de antibiotice administrate parenteral, pe o perioadă de 4-6 săptămâni, întrucât de obicei este implicat și osul. În majoritatea cazurilor, pentru a vindeca infecția este nevoie de înlocuirea protezei. Se recomandă implantarea unei noi proteze, dar nu mai devreme de câteva săptămâni sau chiar luni de la infecție, deoarece acesta este intervalul de timp cu cele mai multe recidive infecțioase. În unele cazuri, reimplantarea nu este posibilă, iar pacientul trebuie să trăiască fără articulație, cu o articulație fuzionată sau chiar cu amputația membrului respectiv. Vindecarea infecției fără scoaterea protezei articulare este uneori posibilă în cazuri de infecții provocate de streptococi sau de pneumococi și în care nu există semne radiologice de slăbire a protezei. În aceste cazuri, tratamentul antibiotic trebuie inițiat în câteva zile de la debutul infecției, iar articulația trebuie drenată viguros, prin artrotomie deschisă sau artroscopic. La pacienții selectați care preferă să evite rata mare de morbiditate asociată scoaterii și reimplantării protezei articulare, supresia infecției cu antibiotice poate fi o țintă rezonabilă. Un procent crescut de vindecare cu menținerea protezei a fost raportat în administrarea de rifampin și ciprofloxacin oral, 3-6 luni, la persoanele cu infecții prostetice articulare de scurtă durată. Această abordare, care se bazează pe capacitatea rifampinului de a distruge microorganismele aderente la materiale străine aflate în fază staționară a creșterii, necesită confirmare prin studii prospective.

Profilaxie

Pentru a evita consecințele dezastruoase ale infecției, candidații pentru protezare articulară trebuie să fie atent selecționați. Rata de infectare este mare, în special la pacienții cu artrită reumatoidă, a celor cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul articulației vizate și la persoanele cu afecțiuni medicale ce necesită terapie imunosupresoare. Profilaxia antibiotică perioperatorie, de obicei realizată cu cefazolin, și măsurile de reducere a contaminării intraoperatorii, cum ar fi folosirea fluxului laminar, au scăzut rata infecțiilor perioperatorii sub 1% în numeroase centre. După implantare, se impune luarea de măsuri pentru a preveni și trata rapid infecțiile extraarticulare care pot duce la diseminare hematogenă la nivelul protezei. Nu a fost demonstrată eficiența administrării de antibiotice în scop profilactic pentru prevenirea infecțiilor pe cale hematogenă după intervențiile dentare; de fapt, streptococii viridans și alte componente ale florei orale sunt cauze extrem de rare de infecții de proteze articulare. De aceea, American Dental Association și American Academy of Orthopaedic Surgeons nu recomandă profilaxie cu antibiotice pentru majoritatea pacienților stomatologici cu înlocuire totală de șold. Totuși, ei recomandă profilaxie pentru pacienții care se pot afla la risc crescut de infecție hematogenă, inclusiv cei cu artropatii inflamatoare, cei imunodeprimați, cu diabet zaharat de tip 1, cu montare de proteză articulară în cei doi ani anteriori, cu antecedente de infecție prostetică articulară, malnutriție sau cu hemofilie. Regimul recomandat constă în amoxicilină (2 g PO), cu o oră înainte de intervenția stomatologică asociată cu o incidență mare a bacteriemei. Clindamicina (600 mg PO) este recomandată pacienților alergici la penicilină.

MULȚUMIRI

Contribuțiile lui James H. Maguire și ale regretatului Scott J. Thaler la acest capitol în edițiile anterioare ale Harrison's Principles of Internal Medicine sunt apreciate cu recunoștință.

Miriam J. Baron ■ Dennis L. Kasper

Infecțiile intraperitoneale apar de obicei din cauza unei întreruperi a barierei anatomice, care poate apărea în caz de ruptură a apendicelui, a unui diverticul sau a unui ulcer, atunci când peretele intestinal este slăbit din cauza ischemiei, a unei tumori sau a inflamației (de exemplu, în boala inflamatoare intestinală), sau atunci când procese inflamatoare din vecinătate, precum pancreatita sau boala inflamatoare pelviană, în care enzimele (în primul caz), respectiv microorganismele (în cel de-al doilea) pot ajunge în cavitatea peritoneală. Oricare ar fi evenimentul declanșator, odată ce se dezvoltă inflamația și microorganismele localizate în mod normal în intestin sau în alt organ pătrund în spațiul peritoneal – în mod normal steril – va avea loc o serie previzibilă de evenimente. Infecțiile intraabdominale apar în două etape: peritonita și – dacă pacientul supraviețuiește acestei etape și nu este tratat – formarea de abcese. Tipurile de microorganisme care predomină în fiecare stadiu al infecției sunt responsabile de patogeneza bolii.

PERITONITA

Peritonita este un eveniment care pune viața în pericol și care este fecvent însoțit de bacteriemie și de sindrom septic (cap. 16). Cavitatea peritoneală este mare, dar divizată în compartimente. Cavitățile peritoneale superioară și inferioară sunt despărțite de mezocolonul transvers; omentul mare se extinde de la mezocolonul transvers și de la polul inferior al stomacului, pentru a căptuși cavitatea peritoneală inferioară. Pancreasul, duodenul, colonul ascendent și descendent sunt localizate în spațiul retroperitoneal anterior; rinichii, ureterele și glandele suprarenale sunt localizate în spațiul retroperitoneal posterior. Celelalte organe, incluzând aici ficatul, stomacul, vezica biliară, splina, jejunul, ileonul, colonul transvers și sigmoid, cecumul și apendicele sunt situate în cavitatea peritoneală. Aceasta este căptușită cu o membrană seroasă ce poate servi ca mediu de transport pentru lichide – o proprietate utilizată în dializa peritoneală (**fig. 25-1**). O cantitate mică de lichid seros este prezentă în mod normal în spațiul peritoneal, cu un conținut proteic (constând în principal în albumină) < 30 g/L și < 300 de leucocite (în general mononucleare)/microlitru. În infecțiile bacteriene, recrutarea leucocitelor în cavitatea peritoneală infectată constă într-un influx timpuriu de polimorfonucleare (PMN), urmat de o fază prelungită de migrare a mononuclearelor. Fenotipul leucocitelor infiltrative în decursul inflamației este reglat în primul rând de sinteza de chemokine de către celulele locale.

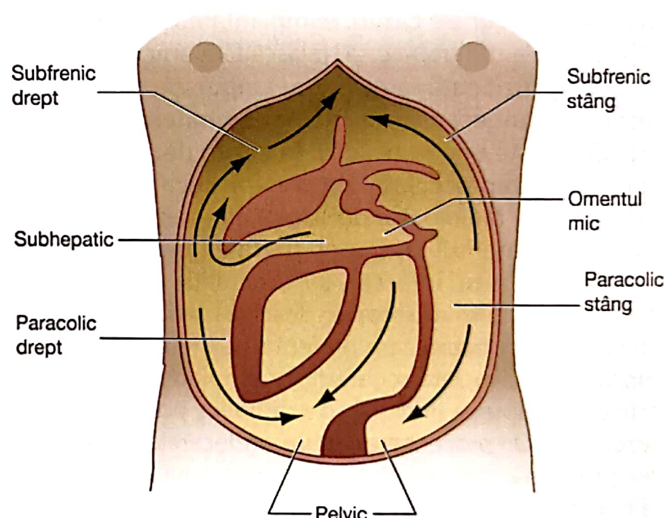


FIGURA 25-1
Diagrama spațiilor intraperitoneale, cu circularea lichidului și zonele potențiale pentru formarea de abcese. Unele compartimente colectează lichid sau puroi mai frecvent ca altele. Aceste compartimente includ pelvisul (porțiunea cea mai inferioară), spațiile subfrenice pe partea dreaptă și stângă și buzunarul lui Morrison, o extensie posterosuperioară a spațiilor subhepatice, care este cea mai inferioară parte a șanțurilor paravertebrale atunci când pacientul este culcat. Ligamentul falciform, ce separă spațiile subfrenice drept și stâng, pare să funcționeze ca o barieră în calea răspândirii infecției; prin urmare, este neobișnuită descoperirea unor colecții subfrenice bilaterale. [*Retipărit cu permisiunea B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections; Hepatitis, and Gastroeteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.13.*]

PERITONITA BACTERIANĂ PRIMARĂ (SPONTANĂ)

Peritonita este fie primară (fără o sursă aparentă de contaminare), fie secundară. Tipurile de microorganisme descoperite la examinările clinice ale acestor două procese sunt diferite. La adulți, peritonita bacteriană primară (PBP) apare cel mai frecvent în asociere cu ciroza hepatică (frecvent indusă de alcoolism). Totuși, boala a fost raportată la adulți cu boli maligne metastatice, ciroză postnecrotică, hepatită cronică activă, hepatită acută virală, insuficiență cardiacă congestivă, lupus eritematos sistemic și limfedem, precum și la pacienții fără boli subiacente. Deși PBP se dezvoltă practic întotdeauna la pacienții cu ascită preexistentă, ea este, în general, un eveniment neobișnuit, ce apare la ≤ 10% din pacienții cu ciroză. Cauza PBP nu a fost stabilită cu certitudine, dar se crede că implică diseminarea hematogenă a microorganismelor la un pacient la care ficatul afectat și circulația portală modificată produc anomalii ale funcției normale de filtrare. Microorganismele se multiplică în ascită, un mediu bun de creștere. Proteinele cascadei complementului au fost identificate în lichidul peritoneal, cu niveluri mai mici la pacienții cirotici decât la pacienții cu ascită de altă etiologie. Proprietățile opsonice și fagocitare ale PMN-urilor sunt diminuate la pacienții cu boală hepatică avansată.

Tabloul clinic al PBP diferă de cel din perionita secundară. Cea mai obișnuită manifestare este febra, care este raportată la până la 80% din pacienți. Ascita este prezentă, dar întotdeauna precede infecția. Durerea abdominală, instalarea bruscă a simptomelor și semnele de iritație peritoneală în timpul examinării fizice pot fi utile în stabilirea diagnosticului, dar absența oricăruia dintre aceste simptome nu exclude acest diagnostic adeseori subtil. Simptomele nelocalizate (precum starea generală alterată, fatigabilitatea și encefalopatia), în lipsa unei alte etiologii clare, ar trebui să impună rapid luarea în calcul a PBP la un pacient susceptibil. Este vitală recoltarea de probe din lichidul peritoneal la oricare pacient cirotic cu ascită și febră. Descoperirea a > 250 PMN/μL are valoare diagnostică pentru PBP, conform lui Conn (http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369). Acest criteriu nu se aplică în caz de peritonită secundară (vezi mai departe). Microbiologia PBP este, de asemenea, diferită. În timp ce bacilii gram-negativi precum *Escherichia coli* sunt cei mai frecvenți, pot fi identificate și microorganisme gram-pozitive (de exemplu, streptococi, enterococi și chiar pneumococi). Tipic, în PBP este izolat un singur microorganism; anaerobii sunt găsiți cu o frecvență mai mică în PBP decât în peritonita secundară, în care este o regulă prezența unei flore mixte ce include anaerobi. De fapt, dacă este suspectată PBP și se recoltează numeroase microorganisme, inclusiv anaerobi, din lichidul peritoneal, diagnosticul trebuie reconsiderat și trebuie căutată o sursă de peritonită secundară.

Diagnosticarea PBP nu este un proces ușor, depinzând de excluderea unei surse primare intraabdominale de infecție. CT-ul cu substanță de contrast este util pentru identificarea unei surse de infecție intraabdominală. Poate fi dificil de recuperat microorganismele din culturi realizate din lichidul peritoneal, probabil pentru că încărcătura bacteriană este mică. Totuși, rezultatul poate fi îmbunătățit dacă un volum de 10 mL de lichid peritoneal este plasat direct într-un flacon pentru hemocultură. Întrucât bacteriemia însoțește frecvent PBP, ar trebui realizate simultan hemoculturi. Nu există investigații radiologice specifice utile în diagnosticarea PBP. Este de așteptat ca un film abdominal să indice prezența ascitei. Radiografiile toracice și abdominale trebuie realizate la pacienții cu durere abdominală pentru a exclude prezența aerului, care semnalează existența unei perforații (fig. 25-2).

TRATAMENT Peritonita bacteriană primară

Tratamentul pentru PBP vizează germenii izolați din sânge sau din lichidul peritoneal. Colorația Gram a lichidului peritoneal oferă frecvent rezultate negative în PBP. De aceea, în așteptarea rezultatelor din culturi, tratamentul va trebui să acopere bacilii aerobi gram-negativi și cocii gram-pozitivi. Cefalosporinele de generația a treia precum cefotaximul (2 g/8 ore, administrat IV) oferă o acoperire inițială rezonabilă, pentru pacienții cu boală de gravitate medie. Reprezintă, de asemenea, opțiuni și antibioticele de spectru larg, precum combinațiile de penicilină cu β-lactamice (de exemplu, piperacilină/tazobactam, 3,375 g/6 ore, IV, pentru adulții cu funcție renală normală) sau ceftriaxonă (2 g/24 de ore, IV). Nu este necesară acoperirea empirică pentru anaerobi. După identificarea microorganismului patogen, tratamentul va fi țintit asupra acestuia. Pacienții cu BPB răspund de

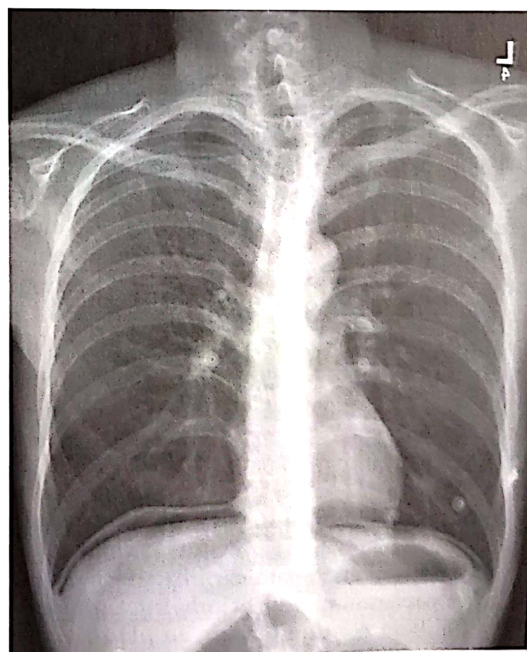


FIGURA 25-2
Pneumoperitoneu. Aerul liber sub diafragmă pe o radiografie toracică cu pacientul în ortostatism sugerează prezența unei perforații intestinale și a peritonitei asociate. (*Imagine obținută prin amabilitatea și cu permisiunea dr. John Bravor.*)

obicei în 72 de ore la terapia antibiotică potrivită. Tratamentul antibiotic poate fi administrat pentru cel puțin 5 zile dacă starea bolnavului se ameliorează rapid și dacă hemoculturile sunt negative, dar pentru pacienții care se refac lent poate fi necesară o cură de până la două săptămâni. Persistența lecocitelor în lichidul de ascită după încheierea tratamentului impune căutarea unor diagnostice suplimentare.

Profilaxie

Profilaxia primară

Un studiu observațional atrage atenția asupra faptului că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni ar putea crește riscul de PBP. Nu au fost realizate încă studii prospective care să verifice dacă evitarea acestora ar putea preveni PBP.

Profilaxia secundară

PBP are o rată mare de recurență. Până la 70% din pacienți se prezintă cu recurență în decurs de un an. Profilaxia cu antibiotice reduce această proporție cu < 20% și îmbunătățește ratele de supraviețuire pe termen scurt. Protocoalele utilizate în scop profilactic pentru adulții cu funcție renală normală includ fluoroquinolone (ciprofloxacin, 750 mg/săptămână; norfloxacin, 400 mg/zi) sau combinația trimetoprim-sulfametoxazol (zilnic o tabletă cu putere dublă). Totuși, administrarea pe termen lung a antibioticelor cu spectru larg în acest context a fost asociată cu creșterea riscului de infecții stafilococice grave.

PERITONITA SECUNDARĂ

Peritonita secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminează peritoneul ca rezultat al diseminării lor dintr-un organ intraabdominal. Microorganismele identificate reprezintă aproape întotdeauna o floră mixtă în care predomină bacilii gram-negativi și anaerobii facultativi, în special atunci când sursa de contaminare este colonul. Precoce în cursul infecției, atunci când răspunsul organismului gazdă este direcționat spre limitarea infecției, este identificat un exsudat conținând fibrină și PMN. Decesul timpuriu în acest context este atribuit sepsisului bacilar gram-negativ și endotoxinelor puternice din fluxul sanguin (cap. 16). Sunt izolați frecvent din fluxul sanguin bacili gram-negativi, mai ales *E. coli*, dar uneori poate apărea și bacteriemie cu *Bacteroides fragilis*. Severitatea durerii abdominale și evoluția clinică depind de procesul declanșator. Microorganismele izolate din peritoneu variază de asemenea, în funcție de sursa procesului inițial și de flora normală din regiunea respectivă. Peritonita secundară poate fi rezultatul în primul rând al iritației chimice și/sau al contaminării bacteriene. De exemplu, cât timp pacientul nu este aclorhidric, un ulcer gastric perforat va elibera conținut gastric cu pH scăzut care va funcționa ca un iritant chimic. Flora normală a stomacului include aceleași microorganisme care se găsesc în orofaringe (cap. 69), dar în număr mai mic. Astfel, încărcătura bacteriană la un ulcer perforat este neglijabilă comparativ cu cea dintr-un apendice perforat. Flora colonică normală inferior de ligamentul lui Treitz conține aproximativ 10^{11} germeni anaerobi/g de fecale, dar numai 10^{8} aerobi/g; de aceea, speciile anaerobe reprezintă 99,9% din bacterii. Pierderile de conținut colonic (pH 7-8) nu provoacă o peritonită semnificativă din punct de vedere chimic, dar infecția este intensă din cauza încărcăturii bacteriene mari.

În funcție de sediul leziunii declanșatoare, peritonita secundară se poate manifesta cu simptome locale – de exemplu, durerea epigastrică de la un ulcer gastric perforat. În apendicită (cap. 27), manifestările inițiale sunt adeseori vagi, cu disconfort periombilical și greață, urmate în decurs de câteva ore de o durere mai localizată, prezentă în cadranul inferior drept. Localizările neobișnuite ale apendicelui (inclusiv o poziție retrocecală) pot complica suplimentar acest tablou clinic. Odată ce infecția s-a răspândit la cavitatea peritoneală, durerea crește în intensitate, mai ales prin extinderea infecției la peritoneul parietal, care are o inervație bogată. În acest context, pacienții zac nemișcați, frecvent cu genunchii aduși la piept, pentru a preveni întinderea fibrelor nervoase ale cavității peritoneale. Tusea și strănutul, care cresc presiunea în cavitatea peritoneală, se asociază cu dureri ascuțite. Durerea la nivelul organului bolnav sau infectat care a declanșat peritonita poate fi prezentă sau nu. Pacienții cu peritonită secundară prezintă de obicei anomalii la examenul fizic abdominal, cu contractură voluntară și involuntară marcată a musculaturii abdominale anterioare. Semnele ulterioare includ durerea, mai ales semnul Blumberg pozitiv. În plus, pot exista semne particulare la nivelul zonei care a declanșat peritonita. În general, pacienții sunt febrili, cu leucocitoză marcată și o deviere la stânga a formulei leucocitare.

Deși izolarea germenilor din lichidul peritoneal este mai ușoară în peritonita secundară decât în cea primară, paracenteza reprezintă arareori procedura de elecție în peritonita secundară. O excepție o reprezintă cazurile ce implică un traumatism, în care poate fi necesară excluderea precoce a unui posibil hemoperitoneu. Analizele menite să descopere sursa contaminării peritoneale (precum CT) trebuie folosite dacă pacientul este stabil hemodinamic; pacienții instabili pot necesita intervenție chirurgicală fără teste imagistice anterioare.

TRATAMENT **Peritonita secundară**

Tratamentul peritonitei secundare include administrarea precoce a antibioticelor ce țintesc în special bacilii gram-negativi aerobi și anaerobi (vezi mai jos). Formele ușoare spre moderate de boală pot fi tratate cu numeroase medicamente care acoperă aceste microorganisme, inclusiv combinația penicilină/inhibitori de β-lactamice cu spectru larg (de exemplu, ticarcilină/acid clavulanic, 3,1 g/4-6 ore, IV) cefoxitin (2 g/4-6 ore, IV) sau o combinație de fluorquinolone (de exemplu, levofloxacin, 750 mg/24 de ore, IV) sau o cefalosporină de generația a treia (de exemplu, ceftriaxonă, 2 g/24 de ore, IV) plus metronidazol (500 mg/8 ore, IV). Pacienții din unitățile de terapie intensivă trebuie să primească imipenem (500 mg/6 ore, IV), meropenem (1 g/8 ore, IV) sau combinații de medicamente, precum ampicilină plus metronidazol plus ciprofloxacin. Rolul enterococi-

lor și speciilor de *Candida* în infecțiile mixte este controversat. Peritonita secundară necesită, de obicei, atât intervenție chirurgicală pentru rezolvarea procesului declanșator, cât și antibiotice pentru tratarea precoce a bacteriemiei, pentru a reduce riscul formării de abcese și a infectării rănilor și pentru a preveni diseminarea la distanță a infecției. În timp ce chirurgia este arareori indicată în PBP la adulți, poate salva viața în peritonita secundară. S-a demonstrat că administrarea de proteină C activată recombinantă umană scade rata mortalității la pacienții cu sepsis sever și poate fi utilă unor pacienți cu peritonită secundară.

Peritonita se poate dezvolta ca o complicație a procedurilor chirurgicale abdominale. Aceste infecții pot fi însoțite de durere localizată și/sau de simptome nelocalizate, precum febra, starea generală alterată, anorexia și toxicitatea. Ca infecție nosocomială, peritonita postoperatorie poate fi asociată cu microorganisme precum stafilococii, componente ale microflorei gram-negative de spital și microbii care cauzează PBP și peritonita secundară, descriși anterior.

PERITONITA LA PACIENȚII CU DPCA

Un al treilea tip de peritonită este cea care apare la pacienții supuși dializei peritoneale continue în ambulatoriu (DPCA). Spre deosebire de PBP și de peritonita secundară, care sunt cauzate de bacterii endogene, peritonita asociată cu DPCA implică de obicei germeni de la nivelul pielii. Patogeneza infecției este similară celei produse prin infecția de cateter, în care germenii de pe piele migrează de-a lungul cateterului, care joacă rol atât de poartă de intrare, cât și de corp străin cu toate consecințele sale.

Infecția la locul de inserție a cateterului sau infecția extinsă de-a lungul acestuia poate însoți sau nu peritonita asociată DPCA. Similar PBP, peritonita asociată DPCA este de obicei provocată de un singur microorganism. Peritonita este, de fapt, cel mai frecvent motiv de întrerupere a DPCA. Îmbunătățirile aduse designului de echipamente, în special în ceea ce privește tubul conector în Y, au dus la o scădere a frecvenței de la un caz de peritonită la nouă luni de DPCA la un caz la 24 de luni.

Tabloul clinic al peritonitei asociate DPCA se aseamănă cu cel din peritonita secundară prin faptul că durerea difuză și semnele peritoneale se întâlnesc frecvent. Lichidul dializat este de obicei tulbure și conține > 100 leucocite/μL, din care > 50% sunt neutrofile. Cele mai frecvente microorganisme fac parte din specia *Staphylococcus*, responsabile de aproximativ 45% din cazuri. Cel mai frecvent în aceste infecții au fost descoperiți stafilococii coagulazo-negativi, dar mai recent frecvența lor a scăzut. *Staphylococcus aureus* este mai frecvent implicat în cazurile cu pacienți purtători ai acestui germen la nivelul cavității nazale decât în rândul celor care nu sunt purtători, iar acest germen este cel mai frecvent patogen în infecțiile evidente la locul de inserție a cateterului. De asemenea, pot fi descoperiți și bacilii gram-negativi și fungi precum cei din specia *Candida*. Au existat raportări privind cazuri de peritonită la pacienți cu DPCA provocate de enterococii rezistenți la vancomicină și de *S. aureus* cu nivel intermediar de sensibilitate la vancomicină. Descoperirea a mai mult de un microorganism în cultura din lichidul dializat ar trebui să impună evaluarea pentru peritonită secundară. Similar PBP, cultivarea lichidului de dializă în flacoane pe mediu sanguin crește eficiența rezultatelor. Pentru a facilita diagnosticul, câteva sute de mililitri din lichidul de dializă ar trebui concentrat prin centrifugare înainte de realizarea culturii.

TRATAMENT **Peritonita asociată DPCA**

Tratamentul empiric pentru DPCA trebuie să vizeze *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi și bacili gram-negativi, până când sunt disponibile rezultatele culturilor. Ghidurile din 2005 sugerează că antibioticele trebuie alese pe baza experienței locale cu microorganismele rezistente. În unele centre, poate fi rezonabilă utilizarea unei cefalosporine de primă generație, precum cefazolim (pentru bacteriile gram-pozitive) și o fluorquinolonă sau o cefalosporină de generația a treia, precum ceftazidim (pentru bacteriile gram-negative). În zonele cu rată crescută a infecțiilor cu *S. aureus* rezistent la meticilină, în loc de cefazolin ar trebui folosită vancomicina și poate fi nevoie de un medicament cu spectru mai larg pentru gram-negativi. Antibioticele cu spectru larg, inclusiv vancomicina, trebuie luate în considerare mai ales în cazul pacienților în șoc toxic și al celor cu infecție la locul de inserție a cateterului. Dozele de încărcare sunt administrate intraperitoneal; dozele depind de metoda de dializă și de funcția renală a pacientului. Antibioticele se administrează fie continuu (la fiecare schimb), fie intermitent (o dată pe zi, cu menținerea dozei în cavitatea peritoneală pentru cel puțin șase ore). Dacă pacientul este în stare foarte gravă, ar trebui adăugate antibiotice cu administrare IV, la doze corespunzătoare nivelului de insuficiență renală a pacientului. Răspunsul clinic la tratamentul empiric ar trebui să fie rapid; dacă pacientul nu a răspuns după 48-96 de ore de tratament, trebuie luată în considerare scoaterea cateterului.

PERITONITA TUBERCULOASĂ

Vezi cap. 70.

ABCESELE INTRAABDOMINALE

ABCESELE INTRAPERITONEALE

Formarea de abcese este comună în peritonitele netratate, dacă sepsisul cu germeni gram-negativi fie nu se dezvoltă, fie se dezvoltă, dar nu este fatal. În modele experimentale de formare a abceselor, au fost implantate intraperitoneal microorganisme aerobe și anaerobe. În lipsa unui tratament destinat anaerobilor, animalele de laborator dezvoltă abcese intraabdominale. La fel ca în cazul oamenilor, aceste abcese experimentale pot fi împrăștiate în cavitatea peritoneală, pot rămâne în omentul mare sau în mezenter, sau se pot chiar dezvolta pe suprafața sau în interiorul viscerelor, de exemplu în ficat.

Patogeneză și imunitate

Dacă abcesul reprezintă o boală sau un răspuns al gazdei, rămâne un subiect frecvent de controversă. Într-un fel, ambele afirmații sunt valabile: în timp ce un abces este o infecție în care agenții patogeni viabili și PMN sunt conținuți într-o capsulă fibroasă, el reprezintă, de asemenea, un proces prin care gazda reține microbii într-un spațiu limitat, prevenind astfel diseminarea suplimentară a infecției. Orice abces provoacă simptome semnificative, iar pacienții care prezintă abcese au o stare de sănătate alterată. Studiile experimentale au permis definirea factorilor responsabili de virulență care țin atât de celulele gazdă, cât și de bacterii – mai ales în cazul infecției cu *B. fragilis*. Acest microorganism, deși reprezintă doar 0,5% din flora colonică, este anaerobul cel mai des izolat în caz de infecții intraabdominale, este prezent mai ales în caz de abcese și este anaerobul cel mai frecvent izolat din sânge. Din punct de vedere clinic, deci, *B. fragilis* pare a avea o virulență aparte. Mai mult, *B. fragilis* acționează singur în producerea de abcese în modelele animale de infecții intraabdominale, în vreme ce majoritatea celorlalte specii de *Bacteroides* trebuie să acționeze sinergic cu un microorganism facultativ pentru a duce la formarea de abcese.

Dintre cei câțiva factori responsabili de virulență identificați la *B. fragilis*, unul este esențial: complexul polizaharidic capsular (CPC) descoperit pe suprafața bacteriei. CPC include cel puțin opt polizaharide de suprafață distincte. Analiza structurală a acestor polizaharide a arătat o dispunere neobișnuită de zaharuri cu încărcătură electrică opusă. Polizaharidele care prezintă aceste caracteristici *zwitterionice*, precum polizaharidul A (PSA) sunt expresia unui răspuns al gazdei la nivelul cavității peritoneale care localizează bacteria în abcese. S-a descoperit că *B. fragilis* și PSA aderă la celulele primare mezoteliale *in vitro*; această aderență, la rândul ei, stimulează macrofagele să producă factor de necroză tumorală α (TNF-α) și molecule de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1). Deși abcesele conțin în mod caracteristic PMN, procesul de formare a abceselor depinde de stimularea limfocitelor T de către aceste polizaharide unice zwitterionice. Limfocitele T CD+ stimulate secretă citokine și chemokine care atrag leucocite. Calea alternă a complementului și fibrinogenul participă și ele la formarea de abcese.

În timp ce anticorpii anti-CPC cresc clearance-ul seric al *B. fragilis*, celulele T CD4+ au un rol esențial în imunitatea față de abcese. Atunci când este administrat subcutanat, polizaharidul A are caracteristici imunomodulatorii și stimulează celulele T CD4+ reglatoare prin intermediul unui mecanism dependent de interleukina (IL) 2 pentru a produce IL-10, care scade răspunsul inflamator prevenind astfel formarea de abcese.

Tabloul clinic

Dintre toate abcesele intraabdominale, 74% sunt intraperitoneale sau retroperitoneale și nu viscerale. Majoritatea abceselor intraperitoneale sunt urmarea scurgerii materiilor fecale dintr-o sursă colonică, de exemplu un apendice inflamat. De asemenea, abcesele pot fi consecința și altor procese, de obicei se formează în decurs de săptămâni de la dezvoltarea peritonitei și pot fi găsite în zone diferite – de la epiploon la mezenter, de la pelvis la mușchiul psoas, precum și în spațiul subfrenic și în organe precum ficatul, unde se pot dezvolta fie pe suprafață, fie în interior. Localizarea periapendiculară și diverticulară este frecventă. Abcesele diverticulare au probabilitatea cea mai mică de rupere. Infecțiile tractului genital feminin și pancreatitele sunt alte evenimente cauzatoare. Atunci când abcesele apar la nivelul tractului genital feminin, fie ca infecție primară (de exemplu, abces tuboovarian), fie ca infecție extinsă de la nivelul cavității pelviene sau al peritoneului, *B. fragilis* este principalul microorganism izolat. *B. fragilis* nu este identificat în număr mare în flora vaginală. De exemplu, se întâlnește mai rar în boala inflamatoare pelviană și în endometrită, fără abces asociat. În pancreatita cu scurgere de enzime pancreatice litice, inflamația este semnificativă. De aceea, manifestările clinice precum febra, leucocitoza și chiar și durerea abdominală nu deosebesc pancreatita în sine de complicații precum pseudochistul pancreatic, abcesul pancreatic sau colecția intraabdominală de puroi. Mai ales în cazurile de pancreatită necrotizantă, în care incidența infecției pancreatice locale poate ajunge la 30%, aspirația cu ac sub ghidaj CT este efectuată pentru a recolta probe de lichid pentru culturi. Multe centre recomandă administrarea preventivă de antibiotice în caz de pancreatită necrotizantă. Imipenem este utilizat frecvent în acest scop, întrucât atinge valori crescute la nivelul țesutului pancreatic (deși nu este unicul cu acest efect). Dacă la aspirația cu ac se descoperă lichid infectat în contextul unei pancreatite acute necrotizante, majoritatea experților sunt de acord că intervenția chirurgicală are valoare superioară drenajului percutanat. Este puțin probabil ca pseudochisturile infectate ce apar la distanță de pancreatita acută să fie asociate cu cantități semnificative de țesut necrotic, și pot fi tratate prin drenaj fie chirurgical, fie percutanat, prin cateter, în asociere cu antibioticoterapia potrivită.

Diagnostic

Metodele imagistice au facilitat considerabil stabilirea diagnosticului de abces intraabdominal. CT-ul abdominal este cel mai eficient, deși ecografia este utilă mai ales pentru investigarea cadranului superior drept, a rinichilor și a pelvisului. Atât leucocitele marcate cu indiu, cât și galiul tind să se localizeze în abcese și pot fi utile în identificarea unei colecții purulente. Întrucât galiul ajunge în intestin, leucocitele marcate cu indiu pot avea o eficiență ușor mai mare în depistarea abceselor localizate lângă intestin. Totuși, nici leucocitele cu indiu și nici galiul nu sunt utile pentru un diagnostic de certitudine; ambele necesită completare cu teste mai specifice, precum tomografia computerizată, dacă este identificată o zonă posibil anormală. Abcesele contigue sau conținute în diverticuli sunt în mod special dificil de diagnosticat prin metode imagistice. Uneori, o clismă cu bariu poate depista un abces diverticular nediagnosticat de alte proceduri, deși bariul nu ar trebui injectat dacă se suspectează o perforație. Dacă un test este negativ, o a doua investigație relevă uneori o colecție. Deși laparotomia exploratorie a fost mai rar utilizată de la introducerea CT-ului, această procedură trebuie considerată în continuare în situațiile în care manifestările clinice indică puternic prezența unui abces.

TRATAMENT Abcesele intraperitoneale

Un algoritm pentru tratamentul pacienților cu abcese intraabdominale (inclusiv intraperitoneale) este prezentat în **fig. 25-3**. Tratamentul infecțiilor intraabdominale implică stabilirea sediului inițial al infecției, administrarea de antibiotice cu spectru larg ce vizează microorganismele implicate și drenajul, dacă s-au format unul sau mai multe abcese. În general, terapia antimicrobiană este complementară drenajului și/sau corecției chirurgicale a unei leziuni subiacente în caz de abcese intraabdominale. Spre deosebire de abcesele intraabdominale care au cauze multiple, pentru care se impune, în general, un anumit tip de drenaj, abcesele asociate cu diverticulita își formează de obicei un perete propriu, după ruperea unui diverticul, astfel că intervenția chirurgicală nu este recomandată de rutină.

O serie de agenți terapeutici sunt excelenți împotriva bacililor aerobi gram-negativi. Întrucât decesul prin sepsis intraabdominal este asociat bacteriemiei cu gram-negativi, tratamentul empiric pentru infecții intraabdominale necesită întotdeauna și acoperirea corepunzătoare împotriva microorganismelor gram-negative aerobe, facultative și anaerobe. Chiar dacă anaerobii nu cresc în culturi din probele recoltate, ei trebuie să fie vizați de regimul terapeutic. Tratamentul antibiotic empiric este același discutat anterior pentru peritonita secundară.

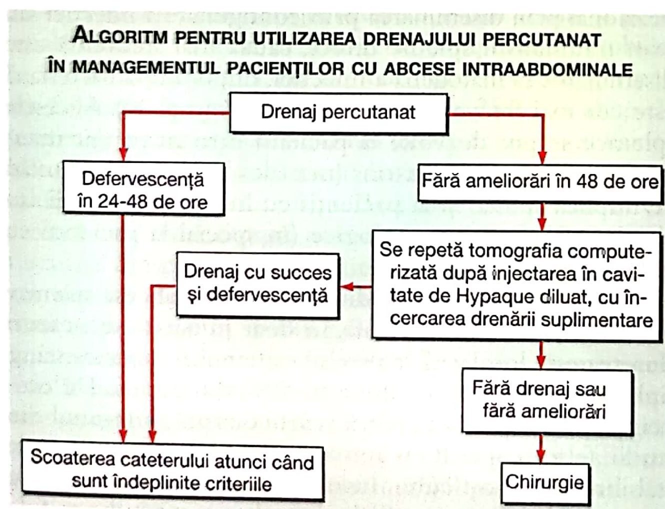


FIGURA 25-3
Algoritm pentru managementul pacienților cu abcese intraabdominale folosind drenajul percutanat. Tratamentul antibiotic trebuie administrat concomitent. [*Retipărit cu permisiunea B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections; Hepatitis, and Gastroeteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.30, adaptat din OD Rotstein, RL Simmons, în SL Gorbach et al (eds): Infectious Diseases. Philadelphia, Saunders, 1992, p. 668.*]

ABCESELE VISCERALE

Abcesele hepatice

Ficatul este organul cel mai predispus formării de abcese. Într-un studiu care a inclus 540 de abcese intraabdominale, 26% au fost viscerale. Abcesele hepatice au reprezentat 13% din numărul total de abcese și 48% din abcesele viscerale. Abcesele hepatice pot fi solitare sau multiple; ele pot fi urmarea diseminării hematogene a bacteriilor sau a diseminării prin contiguitate, de la focare infecțioase localizate în cavitatea peritoneală. În trecut, apendicita urmată de ruptură și de diseminarea consecutivă a infecției era cea mai frecventă cauză a unui abces hepatic. În prezent, cele mai frecvente sunt afecțiunile asociate ale tractului biliar. Pileflebita (tromboza supurativă a venei porte), care apare de obicei după o infecție a pelvisului, dar uneori după infecții cu alte sedii în cavitatea peritoneală, este o altă sursă comună de bacteriemie cu afectare hepatică.

Febra este cel mai frecvent simptom al abceselor hepatice. Unii pacienți, mai ales cei cu afecțiuni asociate ale tractului biliar, au manifestări localizate în cadranul superior drept, incluzând durere, rigiditate abdominală, durere la palpare și chiar și la decompresia bruscă (semnul Blumberg). Pot apărea, de asemenea, simptome nespecifice, precum frisoanele, anorexia, pierderea ponderală, greața și vărsăturile. Totuși, numai 50% din pacienții cu abcese hepatice prezintă hepatomegalie, durere în cadranul superior drept sau icter; astfel, jumătate din pacienți nu prezintă semne și simptome care să semnaleze o problemă hepatică. Febra de origine necunoscută poate fi singura manifestare a abceselor hepatice, mai ales la vârstnici. Evaluarea abdomenului în scop diagnostic, mai ales a cadranului superior drept, ar trebui să facă parte din protocolul impus de orice febră de etiologie necunoscută. Cel mai de încredere rezultat al testelor de laborator îl reprezintă creșterea concentrației fosfatazei alcaline serice, observată la 70% din pacienții cu abcese hepatice. Alte analize ale funcției hepatice pot oferi rezultate normale, dar 50% din pacienți au niveluri serice ridicate de bilirubină, iar 48% prezintă concentrații ridicate de aspartat aminotransferază. Alte rezultate de laborator includ leucocitoza la 77% din pacienți, anemia (de obicei normocromă, normocitară) la 50% din pacienți, și hipoalbuminemia la 33% din pacienți. Bacteriemia concomitentă este descoperită la o proporție de 1/3-1/2 dintre pacienți. Un abces hepatic poate fi sugerat uneori de o radiografie toracică, mai ales dacă se observă o înălțare a hemidiafragmei drepte. Alte date sugestive includ un infiltrat bazal drept și un revărsat pleural drept.

Studiile imagistice sunt cele mai relevante metode de diagnosticare în cazul abceselor hepatice. Aceste studii includ ecografia, CT-ul (**fig. 25-4**), leucocitele marcate cu indiu sau imagistica cu galiu și RMN-ul. O singură metodă imagistică poate fi insuficientă. Microorganismele recoltate din abcesele hepatice variază în funcție de sursa infecției. În infecțiile hepatice provenind din tractul biliar, sunt frecvent izolați bacili aerobi gram-negativi și enterococi. Dacă nu s-a intervenit chirurgical în antecedente, anaerobii nu sunt de obicei implicați în abcesele hepatice provenind din infecțiile biliare. Spre deosebire de acestea, în abcesele hepatice provenind din infecții pelviene și din alte surse intraperitoneale, este identificată în mod obișnuit

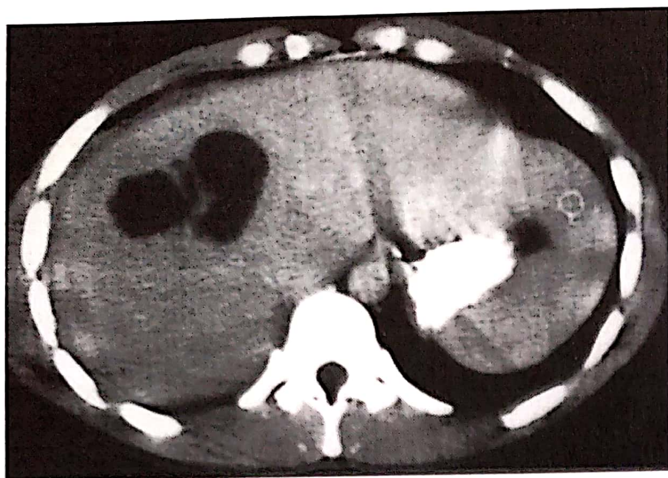


FIGURA 25-4
Abces hepatic multilocular pe imagine CT. Abcesele multiple sau multiloculare sunt mai frecvente decât abcesele solitare. [*Retipărit cu permisiunea B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections; Hepatitis, and Gastroeteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1.22.*]

o floră mixtă, incluzând specii atât aerobe, cât și anaerobe; *B. fragilis* este cel mai frecvent izolat. În caz de diseminare hematogenă a infecției, de obicei se întâlnește un singur microorganism; acesta poate fi din specia *S. aureus* sau un streptococ precum *S. milleri*. Rezultatele culturilor din probe obținute prin drenaj nu sunt relevante pentru a defini etiologia infecțiilor. Abcesele hepatice pot fi cauzate și de *Candida*; aceste abcese sunt de obicei urmarea fungemiei la pacienții ce primesc chimioterapie pentru cancer și apar adeseori după o perioadă de neutropenie, odată cu revenirea la normal a PMN-urilor. Abcesele hepatice cu amoebe nu sunt o problemă neobișnuită (cap. 118). Testele serologice pentru amoebe oferă rezultate pozitive în > 95% din cazuri; astfel, un rezultat negativ ajută la excluderea acestui diagnostic.

TRATAMENT Abcesele hepatice

(Fig. 25-3) Deși drenajul – fie percutanat (cu cateter tip pigtail menținut pe loc), fie chirurgical – reprezintă standardul terapeutic pentru abcesele intraabdominale, inclusiv pentru cele hepatice, se manifestă un interes în creștere în managementul exclusiv medical al abcesului hepatic piogen. Medicamentele folosite pentru tratamentul empiric sunt aceleași ca pentru sepsisul intraabdominal și pentru peritonita secundară. De obicei, hemoculturile și un aspirat în scop diagnostic din conținutul abcesului ar trebui realizate înainte de începerea tratamentului empiric, cu ajustarea antibioticelor în momentul în care rezultatele colorației Gram și ale culturilor devin disponibile. Cazurile tratate fără drenaj definitiv necesită de obicei o cură mai îndelungată de tratament antibiotic. Comparația între drenajul percutanat și cel prin chirurgie deschisă arată că media duratei de spitalizare este aproximativ dublă în primul caz față de al doilea, deși perioada necesară remiterii febrei și ratele de mortalitate sunt egale pentru cele două proceduri. Rata mortalității este apreciabilă, în ciuda tratamentului, la aproximativ 15% din pacienți. Există câțiva factori care anunță eșecul drenajului percutanat și care, astfel, pot recomanda intervenția chirurgicală primară. Aceștia includ prezența de abcese multiple, de dimensiuni apreciabile; abcese viscerale cu conținut ce tinde să obstrueze cateterul; afecțiuni asociate (de exemplu, afecțiuni ale tractului biliar) ce necesită intervenție chirurgicală; sau lipsa unui răspuns clinic în 4-7 zile la drenajul percutanat.

Tratamentul abceselor hepatice provocate de *Candida* implică adeseori administrarea inițială de amfotericină B sau de amfotericină lipozomală (cap. 110). În unele cazuri, poate fi folosit doar tratamentul cu fluconazol (6 mg/kg/zi) – de exemplu, la pacienții stabili din punct de vedere clinic, la care germenii izolați s-au dovedit sensibili la acest medicament.

Abcesele splenice

Abcesele splenice sunt mult mai rare decât abcesele hepatice. Incidența abceselor splenice a variat de la 0,14% la 0,7% în diferite studii necropsice. Manifestările clinice și microorganismele izolate diferă, de obicei, de cele din abcesele hepatice. Gradul de suspiciune clinică pentru abcesele splenice trebuie să fie ridicat, întrucât această afecțiune este frecvent fatală dacă nu este tratată. Chiar și în studiile cele mai recente, diagnosticul s-a stabilit, în 37% din cazuri, doar pe baza autopsiei. Deși abcesele splenice pot apărea ocazional prin diseminarea prin contiguitate a infecției sau prin traumatism splenic direct, cauza mai frecventă este diseminarea hematogenă a infecției. Endocardita bacteriană este cea mai frecventă infecție asociată (cap. 20). Abcesele splenice se pot dezvolta la pacienți care au primit tratament imunosupresor extins (mai ales la cei cu malignități ce implică splina) și la pacienții cu hemoglobinopatii sau cu alte afecțiuni hematologice (în special la pacienții cu siclemie).

Deși aproximativ 50% din pacienții cu abcese splenice prezintă durere abdominală, în doar jumătate din cazuri durerea este localizată la nivelul cadranului superior stâng. Splenomegalia este întâlnită în 50% din cazuri. De obicei, pacienții prezintă febră și leucocitoză; într-unul din studii, febra a apărut cu aproximativ 20 de zile înainte de stabilirea diagnosticului. Investigarea hemitoracelui stâng poate evidenția anomalii la auscultație, iar radiografiile toracice pot descoperi un infiltrat sau un revărsat pleural stâng. CT-ul abdominal este cel mai sensibil instrument de diagnostic. Ecografia poate fi utilă în acest scop, dar este mai puțin sensibilă. Metodele de imagistică specifice pentru ficat-splină sau metodele cu galiu pot fi, de asemenea, utile. Streptococii sunt cele mai frecvente bacterii izolate din abcesele splenice, urmați de *S. aureus* – probabil reflectând o asociere cu endocardita. A fost raportată o creștere a prevalenței izolatelor de aerobi gram-negativi; aceste microorganisme provin adeseori de la o infecție de

tract urinar, cu bacteriemie asociată sau de la o altă sursă abdominală. Speciile de *Salmonella* sunt identificate cu frecvență destul de mare, mai ales la pacienții cu hemoglobinopatii de tipul siclemiei. Speciile anaerobe reprezintă aproximativ 5% din microbii izolați în studiile cele mai ample, însă raportarea unui număr de „abcese sterile" poate indica faptul că nu s-au folosit tehnicile optime de izolare pentru anaerobi.

TRATAMENT **Abcesele splenice**

Din cauza mortalității ridicate prin abcese splenice, splenectomia cu antibioticoterapie adjuvantă a fost considerată tradițional tratamentul standard și rămâne cea mai bună abordare pentru abcesele complexe, multiloculare sau pentru abcesele multiple. Totuși, în unele studii, drenajul percutanat a dat rezultate bune în cazul abceselor unice, mici (< 3 cm) și acesta poate fi util și pentru pacienții cu risc chirurgical crescut. Pacienții care urmează să fie supuși splenectomiei trebuie să fie vaccinați împotriva microorganismelor încapsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*). Cel mai important factor determinant al succesului tratamentului pentru abcesul splenic este diagnosticul timpuriu.

Abcesele perirenale și renale

Abcesele perirenale și renale sunt afecțiuni rare. Într-un studiu realizat de Altemeier pe 540 de abcese intraabdominale, primele au fost responsabile pentru doar 0,02% din spitalizări, iar cele din urmă, pentru 0,2%. Înainte de introducerea antibioticelor, majoritatea abceselor renale și perirenale erau de origine hematogenă, complicând de obicei bacteriemia prelungită, iar cel mai frecvent izolat germen era *S. aureus*. Acum, prin comparație, > 75% din abcesele perirenale și renale provin dintr-o infecție a tractului urinar. Infecția urcă de la vezica urinară la rinichi, iar înaintea abcesului se dezvoltă pielonefrita. Bacteriile pot invada direct parenchimul renal, dinspre medulară spre corticală. Canalele vasculare din rinichi pot, de asemenea, facilita transportul germenilor. Zonele de abces dezvoltate în parenchimul renal se pot rupe în spațiul perirenal. Rinichii și glandele suprarenale sunt înconjurate de un strat de grăsime perirenală, care, la rândul ei, este înconjurată de fascia Gerota, care se extinde superior spre diafragmă și inferior spre grăsimea pelviană. Abcesele care se extind în spațiul perirenal pot ajunge prin fascia Gerota în mușchii psoas ori transvers abdominal, în cavitatea peritoneală anterioară, superior în spațiul subdiafragmatic sau inferior în pelvis. Dintre factorii de risc care au fost asociați cu dezvoltarea de abcese perirenale, cel mai important este nefrolitiaza cu obstrucția fluxului urinar. Dintre pacienții cu abcese perirenale, 20-60% au calculi renali. Printre factorii de risc au fost identificați anomaliile structurale ale tractului urinar, antecedentele de intervenții chirurgicale urologice, traumatismele și diabetul zaharat.

Germenii cel mai frecvent întâlniți în abcesele perirenale și renale sunt *E. coli*, specii de *Proteus* și de *Klebsiella*. *E. coli*, germenul aerob cel mai frecvent în flora colonică, pare a avea o capacitate virulentă proprie în tractul urinar, inclusiv factori ce promovează aderența la celulele uroteliale. Ureaza secretată de speciile de *Proteus* scindează ureea, creând astfel un mediu mai alcalin și mai ospitalier pentru proliferarea bacteriană. Speciile de *Proteus* sunt descoperite frecvent în asociere cu calculi mari de struvit, cauzați de precipitarea sulfatului amoniaco-magnezian într-un mediu alcalin. Acești calculi servesc ca loc de implantare a infecțiilor recurente de tract urinar. Deși de cele mai multe ori se izolează o singură specie bacteriană din abcesele perirenale și renale, pot fi identificate și specii multiple. În cazul în care în culturile din urină au fost identificate mai multe specii bacteriene, iar proba nu a fost contaminată cu floră periuretrală, diagnosticul diferențial ar trebui să ia în calcul și abcesul perirenal sau renal. Culturile din urină pot fi polimicrobiene și în caz de diverticul vezical.

Abcesele renale pot fi cauzate de infecția cu *Candida*. Acest fung poate ajunge la rinichi pe cale hematogenă. De asemenea, poate ajunge prin ascensiune de la vezica urinară, caz în care este caracteristică obstrucția ureterală cu dopuri mari de *Candida*.

Tabloul clinic al abceselor perinefretice și renale este destul de nespecific. Cel puțin 50% din pacienți sunt febrili. Durerea poate iradia la nivelul organelor genitale sau în picior, mai ales atunci când infecția este extinsă. Stabilirea diagnosticului abceselor perirenale, ca și al celor splenice, se face adeseori cu întârziere, iar rata mortalității, conform unor studii, este apreciabilă, deși mai mică decât în trecut. Diagnosticul de abces perirenal și renal trebuie luat foarte serios în considerare atunci când un pacient se prezintă cu semne și simptome de pielonefrită și rămâne febril după 4-5 zile de tratament. Mai mult, suspiciunea pentru aceste diagnostice crește în prezența unei flore polimicrobiene pe urocultură, a unei litiaze urinare cunoscute sau a febrei și piuriei concomitente cu o urocultură sterilă.

Ecografia renală și CT-ul abdominal sunt cele mai utile metode de diagnostic. În prezența unui diagnostic de abces renal sau perirenal, ar trebui exclusă nefrolitiaza, mai ales când pH-ul urinar ridicat sugerează prezența unui microorganism care scindează ureea.

TRATAMENT **Abcesele perirenale și renale**

Tratamentul abceselor perirenale și renale, la fel ca al altor abcese intraabdominale, include drenajul puroiului și tratamentul antibiotic specific germenului izolat. Pentru abcesele perirenale, drenajul percutanat este de obicei util.

Abcesele de mușchi psoas

O altă localizare a abceselor o reprezintă mușchiul psoas. Abcesele de la acest nivel pot fi rezultatul unei diseminări hematogene, prin contiguitate de la un proces intraabdominal sau pelvian sau de la o structură osoasă din vecinătate (de exemplu, corpul vertebral). Osteomielita asociată, ca urmare a diseminării de la os la mușchi sau de la mușchi la os este frecventă în abcesele osoase. Când morbul Pott era frecvent, *Mycobacterium tuberculosis* era o cauză frecventă de

abcese osoase. În prezent, în SUA se izolează de obicei din abcesele osoase fie *S. aureus*, fie un complex de microorganisme enterice, inclusiv bacili aerobi și anaerobi gram-negativi. Izolatul este cel mai probabil *S. aureus* atunci când abcesul de psoas provine dintr-o diseminare hematogenă sau prin contiguitate, de la un focar de osteomielită; o floră mixtă enterică este cea mai probabilă etiologie atunci când abcesul are sursă intraabdominală sau pelviană. Pacienții cu abcese de psoas se prezintă adeseori la medic cu febră, durere în abdomenul inferior sau în zona lombară, ori cu durere care iradiază în șold sau în genunchi. Investigația prin tomografie computerizată este cea mai utilă tehnică de diagnostic.

TRATAMENT **Abcesele de psoas**

Tratamentul include drenaj chirurgical și administrarea unui regim antibiotic specific microorganismelor infectante.

MULȚUMIRI

Mulțumiri dr. Dori F. Zaleznik pentru contribuțiile substanțiale aduse acestui capitol în edițiile anterioare ale Harrison's Principles of Internal Medicine.



CAPITOLUL 26
BOLI DIAREICE INFECȚIOASE ACUTE ȘI TOXIINFECȚII ALIMENTARE

Regina C. LaRocque ■ Edward T. Ryan ■ Stephen B. Calderwood



Cu variații de la un disconfort minim până la boală devastatoare însoțită de deshidratare, boala diareică acută este una dintre principalele cauze de îmbolnăvire la nivel mondial, cu un număr estimat de 4,6 miliarde de episoade în lume în fiecare an. Boala diareică este pe locul al doilea, după infecțiile respiratorii, în clasamentul celor mai frecvente cauze infecțioase de deces pe plan mondial. La copiii cu vârste < 5 ani, boala diareică este o cauză deosebit de importantă de mortalitate. Anual, aproximativ două milioane de copii din această grupă de vârstă mor din cauza bolii diareice; majoritatea acestor copii trăiesc în sărăcie, în regiuni cu resurse limitate. Agravând malnutriția și reducând astfel suplimentar rezistența organismului față de alți agenți infecțioși, boala diareică este astfel un factor indirect și o povară mult mai mare în ceea ce privește îmbolnăvirile.

Marea varietate de manifestări clinice ale bolii gastrointestinale acute se asociază marii varietăți de agenți infecțioși implicați, incluzând virusuri, bacterii și paraziți **(tabelul 26-1)**. Acest capitol discută factorii care permit patogenilor gastrointestinali să producă boala, trece în revistă mecanismele de apărare ale gazdei și creionează o abordare privind evaluarea și tratamentul pacienților care se prezintă cu diaree acută. Microorgansimele individuale care provoacă boli gastrointestinale sunt discutate în detaliu în alte capitole.

MECANISME PATOGENE

Patogenii enterici au dezvoltat multiple tactici pentru a depăși mecanismele de apărare ale gazdei. Cunoașterea factorilor ce conferă virulența acestor microorganisme este importantă în diagnosticarea și tratamentul bolii.

Dimensiunea inoculului

Numărul de microorganisme ce trebuie ingerate pentru a provoca boala variază considerabil de la o specie la alta. Pentru *Shigella, E. coli* enterohemoragică, *Giardia lamblia* sau *Entamoeba*, sunt suficiente 10–100 de bacterii sau de chisturi pentru a produce infecția, în vreme ce pentru *Vibrio cholerae* este nevoie de ingerarea a 10^5–10^8 germeni. Doza infectantă de *Salmonella* variază mult, în funcție de specie, de gazdă și de alimentul care conține germenul. Abilitatea microorganismelor de a depăși mecanismele de apărare ale gazdei are implicații importante pentru transmiterea bolii; *Shigella, E. coli*

TABELUL 26-1

PATOGENI GASTROINTESTINALI CE PROVOACĂ DIAREE ACUTĂ

MECANISM	LOCALIZARE	BOALĂ	EXAMENUL MATERIILOR FECALE	EXEMPLE DE PATOGENI IMPLICAȚI
Neinflamator (enterotoxine)	Intestinul subțire proximal	Diaree apoasă	Fără leucocite în fecale; creștere ușoară sau absentă a lactoferinei fecale	*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigen (TL și/sau TS), *E. coli* enteroagregant, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, rotavirusurile, norovirusurile, adenovirusurile enterice, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., microsporidii
Inflamator (invaziv sau prin citotoxine)	Colonul sau intestinul subțire distal	Dizenterie sau diaree inflamatoare	Leucocite polimorfonucleare fecale; creștere substanțială a lactoferinei fecale	*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli* enterohemoragic, *E. coli* enteroinvaziv, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *A. hydrophila*, *P. shigelloides*, *Entamoeba histolytica*, *Klebsiella oxytoca*
Prin penetrare	Intestinul subțire distal	Febră enterică	Monocite fecale	*Salmonella typhi*, *Y. enterocolitica*

Abrevieri: TL, enterotoxină termolabilă, TS, enterotoxină termostabilă.
Sursă: după TS Steiner, RL Guerrant: Principles and syndromes of enteric infection, în *Mandell, Douglas și Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed a 7-a, GL Mandell et al (eds), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351.

enterohemoragic, *Entamoeba* și *Giardia* se pot răspândi prin contact direct de la o persoană la alta, în vreme ce uneori poate fi nevoie ca *Salmonella* să crească în aliment pentru câteva ore înainte să ajungă la doza infecțioasă.

Aderența

Numeroși germeni trebuie să adere la mucoasa gastrointestinală ca pas inițial în generarea procesului patogenic; astfel, microorganismele care pot concura cu flora intestinală normală și pot coloniza mucoasa au un avantaj important în producerea bolii. Proteine specifice de suprafață implicate în atașarea bacteriei la celulele intestinale sunt factori de virulență importanți. De exemplu, *V. cholerae* aderă la marginea în perie a enterocitelor din intestinul subțire prin adezine specifice de suprafață, incluzând aici pilii co-reglați de toxine și alți factori accesori de colonizare. *E. coli* enterotoxigenă, care cauzează o diaree apoasă, produce o proteină de aderență numită *factor antigenic de colonizare*, necesar microorganismului pentru a coloniza porțiunea inițială a intestinului subțire înainte de a produce o enterotoxină. *E. coli* enteropatogenă, agentul diareei la copiii mici, și *E. coli* enterohemoragică, ce provoacă o colită hemoragică și un sindrom hemolitic-uremic, produc factori de virulență ce permit acestor microorganisme să se atașeze pe marginea în perie a epiteliului intestinal și să o distrugă.

Producerea de toxine

Producerea uneia sau mai multor exotoxine este importantă în patogenia a numeroase microorganisme enterice. Astfel de toxine includ *enterotoxinele*, ce provoacă diareea apoasă acționând direct la nivel intestinal, *citotoxinele*, ce provoacă distrugerea celulelor mucoasei și o diaree inflamatoare asociată, *neurotoxinele*, ce acționează direct la nivelul sistemului nervos central sau periferic.

Prototipul de enterotoxină este toxina holerică, o proteină heterodimerică formată dintr-o subunitate A și din cinci subunități B. Subunitatea A conține activitatea enzimatică a toxinei, în vreme ce pentamerul subunității B leagă holotoxina la receptorul de pe suprafața enterocitului, gangliozidul G_{M1}. După legarea holotoxinei, un fragment al subunității A este translocat prin membrana celulei eucariote în citoplasmă, unde catalizează ADP-ribozilarea unei proteine fixatoare de GTP și duce la activarea persistentă a adenilat ciclazei. Rezultatul final este o creștere a AMP ciclic în mucoasa intestinală, ceea ce duce la creșterea secreției Cl^- și la scăderea absorbției Na^+, cu pierderi de lichid și la apariția diareei.

Tulpinile enterotoxigene de *E. coli* pot produce o proteină numită enterotoxină termolabilă (TL) care este similară toxinei holerice și provoacă o diaree secretorie prin același mecanism. Uneori, tulpinile enterotoxigene de *E. coli* pot

produce enterotoxină termostabilă (TS), una dintre formele acesteia cauzând diaree prin activarea guanilat ciclazei și prin creșterea GMP ciclic intracelular. Unele tulpini enterotoxigene de *E. coli* produc atât TL, cât și TS.

Spre deosebire de acestea, citotoxinele bacteriene distrug celulele mucoasei intestinale și produc sindrom dizenteric, cu scaune sanguinolente ce conțin celule inflamatoare. Patogenii enterici ce produc aceste citotoxine includ *Shigella dysenteriae* de tip 1, *Vibrio parahaemolyticus* și *Clostridium difficile*. *S. dysenteriae* de tip 1 și tulpinile *E. coli* producătoare de toxine produc citotoxine puternice și au fost asociate cu epidemii de colită hemoragică și cu sindrom hemolitic-uremic.

Neurotoxinele sunt de obicei produse de bacterii în afara gazdei și care, astfel, produc simptome la puțin timp după ingerare. Sunt incluse aici toxinele stafilococice și cele ale *Bacillus cereus*, ce acționează asupra sistemului nervos central, producând vărsături.

Invazivitatea

Dizenteria poate rezulta nu doar în urma producerii de citotoxine, dar și din invazia bacteriană și distrugerea celulelor mucoasei intestinale. Infecțiile cu *Shigella* și *E. coli* enteroinvazivă se caracterizează prin faptul că microorganismele invadează celulelor epiteliului mucosal, se multiplică intraepitelial și diseminează ulterior la celulele învecinate. *Salmonella* produce diaree inflamatoare prin invadarea mucoasei intestinului subțire, dar, în general, nu este asociată cu distrugerea enterocitelor sau cu un sindrom dizenteric complet. *Salmonella typhi* și *Yersinia enterocolitica* pot penetra mucoasa intestinală intactă, se multiplică intracelular în plăcile Peyer și în ganglionii limfatici mezenterici, apoi diseminează prin fluxul sanguin cu producere de febră enterală, un sindrom caracterizat prin febră, cefalee, bradicardie relativă, durere abdominală, splenomegalie și leucopenie.

MECANISMELE DE APĂRARE ALE GAZDEI

Ținând cont de numărul imens de germeni ingerați cu fiecare masă, organismul-gazdă normal trebuie să combată un influx constant de agenți potențial patogeni pentru sistemul digestiv. Studiile asupra infecțiilor la pacienți cu mecanisme de apărare alterate au dus la o mai bună înțelegere a modurilor variate în care gazda indemnă se poate proteja de boli.

Flora normală

Numeroasele bacterii care se găsesc în mod normal în intestin funcționează ca un mecanism de apărare important prin prevenirea colonizării cu posibili patogeni enterici. Persoanele care au mai puține bacterii intestinale, precum sugarii care nu și-au dezvoltat încă o colonizare enterică normală sau pacienții care primesc antibiotice, prezintă un risc semnificativ mai mare de a dezvolta infecții cu patogeni enterici. Compoziția florei intestinale este la fel de importantă ca numărul de microorganisme prezente. Peste 99% din flora colonică normală este formată din bacterii anaerobe, iar pH-ul acid și acizii grași volatili produși de aceste microorganisme par a fi elemente esențiale în rezistența la colonizare.

Acidul gastric

pH-ul acid al sucului gastric este o barieră importantă în calea patogenilor enterici, iar la pacienții care au trecut prin chirurgie gastrică sau care sunt aclorhidrici din alt motiv s-a raportat o frecvență crescută a infecțiilor cu *Salmonella*, *G. lamblia* și cu o varietate de helminți. Neutralizarea acidului gastric prin administrarea de antiacide, de inhibitori de pompă de protoni sau de blocanți de receptor H^2 – o practică obișnuită în rândul pacienților spitalizați – crește riscul colonizării enterice. În plus, unele microorganisme pot supraviețui acidității extreme a mediului gastric; rotavirusul, de exemplu, este foarte stabil în mediu acid.

Motilitatea intestinală

Peristaltismul normal reprezintă mecanismul fiziologic de clearance al bacteriilor din intestinul subțire proximal. Atunci când motilitatea intestinală este afectată (de exemplu, de tratamentul cu opioide sau cu alte medicamente antimotilitate, de anomaliile anatomice sau de stările de hipomotilitate), crește frecvența supradezvoltării bacteriene și a infecțiilor la nivelul intestinului subțire cu patogeni enterici. Unii pacienți care primesc hidroclorid difenoxilat și atropină (Lomotil) pentru infecția cu *Shigella* prezintă febră prelungită și elimină microorganisme pe o perioadă îndelungată, în timp ce pacienții tratați cu opiacee pentru gastroenteritele ușoare cu *Salmonella* prezintă o frecvență mai mare a bacteriemiei decât cei netratați cu opiacee.

Imunitatea

Atât răspunul imun celular, cât și producerea de anticorpi joacă un rol important în protejarea de infecții enterice. Imunitatea umorală la patogeni enterici constă în IgG și IgM sistemici, precum și în IgA secretor. Sistemul imunitar de la nivelul mucoasei intestinale poate fi prima linie de apărare în calea multor patogeni gastrointestinali. Legarea antigenelor bacteriene de suprafața luminală a celulelor M în intestinul subțire distal și prezentarea antigenelor către țesutul limfoid subepitelial duce la proliferarea limfocitelor sensibilizate. Aceste limfocite circulă la nivelul tuturor țesuturilor mucoase ale organismului sub formă de plasmocite secretoare de IgA.

Factori genetici

Variațiile genetice ale gazdei influențează susceptibilitatea la boli diareice. Persoanele cu grupa 0 prezintă susceptibilitate mai mare la boli produse de *V. cholerae*, *Shigella*, *E. coli* O157 și norovirus. Polimorfismele genetice responsabile de producerea de mediatori inflamatori au fost asociate cu infecția cu *E. coli* enteroagregativă, *E. coli* producătoare de enterotoxină, *Salmonella*, *C. difficile* și *V. cholerae*.

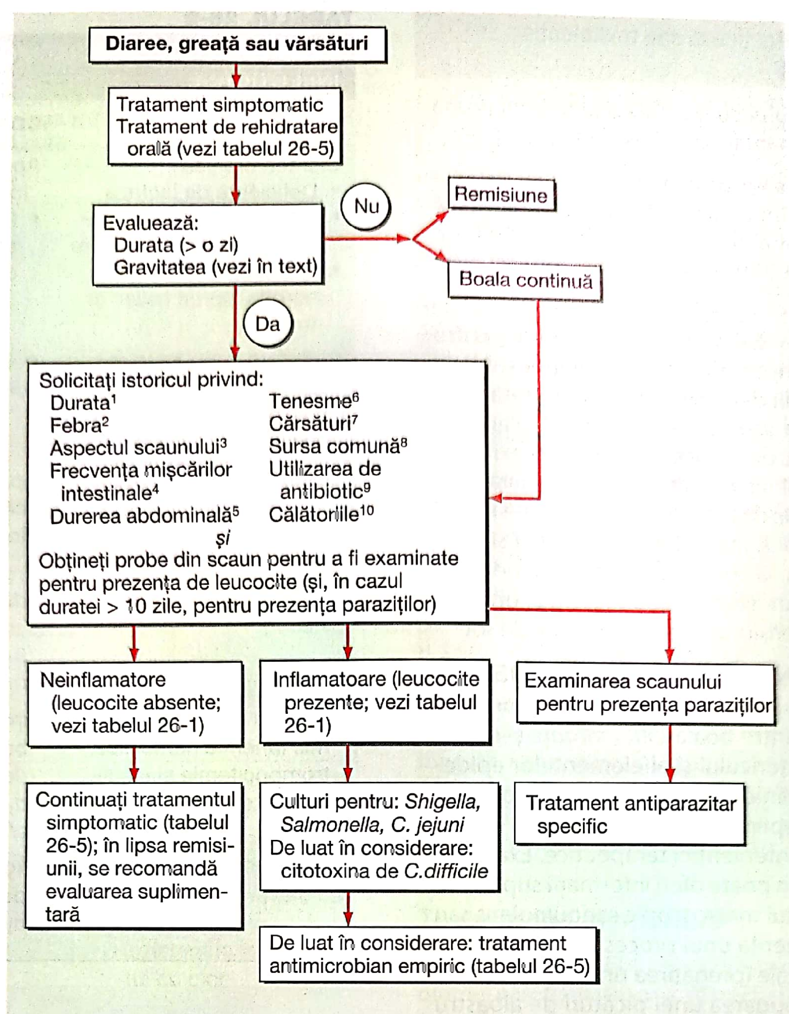


FIGURA 26-1

Algoritm clinic pentru abordarea pacienților cu diaree infecțioasă dobândită în comunitate sau cu toxiinfecție alimentară. Elemente-cheie: **1.** Diareea cu durată ≥ 2 săptămâni este în general definită ca fiind cronică; în astfel de cazuri, multe dintre cauzele diareei acute sunt mult mai puțin probabile și un nou spectru de cauze trebuie luat în considerare. **2.** Febra implică de obicei o boală invazivă, deși febra și diareea pot fi și rezultatul unei infecții din afara tractului gastrointestinal, precum malaria. **3.** Scaunele care conțin sânge sau mucus indică prezența unor ulcerații la nivelul intestinului gros. Scaunele sanguinolente fără leucocite trebuie să alerteze personalul laboratorului privind posibilitatea unei infecții cu *Escherichia coli* enterohemoragică producătoare de toxină Shiga. Scaunele voluminoase de culoare albă sugerează un proces localizat la nivelul intestinului subțire, ce provoacă malabsorbție. Scaunele profuze, ca apa de orez, sugerează prezența holerei sau a altui proces toxic similar. **4.** Scaunele frecvente în decursul unei perioade de timp pot oferi primul semnal de alarmă privind instalarea deshidratării. **5.** Durerea abdominală poate avea cea mai mare intensitate în procesele inflamatoare cauzate de *Shigella*, *Campylobacter* și de toxinele necrotizante. Durerea la nivelul musculaturii abdominale, provocată de pierderile de electroliți, pot apărea în cazurile grave de holeră. Meteorismul abdominal este comun în giardioză. Un sindrom similar apendicitei ar trebui să impună realizarea de culturi îmbogățite la rece pentru *Yersinia enterocolitica*. **6.** Tenesmele (spasmele rectale dureroase însoțite de imperiozitatea puternică de a defeca, dar cu scaune în cantitate mică) pot fi un element sugestiv pentru proctită, precum și pentru shigelloză și amoebiază. **7.** Prezența vărsăturilor implică o infecție acută (de exemplu, o boală mediată de toxine sau o toxiinfecție alimentară), dar poate însoți și o varietate de alte boli sistemice (de exemplu, malaria) și obstrucția intestinală. **8.** Pentru a identifica o sursă comună de îmbolnăvire, este eficientă chestionarea pacientului în legătură cu existența printre cunoscuți a unei persoane bolnave decât realizarea unei liste cu alimentele consumate recent de acesta. Dacă pare probabilă existența unei surse comune, pot fi investigate alimentele specifice. Vezi textul pentru o discuție privind toxiinfecțiile alimentare. **9.** Administrarea unui tratament antibiotic în prezent sau recent sugerează o diaree cu *Clostridium difficile* (cap. 47). Opriți tratamentul cu antibiotice dacă acest lucru este posibil și luați în considerare analizele pentru toxinele *C. difficile*. Utilizarea antibioticelor poate crește riscul de alte infecții, precum salmonelloza. **10.** Vezi textul (și cap. 5) pentru o discuție privind diareea călătorului. [După TS Steiner, RL Guerrant: Principles and syndromes of enteric infection, în *Mandell, Douglas și Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed a 7-a, GL Mandell et al (eds), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351*; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327; 1991; cu permisiune.*]

ABORDAREA PACIENTULUI Diaria infecţioasă sau toxiinfecţia alimentară

Abordarea pacientului cu posibilă diaree infecţioasă sau cu toxiinfecţie alimentară este ilustrată în **fig. 26-1**.

ANAMNEZA Răspunsurile la întrebări cu valoare diagnostică mare pot îngusta rapid gama de potenţiale cauze ale diareei şi pot ajuta la stabilirea necesităţii tratamentului. Elemente importante ale anamnezei sunt detaliate în fig. 26-1.

EXAMEN FIZIC Examinarea pacienţilor pentru semne de deshidratare furnizează informaţii esenţiale privind severitatea bolii diareice şi nevoia de tratament imediat. Deshidratarea uşoară este indicată de senzaţia de sete, de gura uscată, de reducerea sudoraţiei axilare şi a volumului de urină eliminată, precum şi de uşoara pierdere ponderală. Semnele de deshidratare moderată includ hipotensiunea ortostatică, mărirea pliului cutanat şi ochii înfundaţi în orbite (sau, la copii, adâncirea fontanelelor). Semnele de deshidratare severă includ letargia, obnubilarea, pulsul slab, hipotensiunea şi semnele clare de şoc.

ABORDAREA ÎN SCOP DIAGNOSTIC După ce este evaluată severitatea bolii, clinicianul trebuie să facă distincţia între boala *inflamatoare* şi *neinflamatoare*. Cu ajutorul istoricului şi al elementelor epidemiologice ale cazului, clinicianul poate evalua apoi rapid nevoia de a face paşi suplimentari pentru a defini etiologia specifică în scopul intervenţiei terapeutice. Examinarea unei probe din scaun poate oferi informaţii suplimentare anamnezei. Aspectul macroscopic sanguinolent sau mucoid sugerează prezenţa unui proces inflamator. Testul pentru leucocite fecale (pregătirea unui frotiu subţire din scaun pe lamă, adăugarea unei picături de albastru de metilen şi examinarea picăturii la microscop) poate sugera o boală inflamatoare la pacienţii cu diaree, deşi valoarea predictivă a testului este încă în dezbatere. Un test pentru lactoferina fecală, marker pentru leucocitele fecale, este mai sensibil şi este disponibil sub formă de aglutinare latex şi de test ELISA. Cauzele diareei acute infecţioase, clasificate în inflamatoare şi neinflamatoare, sunt enumerate în tabelul 26-1.

COMPLICAŢIILE POSTDIAREICE Complicaţiile cronice pot urma după rezolvarea episodului diareic acut. Clinicianul ar trebui să solicite informaţii despre antecedentele de boli diareice dacă pacientul îndeplineşte condiţiile din **tabelul 26-2**.

EPIDEMIOLOGIE



Istoricul călătoriilor

Dintre cele câteva milioane de oameni care călătoresc anual din ţările industrializate din zone temperate în regiuni tropicale din Asia, Africa şi America Centrală şi de Sud, 20-50% trec printr-un episod brusc instalat cu crampe abdominale, anorexie şi diaree apoasă; astfel că *diareea călătorului* este cea mai frecventă boală infecţioasă asociată călătoriilor (cap. 5). Debutul survine de obicei în trei zile şi până la două săptămâni după ce călătorul ajunge în zona cu resurse limitate; majoritatea cazurilor încep să se manifeste în primele 3-5 zile. Boala este, în general, autolimitată, cu durată de 1-5 zile. Frecvenţa crescută a diareei în rândul călătorilor către regiuni subdezvoltate este asociată ingestiei de alimente sau de apă contaminate.

Microorganismele ce provoacă diareea călătorului variază considerabil în funcţie de zonă **(tabelul 26-3)**, după cum variază şi modelul de rezistenţă antimicrobiană. În toate zonele, tulpinile de *E. coli* enterotoxigene şi enteroagregante sunt cele mai frecvent izolate de la persoanele cu sindrom clasic de diaree secretorie a călătorului. Infecţia cu *Campylobacter* este caracteristică zonelor din Asia.

Localizare

Centrele de îngrijire de zi înregistrează rate deosebit de mari de infecţii enterice. Rotavirusul este cel mai frecvent în rândul copiilor cu vârste < 2 ani, cu rate de atac de 75-100% printre cei expuşi. *G. lamblia* este mai comună la copiii mai mari, cu rate de atac puţin mai mici. Alte microorganisme comune, adeseori răspândite pe cale fecal-orală, sunt *Shigella*, *C. jejuni* şi *Cryptosporidium*. Un element caracteristic pentru infecţia la copiii care merg la centrele de îngrijire de zi este procentul mare de cazuri secundare în rândul membrilor familiei.

TABELUL 26-2

COMPLICAŢIILE POSTDIAREICE ALE BOLII DIAREICE INFECŢIOASE

COMPLICAŢII	COMENTARII
Diareea cronică • Deficienţă de lactază • Suprapopulare bacteriană a intestinului subţire • Sindroame de malabsorbţie (sprue celiac şi tropical)	Apare la aprox. 1% din călătorii cu diaree acută • Protozoarele sunt responsabile de aprox. 1/3 din cazuri
Simptome nou instalate sau exacerbarea unei boli inflamatoare intestinale	Poate fi precipitată de diareea călătorului
Sindrom de colon iritabil	Apare la aprox. 10% din călătorii cu diareea călătorului
Artrită reactivă (cunoscută anterior ca sindrom Reiter)	Probabilitate mare mai ales după infecţia cu microorganisme invazive (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*)
Sindrom hemolitic-uremic (anemie hemolitică, trombocitemie şi insuficienţă renală)	Urmează unei infecţii cu bacterii producătoare de toxină Shiga (*Shigella dysenteriae* tip 1 şi *Escherichia coli* enterohemoragică)
Sindrom Guillain-Barré	Probabilitate mare mai ales după o infecţie cu *Campylobacter*

TABELUL 26-3

CAUZELE DIAREEI CĂLĂTORULUI

AGENT ETIOLOGIC	PROCENTAJ APROXIMATIV DE CAZURI	COMENTARII
Bacterii	**50–75**	
Escherichia coli enterotoxigenă	10–45	Cel mai important agent etiologic
E. coli enteroagregantă	5–35	Patogen enteric emergent cu distribuție la nivel mondial
Campylobacter jejuni	5–25	Mai frecvent în Asia
Shigella	0–15	Cauză majoră a dizenteriei
Salmonella	0–15	
Altele	0–5	Inclusiv *Aeromonas*, *Plesiomonas* și *Vibrio cholerae*
Virusuri	**0–20**	
Norovirus	0–10	Asociat cu călătoriile tip croazieră
Rotavirus	0–5	Frecvent mai ales la copii
Paraziți	**0–10**	
Giardia lamblia	0–5	În cazul consumului de apă de la izvoarele de apă dulce, în călătoriile pe munte; contaminează resursele de apă din Rusia
Cryptosporidium	0–5	Rezistent la tratamentul cu clor
Entamoeba histolytica	<1	
Cyclospora	<1	
Alte situații	**0–10**	
Toxiinfecție alimentară acută[a]	0–5	
Nu s-a identificat agentul patogen	10–50	

[a] Pentru agenții etiologici, vezi tabelul 26-4.
Sursa: după DR Hill și colab: Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

În mod similar, spitalele sunt locuri care concentrează infecțiile enterale. Diareea este una dintre cele mai frecvente manifestări ale infecțiilor nosocomiale. *C. difficile* este cauza predominantă a diareei nosocomiale în rândul adulților în SUA. *Klebsiella oxytoca* a fost identificată ca fiind o cauză de colită hemoragică asociată utilizării de antibiotice. *E. coli* enteropatogenă a fost asociată cu epidemii de diaree în creșe. O treime din pacienții din instituțiile pentru îngrijirea bolnavilor cronici dezvoltă anual o boală diareică de gravitate semnificativă; mai mult de jumătate din aceste cazuri sunt provocate de *C. difficile* producător de citotoxine. Terapia antimicrobiană poate predispune la colită pseudomembranoasă prin alterarea florei colonice normale și permiterea multiplicării *C. difficile* (cap. 47).

Vârsta

La nivel mondial, majoritatea cazurilor de morbiditate și mortalitate prin patogeni enterici afectează copiii < 5 ani. Sugarii hrăniți la sân sunt protejați de alimentele și apa contaminate și dezvoltă o oarecare protecție prin anticorpii materni, dar riscul lor de infecție crește dramatic atunci când încep să consume alimente solide. Expunerea la rotavirus este universală, cu majoritatea copiilor trecând prin prima infecție în primul sau al doilea an de viață. Copiii mai mari și adulții sunt mai frecvent infectați cu norovirusuri. Alte microorganisme care afectează mai frecvent copiii decât adulții includ *E. coli* enterotoxigenă, enteropatogenă și enterohemoragică, *Shigella*; *C. jejuni*; și *G. lamblia*.

Statusul imunitar al gazdei

Gazdele imunocompromise au un risc crescut de diaree infecțioasă acută și cronică. Mai ales persoanele cu defecte ale imunității mediate celular (inclusiv cele cu SIDA) sunt la risc înalt de enteropatii invazive, ce pot include salmoneloza, listerioza și criptosporidioza. Persoanele cu hipogamaglobulinemie au risc în special pentru colita cu *C. difficile* și pentru giardiază. Pacienții cu cancer au o probabilitate mai mare să dezvolte o infecție cu *C. difficile*, ca rezultat al chimioterapiei sau al spitalizărilor frecvente. Diareea infecțioasă poate pune viața în pericol în cazul gazdelor imunocompromise, cu complicații ce includ bacteriemia și diseminarea metastatică a infecției. Mai mult, deshidratarea poate compromite funcția renală și poate crește toxicitatea medicamentelor imunosupresoare.

Toxiinfecția alimentară

Dacă istoricul bolii și examinarea scaunului indică o etiologie neinflamatoare a diareei și dacă există dovezi pentru existența unei surse comune a îmbolnăvirilor, întrebări privind tipul alimentelor consumate și momentul instalării diareei după masă pot oferi indicii privind etiologia. Cauzele potențiale ale toxiinfecțiilor alimentare sunt indicate în **tabelul 26-4**.

Infecția bacteriană cauzată de o enterotoxină elaborată în afara organismului gazdei, de exemplu boala cauzată de *Staphylococcus aureus* sau de *B. cereus*, are cea mai scurtă perioadă de incubație (1-6 ore) și durează de obicei < 12 ore. Majoritatea cazurilor de toxiinfecție alimentară stafilococică sunt urmarea contaminării de la purtători umani infectați. Stafilococii se pot multiplica la temperaturi variate; astfel, dacă alimentele sunt lăsate să se răcească încet și rămân la temperatura camerei după ce sunt gătite, germenii vor avea ocazia să formeze enterotoxine. Îmbolnăvirile ce urmează picnicurilor la care s-au consumat salate de cartofi, maioneză și produse de patiserie cu cremă oferă un exemplu clasic de toxiinfecție alimentară stafilococică. Diareea, greața, vărsăturile și durerile abdominale sunt obișnuite, în timp ce febra este mai rară.

B. cereus poate produce fie un sindrom cu perioadă scurtă de incubație – forma emetică, mediată de o enterotoxină de tip stafilococic – fie unul cu perioadă mai lungă de incubație (8-16 ore) – forma diareică; aceasta din urmă este provocată de o enterotoxină similară enterotoxinei termolabile produse de *E. coli* și se manifestă prin diaree și crampe abdominale, dar nu și prin vărsături. Forma emetică a toxiinfecției cu *B. cereus* este asociată cu consumul de orez prăjit și

TABELUL 26-4

TOXIINFECȚII ALIMENTARE DE CAUZĂ BACTERIANĂ

PERIOADĂ DE INCUBAȚIE, GERMEN	SIMPTOME	SURSE ALIMENTARE FRECVENTE
1–6 ore		
Staphylococcus aureus	Greață, vărsături, diaree	Șuncă, carne de pasăre, salată de cartofi sau cu ou, maioneză, produse cu frișcă
Bacillus cereus	Greață, vărsături, diaree	Orez prăjit
8–16 ore		
Clostridium perfringens	Crampe abdominale, diaree (vărsăturile sunt rare)	Carne de vită, de pasăre, leguminoase, sosuri
B. cereus	Crampe abdominale, diaree (vărsăturile sunt rare)	Carne, legume, fasole uscată, cereale
>16 ore		
Vibrio cholerae	Diaree apoasă	Fructe de mare, apă
Escherichia coli enterotoxigenă	Diaree apoasă	Salată, brânză, carne, apă
E. coli enterohemoragică	Diaree sanguinolentă	Carne tocată de vită, preparate la grătar din vită, mezeluri, lapte nepasteurizat, legume crude, suc de mere
Salmonella spp.	Diaree inflamatoare	Carne de vită, de pasăre, ouă, produse lactate
Campylobacter jejuni	Diaree inflamatoare	Carne de pasăre, lapte nepasteurizat
Shigella spp.	Dizenterie	Salată de cartofi sau de ou, salată verde, legume crude
Vibrio parahemolyticus	Dizenterie	Moluște, crustacee

contaminat; microorganismul este frecvent în orezul negătit, iar sporii săi termorezistenți supreviețuiesc fierberii. Dacă orezul gătit nu este ținut la frigider, sporii pot germina și pot produce toxina. Încălzirea orezului înainte de servire poate să nu distrugă toxina preformată, termostabilă.

Toxiinfecția alimentară produsă de *Clostridium perfringens* are și ea o perioadă de incubație ceva mai lungă (8-14 ore) și este rezultatul supraviețuirii sporilor termorezistenți în carnea sau legumele gătite insuficient. După ingerare, toxina este produsă în tubul digestiv, provocând crampe abdominale moderate și diaree; vărsăturile sunt rare, la fel și febra. Boala este autolimitată, rareori având o durată de > 24 de ore.

Nu toate toxiinfecțiile alimentare au cauză bacteriană. Agenții nebacterieni ai toxiinfecțiilor alimentare cu perioadă scurtă de incubație includ capsaicina, care se găsește în ardeiul roșu, și numeroase toxine din pește și din fructele de mare (cap. 131).

ANALIZE DE LABORATOR

Multe cazuri de diaree neinflamatoare sunt autolimitate sau pot fi tratate empiric, iar în aceste situații, stabilirea etiologiei nu este obligatorie. *E. coli* potențial patogen nu poate fi diferențiat de flora fecală normală prin culturi de rutină, iar testele pentru detectarea enterotoxinelor sunt indisponibile în majoritatea laboratoarelor clinice. În situațiile în care se suspicionează holera, trebuie realizate culturi din scaun pe medii selective, precum tiosulfat-citrat-sucroză-săruri biliare (TCSB) sau telurit-taurocolat-gelatină (TTG) agar. Un test de aglutinare latex a permis depistarea practică și rapidă a rotavirusului în scaun pentru multe laboratoare, în timp ce reacția de polimerizare în lanț pentru identificarea revers-transcriptazei și testele imunoenzimatice specifice pentru antigen au fost dezvoltate pentru depistarea norovirusului. Probele din scaun trebuie să fie examinate prin teste rapide de imunofluorescență sau prin (mai puțin sensibila) microscopie standard, pentru chisturile de *Giardia* sau pentru *Cryptosporidium*, dacă suspiciunea pentru aceste microorganisme este mare.

Toți pacienții cu febră și cu dovezi de boală inflamatoare dobândită în afara spitalului trebuie să fie investigați prin culturi din scaun pentru *Salmonella, Shigella* și *Campylobacter. Salmonella* și *Shigella* pot fi selectate pe mediu de agar MacConkey sub formă de colonii care nu fermentează lactoza (incolore) sau pot fi crescute pe agar *Salmonella-Shigella* sau în mediu lichid îmbogățit cu selenit, ambele inhibând majoritatea microorganismelor, cu excepția celor două. Evaluarea diareei nosocomiale ar trebui să se concentreze inițial pe *C. difficile*; culturile din scaun pentru alți patogeni dau rezultate slabe în acest context și nu sunt eficiente în raport cu costurile. Toxinele A și B produse de tulpinile patogene de *C. difficile* pot fi detectate prin teste imunoenzimatice rapide și prin teste de aglutinare latex (cap. 47). Izolarea *C. jejuni* necesită inocularea de materii fecale proaspete într-un mediu de cultură selectiv și incubația la 42°C în atmosferă microaerofilă. În multe laboratoare din SUA, *E. coli* O157:H7 este printre cei mai comuni patogeni izolați din scaunele sanguinolente macroscopic. Tulpinile din acest serotip enterohemoragic pot fi identificate în laboratoarele specializate prin serotipare, dar și în laboratoarele de spital, sub formă de colonii indol pozitive ce fermentează lactoza și nu fermentează sorbitolul (colonii albe) pe plăci cu sorbitol MacConkey. Dacă tabloul clinic sugerează posibilitatea unei amoebiaze intestinale, scaunul trebuie examinat prin test rapid de detectare antigenică sau (mai puțin sensibil) prin microscopie.

TRATAMENT **Diareea infecțioasă sau toxiinfecția bacteriană**

În numeroase cazuri, un diagnostic specific nu este necesar sau nu este disponibil pentru ghidarea tratamentului. Clinicianul poate merge mai departe pe baza informațiilor obținute din anamneză, din examinarea scaunului și din evaluarea severității deshidratării. Scheme de tratament empirice pentru diareea călătorului sunt listate în tabelul 26-5.

Tratamentul principal constă în rehidratarea adecvată. Tratamentul holerei și al altor boli diareice deshidratante a fost revoluționat de promovarea soluțiilor de rehidratare orală (SRO), a căror eficacitate depinde de faptul că

TABELUL 26-5

TRATAMENTUL DIAREEI CĂLĂTORULUI PE BAZA MANIFESTĂRILOR CLINICE[a]

SINDROM CLINIC	TRATAMENT SUGERAT
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără febră), 1-2 scaune moi pe zi, fără disconfort intestinal	Lichide PO (soluții de rehidratare orală, Pedialyte, Lytren sau apă minerală) și biscuiți sărați
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără febră), 1-2 scaune moi pe zi, cu disconfort intestinal	Subsalicilat de bismut (pentru adulți): 30 mL sau 2 tablete (262 mg/tabletă) la fiecare 30 de minute, 8 doze; sau loperamid[b]: inițial 4 mg, urmat de 2 mg după fiecare defecație cu scaun moale, fără a depăși 8 tablete (16 mg) pe zi (doza ce necesită rețetă) sau 4 comprimate (8 mg) pe zi (doză OTC); medicamentele pot fi luate două zile
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără durere abdominală, fără febră), ≥ 2 scaune moi pe zi	Antibiotice[c] plus (în cazul adulților) loperamid[b] (vezi mai sus doza)
Dizenterie (eliminarea de scaune sanguinolente) sau febră (> 37,8°C)	Antibiotice[c]
Vărsături, diaree minimă	Subsalicilat de bismut (pentru adulți; vezi mai sus doza)
Diaree la copii mici (< 2 ani)	Lichide și electroliți (soluție de rehidratare orală, Pedialyte, Lytren); continuarea alimentării, în special la sân; solicitarea medicului pentru deshidratare moderată, pentru febră cu durata > 24 de ore, pentru scaune sanguinolente sau pentru diaree ce durează de câteva zile)

[a] Toți pacienții trebuie să primească lichide cu administrare orală (Pedialyte, Lytren sau apă minerală) plus biscuiți sărați. Dacă diareea devine moderată sau severă, dacă febra persistă sau dacă apar scaunele sanguinolente sau deshidratarea, pacientul ar trebui să ajungă imediat la medic.
[b] Loperamidul nu trebuie folosit de pacienții cu febră sau cu dizenterie; utilizarea acestuia poate prelungi diareea la pacienții cu infecție produsă de *Shigella* sau de alți germeni invazivi.
[c] Antibioticele recomandate sunt următoarele:
Călătorie în țări cu risc înalt, altele decât Thailanda: *adulți*: (1) o fluorquinolonă, precum ciprofloxacinl, 750 mg în doză unică sau 500 mg x 2/zi, 3 zile, levofloxacin, 500 mg în doză unică sau 500 mg/zi, 3 zile, sau norfloxacin, 800 mg în doză unică sau 400 mg x 2/zi, 3 zile; (2) azitromicină, 1.000 mg în doză unică sau 500 mg/zi, 3 zile; (3) rifaximin, 200 mg x 3/zi sau 400 mg x 2/zi, 3 zile (nerecomandat în caz de dizenterie).
Copii: azitromicină, 10 mg/kg în ziua 1, 5 mg/kg în zilele 2 și 3 dacă diareea persistă. Agent alternativ: furazolidon, 7,5 mg/kg/zi, divizat în patru doze, 5 zile.
Călătorie în Thailanda (cu risc de *Campylobacter* rezistent la fluorquinolone):
Adulți: azitromicină (la dozele recomandate mai sus pentru adulți). Medicament alternativ: o fluorquinolonă (la dozele recomandate mai sus pentru adulți).
Copii: la fel ca pentru copiii care călătoresc în alte zone (vezi mai sus).
Sursa: după DR Hill et al: Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

absorbția facilitată de glucoză a sodiului și a apei în intestinul subțire rămâne intactă în prezența toxinei holerice. Folosirea SRO a redus ratele mortalității pentru holeră de la > 50% (în cazurile netratate) la < 1%. Au fost folosite câteva formule de SRO. Preparatele inițiale au avut la bază tratamentul pacienților cu holeră și au inclus o soluție conținând 3,5 g clorură de sodiu, 2,5 g bicarbonat de sodiu, 1,5 g clorură de potasiu și 20 g glucoză (sau 40 g sucroză) la un litru de apă. Un astfel de preparat poate fi încă folosit pentru tratarea cazurilor grave de holeră. Totuși, numeroase cazuri de diaree secretorie se asociază cu pierderi electrolitice mai mici decât cele ce survin în holeră; începând cu 2002, Organizația Mondială a Sănătății a recomandat SRO „cu osmolaritate scăzută/cu conținut scăzut de sare" care sunt mai bine tolerate și mai eficiente ca SRO clasice. Aceste preparate conțin 2,6 g clorură de sodiu, 2,9 g citrat trisodic, 1,5 g clorură de potasiu și 13,5 g glucoză (sau 27 g sucroză) pe litrul de apă. Formulele SRO conținând orez sau cereale ca sursă de carbohidrați pot fi chiar mai eficiente decât cele pe bază de glucoză. Pacienții cu deshidratare severă sau la care vărsăturile împiedică începerea tratamentului oral ar trebui să primească soluții pe cale IV, precum soluția Ringer lactat.

Deși majoritatea formelor secretorii de diareea călătorului (de obicei cauzate de *E. coli* enteroagregantă sau de *Campylobacter*) pot fi tratate eficient prin rehidratare, subsalicilat de bismut sau agenți antiperistaltici, antibioticele pot scurta durata boli de la 3-4 zile la 24-36 de ore. Nu s-a dovedit că modificarea dietei ar avea un impact asupra duratei bolii, în timp ce eficacitatea probioticelor continuă să fie dezbătută. Majoritatea indivizilor care se prezintă cu dizenterie (diaree saguinolentă și febră) ar trebui să fie tratați empiric cu un antibiotic (de exemplu, o fluorquinolonă sau un macrolid) în așteptarea rezultatelor testelor microbiologice din scaun. Persoanele cu shigelloză trebuie tratate 3-7 zile. Cei cu *Campylobacter* beneficiază și ei adeseori de pe urma tratamentului antibiotic. Din cauza creșterii rezistenței *Campylobacter* la fluorquinolone, mai ales în anumite zone din Asia, pentru această infecție ar trebui folosit un macrolid ca eritromicina sau azitromicina.

Tratamentul salmonelozei trebuie să fie personalizat. Întrucât administrarea de antibiotice prelungește de multe ori colonizarea intestinală cu *Salmonella*, aceste medicamente sunt rezervate de obicei persoanelor cu risc crescut de complicații date de salmoneloza diseminată, precum copiii mici, pacienții cu dispozitive de

protezare sau cei imunocompromişi. Antibioticele nu trebuie administrate persoanelor (şi mai ales nu copiilor) suspectate cu *E. coli* enterohemoragică. Analizele de laborator pentru tulpinile de *E. coli* enterohemoragică au arătat că un număr de antibiotice induc replicarea bacteriofagelor lambdoide producătoare de toxină Shiga, crescând astfel semnificativ cantitatea de toxină produsă de aceste tulpini. Studiile clinice au susţinut aceste rezultate de laborator, iar antibioticele pot creşte de 20 de ori riscul de sindrom hemolitic-uremic şi de insuficienţă renală în timpul infecţiei cu *E. coli* enterohemoragică. Un indiciu clinic în diagnosticarea celei din urmă este diareea sanguinolentă cu febră redusă sau fără febră.

PROFILAXIE

Pentru scăderea prevalenţei bolilor diareice în ţările în curs de dezvoltare sunt necesare măsuri de creştere a igienei, cu scopul de a limita transmiterea fecal-orală a patogenilor enterici. Călătorii îşi pot reduce riscul de a contracta diaree prin consumarea alimentelor doar fierbinţi şi proaspăt gătite, prin evitarea legumelor crude, a salatelor şi a fructelor nedecojite, şi prin consumul exclusiv al apei fierte sau tratate, cu evitarea gheţii. Puţini călători şi turişti adoptă aceste restricţii dietetice. Subsalicilatul de bismut este un agent necostisitor pentru profilaxia diareei călătorului; se administrează în doză de două tablete (525 mg) de patru ori pe zi. Tratamentul pare să fie eficient şi sigur pe o perioadă de până la trei săptămâni, dar poate duce la efecte adverse precum hiperpigmentarea temporară a mucoasei linguale şi tinitus. O metaanaliză sugerează că administrarea de probiotice poate reduce probabilitatea de contractare a diareei călătorului cu 15%. Antibioticele administrate profilactic, deşi eficiente, nu sunt în general recomandate pentru prevenirea diareei călătorului, cu excepţia situaţiilor în care călătorul este imunodeprimat sau are alte boli subiacente care îl plasează la risc crescut de morbiditate din cauza infecţiilor gastrointestinale. Riscul efectelor adverse şi posibilitatea dezvoltării unei infecţii cu un microorganism rezistent la antibiotice sau cu bacterii invazive, mai agresive, justifică mai degrabă instituirea unui tratament empiric, de scurtă durată, dacă apar simptomele. În cazul în care este indicată profilaxia, în regiuni precum America Latină şi Africa, unde predomină *E. coli* neinvazivă ca agent al diareei călătorului, poate fi luată în considerare rifaximina, antibiotic neabsorbabil. Aceasta nu este eficientă împotriva enteropatogenilor invazivi.

Posibilitatea exercitării unui impact major asupra morbidităţii şi mortalităţii asociate cu bolile diareice la nivel mondial a dus la eforturi intense pentru dezvoltarea unor vaccinuri eficiente împotriva agenţilor patogeni comuni, bacterieni sau virali. În prezent, este disponibil un vaccin antirotavirus eficient. De asemenea, sunt disponibile vaccinuri împotriva *S. typhi* şi *V. cholerae*, deşi protecţia pe care o oferă este incompletă şi/sau de scurtă durată. În prezent, nu sunt disponibile comercial vaccinuri eficiente împotriva *Shigella*, *E. coli* enterotoxigenă, *Campylobacter*, *Salmonella* nontifoidă, norovirusurilor sau paraziţilor intestinali.

MULŢUMIRI

Mulţumiri dr. Joan R. Butterton pentru contribuţiile substanţiale aduse ca unul dintre autorii acestui capitol în ediţiile anterioare ale Harrison's Principles of Internal Medicine.

CAPITOLUL 27
APENDICITA ACUTĂ ŞI PERITONITA

William Silen

APENDICITA ACUTĂ

INCENDENŢĂ ŞI EPIDEMIOLOGIE



Apendicita este cea mai frecventă urgenţă chirurgicală abdominală din Statele Unite, fiind realizate anual peste 250.000 de apendicectomii. Din punctul de vedere al vârstei, incidenţa maximă a apendicitei este în decadele a doua şi a treia de viaţă, fiind relativ rară la vârste extreme. Pe de altă parte, perforaţia este mai frecventă la copilul mic şi la vârstnic, perioade în care rata mortalităţii este la cel mai înalt nivel. Femeile şi bărbaţii sunt afectaţi în proporţii egale, cu excepţia perioadei de la pubertate şi până la 25 de ani, când bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi, raportul pe sexe fiind de 3:2. Incidenţa apendicitei în SUA a rămas constantă în ultimii 30 de ani, în timp ce aceasta este mult mai redusă în ţările subdezvoltate, mai ales în anumite zone din Africa şi în rândul celor cu statut socioeconomic scăzut. Rata de mortalitate în SUA a scăzut de opt ori între 1941 şi 1970, însă a rămas la valoarea de <1 la 100.000 de cazuri de atunci.

PATOGENEZĂ

Apendicita este considerată rezultatul obstrucției lumenului apendicular. Cel mai frecvent, obstrucția este cauzată de un fecalom, care rezultă din acumularea și condensarea materiilor fecale, organizate în jurul fibrelor vegetale. Alte cauze ale obstrucției sunt reprezentate de foliculi limfoizi măriți de volum consecutiv unei infecții virale (de exemplu, rujeola), bariu îngroșat, viermi (de exemplu, oxiuri, *Ascaris, Taenia)* sau de tumori (de exemplu, carcinoide sau carcinoame). Alte modificări anatomopatologice includ ulcerația apendiculară, a cărei etiologie este necunoscută, însă a fost sugerată o posibilă cauză virală. Infecția cu *Yersinia* poate genera această afecțiune, întrucât s-au descoperit titruri înalte de anticorpi care fixează complementul la până la 30% din pacienții cu apendicită. Bacteriile din lumen se multiplică și invadează peretele apendicelui pe măsură ce presiunile crescute intraluminale produc distensie venoasă și duc la compromiterea fluxului arterial. În stadiul final, apar cangrena și perforația. Dacă procesul avansează într-un ritm lent, organele adiacente apendicelui, precum ileonul terminal, cecul sau omentul, delimitează zona apendiculară afectată, astfel încât rezultatul este un abces localizat. Dacă degradarea vasculară avansează rapid poate rezulta perforația, cu vărsarea conținutului apendicular direct în cavitatea abdominală. În cazul abceselor primare localizate, ruptura într-un timp secund poate produce fistule între apendice și vezica urinară, intestin subțire, sigmoid sau cec. Ocazional, apendicita acută poate fi prima manifestare a maladiei Crohn.

În timp ce apendicita cronică poate apărea și în cadrul tuberculozei, al amoebiazei sau al actinomicozei, un aforism clinic util declară că *inflamația apendiculară cronică nu este în mod obișnuit cauza durerilor abdominale prelungite pe o perioadă de săptămâni sau luni*. Spre deosebire de aceasta, apendicita acută recurentă apare frecvent cu ameliorarea completă a simptomelor și a inflamației între perioadele de acutizare. Apendicita acută recurentă poate să apară și în cazul în care, după apendicectomia inițială, se păstrează un bont apendicular prelungit.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic patognomonic pentru apendicita acută constă în disconfort abdominal și anorexie. Durerea este inițial descrisă ca fiind localizată în zona periombilicală, după care migrează în fosa iliacă dreaptă. Această secvență clasică a simptomelor apare la doar 66% din pacienți. Diagnosticele diferențiale pentru durerea abdominală periombilicală și durerea de fosă iliacă dreaptă sunt rezumate în **tabelul 27-1**. Durerea abdominală periombilicală este de tip visceral, apărând consecutiv destinderii lumenului apendicular. Această durere este transmisă de fibrele nervoase de tip C cu conducere lentă, fiind vag localizată la nivelul regiunii periombilicale sau epigastrice. În general, durerea este moderată, de obicei sub formă de crampe, cu o durată de patru până la șase ore, și poate să nu fie raportată de indivizii stoici (cu un prag de durere ridicat). Pe măsură ce inflamația se extinde la suprafața peritoneului parietal, durerea devine somatică, constantă, cu intensitate crescută și agravată cu mișcarea sau tusea. Nervii aferenți parietali sunt fibre de tipul A delta, care conduc impulsul rapid și

TABELUL 27-1

ORIGINEA ANATOMICĂ A DURERII PERIOMBILICALE ȘI A CELEI DIN FOSA ILIACĂ DREAPTA ÎN DIAGNOSTICUL DIFRERENȚIAL AL APENDICITEI

Durere periombilicală	
Apendicită	
Obstrucția intestinului subțire	
Gastroenterita	
Ischemia mezenterică	
Durere la nivelul fosei iliace drepte	
Cauze gastrointestinale	Cauze ginecologice
Apendicită	Tumoră/torsiune ovariană
Boală inflamatoare intestinală	Boală inflamatoare pelviană
Diverticulită dreaptă	Cauze renale
Gastroenterită	Pielonefrită
Hernie inghinală	Abces perinefric
	Nefrolitiază

unilateral. Ele localizează durerea la nivelul *fosei iliace drepte. Anorexia* apare frecvent, un pacient înfometat de obicei nu are apendicită acută. *Greața* și *vărsăturile* apar în 50-60% din cazuri, însă vărsăturile sunt, de obicei, autolimitate. Modificările tranzitului intestinal are valoare diagnostică redusă, întrucât acestea sunt greu observabile, deși diareea produsă prin juxtapunerea apendicelui inflamat cu sigmoidul poate cauza dificultăți de diagnostic. În cazul în care apendicele este poziționat în vecinătatea vezicii urinare, poate să apară disuria sau urinarea frecventă.

Examenul clinic variază în funcție de timpul examinării în corelație cu debutul bolii și de poziția apendicelui, care poate fi situat profund, în fundul de sac pelvian, în fosa iliacă dreaptă (aflându-se în relație cu peritoneul, cecul sau intestinul subțire), în hipocondrul drept (mai ales în timpul sarcinii) sau chiar în fosa iliacă stângă. *Diagnosticul nu poate fi confirmat dacă sensibilitatea nu poate fi provocată.* Deși sensibilitatea (durerea la palpare) poate lipsi în stadiile precoce de durere viscerală, în final se dezvoltă și este mereu prezentă în orice localizare corespunzătoare poziției apendicelui. Durerea la palpare este descrisă tipic în punctul McBurney, cu localizarea anatomică la unirea treimii laterală cu două treimi mediale pe linia care unește spina iliacă antero-superioară cu ombilicul. Sensibilitatea abdominală poate lipsi complet în cazul în care apendicele este localizat retrocecal sau pelvian, caz în care singurul semn este reprezentat de sensibilitatea în flanc, la examinarea pelvisului sau la tușeul rectal. Durerea în fosa iliacă dreaptă după aplicarea presiunii prin palpare în fosa iliacă stângă este de obicei prezentă, ea poate lipsi însă în stadiile precoce ale bolii. Flectarea șoldului drept și mișcarea prudentă a pacientului sunt cauzate de implicarea peritoneului parietal. Hiperestezia pielii la nivelul fosei iliace drepte și semnul psoasului sau al obturatorului pozitiv apar de obicei tardiv și rar au importanță diagnostică.

Temperatura este de obicei normală sau ușor ridicată [37,2-38°C (99-100,5°F]), însă o temperatură > 38,3°C (101°F) ar trebui să sugereze perforația. Tahicardia este proporțională cu creșterea temperaturii. Rigiditatea și

sensibilitatea devin mai pronunțate pe măsură ce boala progresează spre perforație și peritonită localizată sau difuză. Distensia este rară, sugerând apariția peritonitei difuze severe. În caz de perforație localizată poate să apară o masă, dar de obicei nu este detectabilă decât după aproximativ trei zile de la debut. O prezență mai recentă de trei zile sugerează mai degrabă carcinom al cecului sau boală Crohn. Perforația este rară în primele 24 de ore de la debutul simptomelor, dar poate să apară la până la 80% din cazuri după 48 de ore.

Deși leucocitoza moderată (10.000-18.000 celule/µL cu devierea la stânga a formulei leucocitare) este frecventă, absența leucocitozei nu exclude apendicita acută. Leucocitoza cu peste 20.000 de elemente/µL sugerează peforație probabilă. Anemia și prezența sângelui în scaun sugerează diagnosticul primar de carcinom al cecului, cu precădere la pacienții vârstnici. Dacă apendicele se află în vecinătatea vezicii urinare sau a ureterului drept, la examenul sumarului de urină se pot depista rare leucocite sau hematii fără bacterii. Rolul sumarului de urină este în principal de a exclude diagnosticul diferențial al apendicitei acute cu afecțiunile tractului genito-urinar care pot mima simptomatologia.

Radiografiile au o valoare limitată, cu excepția situației în care este prezent un fecalom radio-opac (5% din pacienți) la nivelul fosei iliace drepte (mai ales la copii). În consecință, nu se recomandă obținerea de radiografii abdominale de rutină decât dacă se asociază cu prezența altor afecțiuni, precum obstrucția intestinală sau calculul ureteral. Diagnosticul de apendicită poate fi sugerat de ecografia abdominală, care decelează prezența unui apendice mărit de volum, cu pereți îngroșați. Ecografia abdominală are o valoare ridicată în excluderea altor cauze de durere abdominală, precum chisturile ovariene, sarcina ectopică sau abcesul tubo-ovarian. Câteva studii recente au demonstrat beneficiul tomografiei computerizate (CT) cu sau fără contrast în defavoarea ecografiei abdominale și a radiografiei abdominale simple în ceea ce privește diagnosticul de apendicită acută. Modificările CT sugestive pentru diagnosticul de apendicită acută sunt îngroșarea apendicelui, infiltrarea grăsimii periapendiculare și, frecvent, prezența unui fecalom (**fig. 27-1 și 27-2**). Valoarea predictivă pozitivă a examenului CT în diagnosticul apendicitei acute este de 95-97%, acuratețea globală fiind de 90-98%. Lipsa vizualizării apendicelui la CT se asociază cu prezența unui apendice normal în 98% din cazuri. Pneumoperitoneul nu este întâlnit în mod obișnuit, nici măcar în caz de perforație apendiculară.

În timp ce simptomele și semnele tipice apendicitei acute pot fi întâlnite în 50-60% din cazuri, există o varietate de tablouri clinice atipice ale bolii, mai ales la vârste extreme și în sarcină. La copiii sub 2 ani, incidența perforației și a peritonitei generalizate este de 70-80%, se pare din cauza întârzierii diagnosticului. Astfel, la orice copil cu diaree, vomă, durere abdominală trebuie ridicată rapid suspiciunea de apendicită acută. Febra este mult mai frecventă la această categorie de vârstă și distensia abdominală este frecvent singurul semn clinic. La vârstnici, durerea și sensibilitatea abdominală sunt frecvent atenuate, ceea ce duce la întârzierea stabilirii diagnosticului corect și la o incidență de 30% a perforației la pacienții peste 70 de ani. Pacienții mai în vârstă se prezintă frecvent inițial cu o masă abdominală puțin dureroasă (un abces apendicular primar) sau cu obstrucție intestinală prin aderențe, care apare la 5-6 zile după perforația inițială apendiculară nedectată.

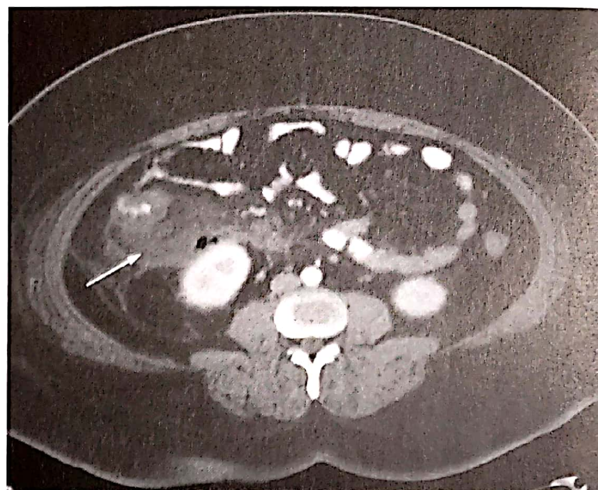


FIGURA 27-1
CT cu contrast oral și intravenos în apendicita acută. Se remarcă îngroșarea peretelui apendicular și infiltrarea grăsimii periapendiculare (*săgeată*).

Apendicita apare la una din 500-2.000 de sarcini și este cea mai frecventă afecțiune extrauterină care necesită o intervenție chirurgicală abdominală. Diagnosticul poate fi întârziat sau chiar ratat atât din cauza prezenței frecvente a disconfortului abdominal, a greței și a vărsăturilor în cursul sarcinii, cât și din cauza deplasării treptate a apendicelui din fosa iliacă dreaptă către hipocondrul drept, în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină. Apendicita apare cel mai frecvent în trimestrul al doilea de sarcină. Diagnosticul se realizează cel mai precis prin ecografie abdominală, cu o acuratețe de 80%. Dacă, însă, perforația s-a produs deja, acuratețea tehnicii ecografice scade la 30%. Intervenția precoce este esențială pentru că incidența compromiterii fătului în prezența unui apendice normal este de 1,5%, în timp ce în caz de perforație este de 20-35%.

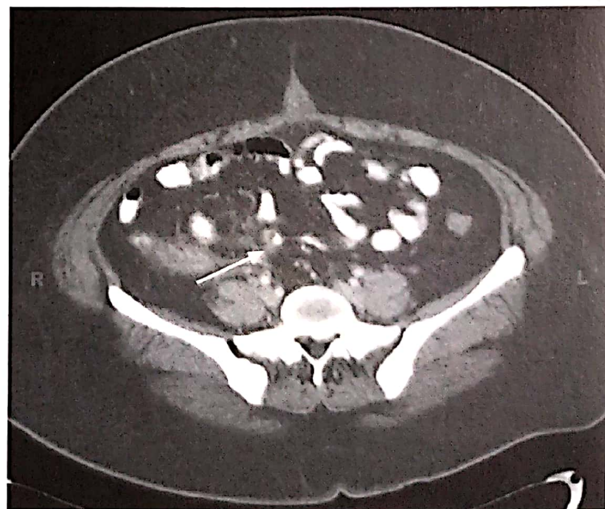


FIGURA 27-2
Fecalom apendicular (*săgeată*).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Apendicita acută a fost denumită *marele imitator*, diagnosticul fiind dificil de stabilit mai ales la femeile tinere. Este esențială o anamneză amănunțită care să includă informații despre activitatea sexuală și prezența secrețiilor vaginale. Aceasta va ghida diagnosticul diferențial între apendicita acută și boala inflamatoare pelviană (BIP). Prezența unor secreții vaginale fetide și a diplococilor gram-negativi intracelulari este patognomonică pentru BIP. Durerea la mobilizarea cervixului este, de asemenea, mai specifică pentru BIP, însă poată să apară și în apendicita acută în caz de perforație sau dacă apendicele se află în vecinătatea uterului sau a anexelor. *Ruptura foliculului de Graaf* apare mai ales la mijlocul ciclului menstrual și va provoca în general durere și sensibilitate mai difuză și cu intensitate mai puțin severă decât cele caracteristice apendicitei acute. *Ruptura unui chist de corp luteal* este identică din punct de vedere clinic cu ruptura unui folicul de Graaf, însă apare la începutul ciclului menstrual. Diagnosticul unei *sarcini tubare rupte* se face prin decelarea unei mase pseudotumorale perianexiale, a sângerărilor vaginale și prin pozitivarea testului de sarcină. *Torsiunea unui chist ovarian* și *endometrioza* pot fi dificil de diferențiat de apendicită. Ecografia și laparoscopia sunt frecvent utile în diagnosticul diferențial al tuturor acestor afecțiuni ale tractului genital feminin.

La un pacient cu sensibilitate la nivelul fosei iliace drepte la care intraoperator se descoperă un apendice normal, prezența unor adenopatii ușor eritematoase la rădăcina mezenterului sugerează diagnosticele de *limfadenită acută mezenterică* și *gastroenterită acută*. Retrospectiv, este posibil ca acești pacienți să fi prezentat o temperatură mai înaltă, diaree, durere și sensibilitate abdominală mai difuză și limfocitoză. Între crampe, abdomenul este complet relaxat. Copiii par să fie afectați mai frecvent ca adulții. Unii dintre acești pacienți au infecții cu *Y. pseudotuberculosis* sau *Y. enterocolitica*, situație în care diagnosticul este pus prin culturi din prelevate de la nivelul adenopatiilor mezenterice sau prin metode serologice (cap. 64). În gastroenterita cu *Salmonella*, semnele abdominale sunt similare, deși durerea poate fi mai severă și mai localizată, febra și frisoanele fiind frecvente. Apariția unor simptome similare la alți membri de familie orientează, de asemenea, diagnosticul în această direcție. *Enterita regională (boala Crohn)* este de obicei asociată cu un istoric îndelungat al simptomelor, cu exacerbări anterioare care au fost interpretate ca episoade de gastroenterită dacă diagnosticul nu a fost pus anterior. Frecvent se poate palpa o masă inflamatoare. Diagnosticul diferențial se poate face cu colecistita acută, ulcerul perforat, pancreatita acută, diverticulita acută, obstrucția intestinală prin strangulare, calculul ureteral și pielonefrita.

TRATAMENT **Apendicita acută**

Dacă diagnosticul este incert, se recomandă 4-6 ore de observație atentă cu examene abdominale seriate. Antibioticele nu ar trebui administrate atât timp cât diagnosticul este incert, întrucât nu vor face decât să ascundă apariția perforației. Tratamentul apendicitei acute presupuse constă în intervenție chirurgicală precoce și apendicectomie pe cât de repede posibil. Apendicectomia poate fi realizată laparoscopic de cele mai multe ori și se asociază cu un necesar scăzut de narcotice postoperator și cu externarea mai rapidă. Descoperirea unui apendice normal în 15-20% din cazurile de apendicectomie este acceptabilă cu scopul de a evita perforația. Utilizarea laparoscopiei precoce în locul observației clinice atente nu a demonstrat un beneficiu clinic în managementul pacienților cu durere abdominală nespecifică.

Abordarea clinică este diferită în cazul descoperirii unei mase pseudotumorale palpabile la 3-5 zile de la simptomele inițiale. Aceasta sugerează prezența unui flegmon sau a unui abces, iar încercarea de a le exciza chirurgical se soldează frecvent cu complicații. Astfel de pacienți necesită tratament antibiotic cu spectru larg, drenajul abceselor cu diametrul >3 cm, repleție volemică parenterală și repaus alimentar, conduită care duce la rezoluția simptomelor într-o săptămână. *Apendicectomia de interval* („la rece") poate fi efectuată în siguranță după 6-12 săptămâni. Un studiu clinic randomizat a demonstrat că antibioticele singure pot trata eficient apendicita acută neperforată la 86% din adulții de sex masculin. Totuși, utilizarea antibioticelor ca unică terapie s-a asociat cu o rată mai înaltă de recurență decât în cazurile în care s-a optat pentru intervenția chirurgicală în timpul al doilea. Dacă masa crește în dimensiuni și pacientul capătă aspect toxic, este indicată drenarea abcesului. Perforația liberă duce la peritonită generalizată și la complicațiile acesteia, incluzând abcese subnefrice, pelviene sau cu altă localizare, care pot fi evitate prin diagnostic timpuriu. Rata de mortalitate pentru apendicita neperforată este 0,1%, puțin mai mare decât cea asociată riscului anesteziei generale, în timp ce perforația implică o mortalitate de 3% (chiar 15% la vârstnici).

PERITONITA ACUTĂ

Peritonita reprezintă o inflamație a peritoneului; din punctul de vedere al localizării, poate fi difuză sau localizată, din punctul de vedere al istoriei naturale poate fi acută sau cronică, iar din punct de vedere patogenic, infecțioasă sau aseptică. Peritonita acută este cel mai frecvent de natură infecțioasă și este cauzată de perforația unui viscer abdominal (fiind denumită *peritonită secundară*) . Când nu se găsește o sursă intraabdomnială, peritonita infecțioasă este denumită *primară* sau *spontană*. Peritonita acută se asociază cu scăderea peristaltismului intestinal, rezultând distensia lumenului prin acumularea de gaz și fluid (ileus adinamic). Acumularea intraluminală de fluide, împreună cu stoparea aportului lichidian oral, conduce rapid la depleție volemică intravasculară, cu efecte cardiace, renale și asupra altor sisteme.

ETIOLOGIE

Agenții infecțioși ajung în cavitatea peritoneală prin intermediul unei perforații viscerale, o plagă penetrantă a peretelui abdominal sau prin introducerea unui obiect extern care este sau devine infectat în timp (de exemplu,

TABELUL 27-2

CAUZELE PERITONITEI BACTERIENE SECUNDARE	
Perforația intestinală	Volvulus
Traumatism penetrant sau nepenetrant	Invaginație
Inflamație	Neoplasme
Apendicită	Ingerarea de corpi străini, os de pește, scobitoare
Diverticulită	**Perforații sau scurgeri de la nivelul altor organe**
Boala ulceroasă	Pancreas – pancreatită
Boala inflamatoare intestinală	Vezică biliară – colecistită
Iatrogenică	Vezică urinară – traumă, ruptură
Perforație endoscopică	Ficat – scurgere de lichid biliar consecutiv unei biopsii
Supurații anastomotice („leak")	Trompe uterine – salpingită
Perforație prin cateter	Sângerare în cavitatea peritoneală
Vasculare	**Afectarea integrității cavității peritoneale**
Embolie	Traumatism
Ischemie	Dializă peritoneală ambulatorie continuă (cateter permanent)
Obstrucții	Chimioterapie intraperitoneală
Aderențe	Abces perirenal
Hernie strangulată	Iatrogen – postoperator, corp străin

un cateter permanent pentru dializa peritoneală). La pacienții imunocompetenți, sistemul imunitar este capabil să eradicheze micile contaminări. Afecțiunile cel mai frecvent responsabile pentru introducerea de bacterii la nivelul peritoneului sunt ruptura acută apendiculară, diverticulul rupt, ulcerul peptic perforat, volvulusul, infarctul intestinal, cancerul, boala inflamatoare intestinală sau obstrucția intestinală. O serie de alte cauze sunt rezumate în **tabelul 27-2**. Peritonita bacteriană poate să apară și în absența aparentă a unei surse bacteriane intraperitoneale (peritonita bacteriană *primară* sau *spontană*). Aceasta apare mai ales în contextul ascitei sau a cirozei hepatice (90% din cazuri) și mai ales la pacienții cu ascită și deficit proteic (concentrație a proteinelor < 1 g/L). Peritonita bacteriană este discutată în detaliu în capitolul 25.

Peritonita aseptică poate fi cauzată de iritarea peritoneului prin prezența anormală de lichide fiziologice (de exemplu, suc gastric, bilă, enzime pancreatice, sânge sau urină), prin pătrunderea unor corpi străini sterili (de exemplu, instrumente chirurgicale, comprese, talc de pe mănușile chirurgicale) la nivelul cavității peritoneale sau poate reprezenta o complicație a unei boli sistemice rare, precum lupusul eritematos sistemic, porfiria sau febra familială mediteraneană. Cele mai iritante pentru peritoneu sunt sucul gastric acid și enzimele pancreatice. Infecția bacteriană secundară este comună în peritonita chimică.

TABLOU CLINIC

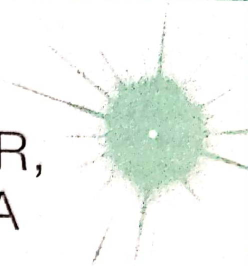
Manifestările cardinale ale peritonitei sunt durerea abdominală acută și sensibilitatea la palpare, de obicei cu febră. Localizarea durerii depinde de cauza peritonitei și de natura localizată sau generalizată a inflamației. Peritonita localizată apare mai ales în contextul apendicitei necomplicate și a diverticulitei; semnele clinice sunt limitate la zona afectată de inflamație. În peritonita generalizată se întâlnește inflamație extinsă, cu durere difuză și sensibilitate la palpare și destindere. Apărarea abdominală este frecventă atât în peritonita localizată, cât și în cea generalizată. Zgomotele intestinale sunt absente de cele mai multe ori. Tahicardia, hipotensiunea și semnele de deshidratare apar frecvent. Leucocitoza și acidoza marcată sunt și ele modificări frecvente. Radiografiile abdominale „pe gol" pot indica dilatarea intestinului gros și subțire, cu edem de perete intestinal. Pneumoperitoneul (vizualizarea de bule de aer libere inferior de diafragmă) se asociază cu perforația viscerală. Examenul CT și/sau ecografia abdominală pot indica prezența de fluid liber sau a unui abces. Când ascita este prezentă, paracenteza diagnostică cu numărarea elementelor (frecvent >250 neutrofile/μL), evaluarea concentrației de proteine, a lactat dehidrogenazei și efectuarea culturilor din lichid sunt obligatorii. La vârstnici și imunodeprimați, semnele iritației peritoneale pot fi dificil de detectat.

TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC

Tratamentul se bazează pe rehidratare, corectarea tulburărilor hidro-electrolitice, antibiotice și corectarea chirurgicală a defectului subiacent. Ratele de mortalitate sunt < 10% pentru peritonita necomplicată asociată unui ulcer perforat, rupturii apendicelui sau a unui diverticul la pacientul fără alte comorbidități. O rată a mortalității care depășește 40% a fost înregistrată la persoanele vârstnice, cei cu comorbidități asociate și atunci când peritonita a fost prezentă mai mult de 48 de ore.

CAPITOLUL 28

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR, PIELONEFRITA ȘI PROSTATITA



Kalpana Gupta ■ Barbara W. Trautner

Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă afecțiuni frecvente și dureroase, dar din fericire, răspund rapid la antibioterapia modernă. În era de dinaintea antibioticelor, ITU generau o morbiditate semnificativă. Hipocrate, scriind despre o boală ce pare să fi fost cistită acută, povestea că boala putea dura și un an până să se amelioreze sau să se înrăutățească, afectând și rinichii. La prima introducere a agenților chimioterapeutici folosiți pentru a trata ITU la începutul sec. XX, aceștia erau relativ ineficienți și persistența infecției după trei săptămâni de terapie era frecventă. Nitrofurantoinul, care a devenit disponibil în anii 1950, a fost primul agent bine tolerat și eficient împotriva infecțiilor urinare.

Întrucât cea mai frecventă manifestare a ITU este cistita acută și cum aceasta are o prevalență crescută în rândul femeilor, majoritatea studiilor clinice asupra ITU au fost realizate pe femei. Multe studii au înscris femei din campusurile universităților sau prin intermediul companiilor mari de asigurări de sănătate din SUA. Prin urmare, clinicienii trebuie să ia în considerare aplicabilitatea acestor studii în cadrul populației lor de pacienți atunci când consultă literatura și recomandările privind ITU.

DEFINIȚII

ITU pot fi asimptomatice (infecții subclinice) sau simptomatice (boală cu manifestări clinice). Astfel, termenul de *ITU* grupează mai multe entități clinice distincte, incluzând bacteriuria asimptomatică (BAS), cistita, prostatita și pielonefrita. Diferența dintre ITU simptomatice și BAS are implicații clinice majore. Atât ITU, cât și BAS implică prezența bacteriei în tractul urinar, de obicei însoțită de leucocite și citokine inflamatoare în urină. Totuși, BAS este caracterizată de absența simptomelor cauzate de bacterie la nivelul tractului urinar și nu necesită tratament în mod obișnuit, în timp ce ITU este tipic considerată a implica manifestări clinice, care obligă la terapie antimicrobiană. O parte considerabilă din literatura referitoare la ITU, în mod particular cu privire la infecțiile asociate sondelor urinare, nu diferențiază ITU de BAS. În acest capitol, termenul *ITU* semnifică boală simptomatică, *cistita*, infecția simptomatică a vezicii urinare și *pielonefrita*, infecția simptomatică a rinichilor. *ITU necomplicată* se referă la cistita acută sau la pielonefrită la femeile fără sarcină documentată în context ambulatoriu, fără anomalii anatomice sau utilizarea instrumentarului la nivelul căilor urinare. *ITU complicată* este un termen general, care cuprinde toate celelalte tipuri de ITU. *ITU recurentă* nu este obligatoriu complicată; episoadele individuale pot fi necomplicate și tratate ca atare. *Bacteriuria asociată cateterelor* poate fi simptomatică (CAUTI) sau asimptomatică.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

ITU sunt mult mai frecvente la femei ca la bărbați, exceptând grupele de vârstă extremă: copii și vârstnici. Pe parcursul perioadei neonatale, incidența ITU este ușor mai crescută la sugarii de sex masculin, întrucât aceștia prezintă mai frecvent anomalii congenitale de tract urinar în comparație cu cei de sex feminin. Obstrucția cauzată de hipertrofia de prostată devine frecventă la bărbații peste 50 de ani, incidența ITU fiind relativ egală pe sexe începând cu această vârstă. În decursul perioadei cuprinse între primul an de viață și vârsta de 50 de ani, ITU și ITU recurente apar preponderent la sexul feminin. Prevalența bacteriuriei asimptomatice este de aproximativ 5% la femeile cu vârsta între 20 și 40 de ani și poate crește la 40-50% la vârstnici.

Până la 50-80% din femeile din populația generală sunt afectate de cel puțin un episod de ITU pe parcursul vieții – cea mai frecventă fiind cistita necomplicată. Factorii de risc independenți pentru cistita acută sunt reprezentați de utilizarea recentă a unei diafragme cu spermicid, raporturile sexuale frecvente și un istoric de ITU. Cistita se află în strânsă legătură temporală cu raporturile sexuale recente, cu o creștere de 60 de ori a riscului relativ de cistită acută în primele 48 de ore consecutive actului sexual. La femeile sănătoase aflate la menopauză, factorii de risc pentru ITU sunt activitatea sexuală, diabetul zaharat și incontinența urinară.

O parte considerabilă dintre factorii care predispun femeile la cistită crește și riscul de pielonefrită. Factorii care se asociază independent cu pielonefrita la femeile tinere în stare bună de sănătate includ raporturi sexuale frecvente, un

partener sexual nou, o ITU în ultimele 12 luni, un istoric de ITU la mamă, diabet zaharat și incontinență. Suprapunerea celor mai frecvenți factori de risc pentru cistită cu cei pentru pielonefrită nu este surprinzătoare, întrucât pielonefrita apare prin ascensiunea bacteriilor din vezica urinară spre tractul urinar superior. Totuși, pielonefrita poate să apară și în absența unor antecedente clare de cistită.

Aproximativ 20-30% din femeile care au prezentat un episod de ITU vor suferi recurențe. Recurențele precoce (în primele două săptămâni) sunt considerate mai curând recidive decât reinfectări și pot indica necesitatea evaluării pacientului în vederea existenței unui focar sechestrat de infecție. În experimentele animale s-a demonstrat prezența de patogeni intracelulari la nivelul epiteliului vezicii urinare, însă relevanța acestui fenomen la modelul uman nu este clară la momentul actual. Rata de recurență variază între 0,3-7,6 infecții/pacient/an, cu o valoare medie de 2,6 infecții/an. Nu este exclus ca un episod inițial să fie urmat de multiple recurențe, rezultând apariția unui cluster de episoade. Clusterul poate avea o relație temporală cu apariția unui nou factor de risc sau se poate asocia cu detașarea stratului extern protector al epiteliului vezicii urinare consecutiv fixării bacteriene în cadrul episodului inițial de cistită acută. Probabilitatea recurenței scade cu creșterea intervalului de timp de la ultima infecție. Un studiu caz-control realizat într-o populație de femei caucaziene predominant în premenopauză cu ITU recurente a identificat o serie de factori de risc independenți pentru recurența ITU: acte sexuale frecvente, utilizarea spermicidelor, partener sexual nou, un prim episod de ITU înaintea vârstei de 15 ani și istoric de ITU la mamă. Singurii factori de risc comportamentali documentați consistent pentru ITU recurentă includ raporturile sexuale frecvente și utilizarea spermicidelor. În cazul femeilor aflate în postmenopauză, factorii de risc care se asociază cel mai puternic cu ITU recurentă sunt factorii anatomici care afectează golirea vezicii, precum cistocelul, incontinența urinară, reziduul micțional vezical.

Bacteriuria asimptomatică are consecințe clinice la femeile gravide, fiind recomandate atât screeningul, cât și tratamentul acesteia. În mod specific, bacteriuria asimptomatică în cursul sarcinii se asociază cu naștere prematură, mortalitate perinatală crescută pentru făt și pielonefrită pentru mamă. O metaanaliză din baza de date Cochrane a demonstrat că tratarea bacteriuriei asimptomatice la gravide a scăzut riscul de pielonefrită cu 75%.

Majoritatea bărbaților afectați de ITU prezintă anomalii funcționale sau anatomice ale tractului urinar, cel mai frecvent obstrucție urinară secundară hipertrofiei de prostată. Totuși, nu toți bărbații cu ITU prezintă anomalii urinare identificabile, acest aspect fiind în mod particular relevant pentru cei cu vârsta de maximum 45 de ani. Absența circumciziei se asociază cu un risc crescut de ITU, întrucât în acest context este mai frecventă colonizarea prepuțului și a glandului cu *Escherichia coli*.

Femeile (dar nu și bărbații) cu diabet au o rată de două-trei ori mai mare a bacteriuriei asimptomatice și a ITU față de femeile nediabetice. Durata crescută a diabetului și utilizarea de insulină în defavoarea antidiabeticelor orale se asociază, de asemenea, cu o frecvență crescută a ITU în rândul femeilor cu diabet zaharat. Disfuncția vezicii urinare, obstrucția fluxului urinar și reziduul vezical sunt factori de risc frecvenți care cresc riscul de ITU la pacienții diabetici. Tulburarea secreției de citokine ar putea contribui la apariția bacteriuriei asimptomatice la femeile diabetice.

ETIOLOGIE

Deși uropatogenii care cauzează ITU variază în funcție de sindromul clinic, cei mai frecvenți sunt bacilii gram-negativi enterici care au migrat la nivelul tractului urinar. Susceptibilitatea acestor microorganisme variază în funcție de sindromul clinic și de localizarea geografică. În SUA, în cistita acută necomplicată, agenții etiologici sunt foarte predictibili: *E. coli* este responsabilă de 75-90% din infecții, *Staphylococcus saprophyticus* de 5-15% (mai ales la femeile tinere) și speciile *Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Citrobacter* și alte microorganisme pentru 5-10% din cazuri. Agenți etiologici similari se întâlnesc în Brazilia și în Europa. Spectrul de agenți etiologici ai pielonefritei necomplicate este similar, cu predominanța *E. coli*. În ITU complicate (CAUTI), *E. coli* este, de asemenea, agentul principal, însă pot fi izolați frecvent și alți bacili gram-negativi aerobi, precum speciile de *Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Acinetobacter, Morganella* sau *Pseudomonas Aeruginosa*. Bacteriile gram-pozitive (de exemplu, enterococii sau *S. aureus*) și fungii din genul *Candida* sunt și ei cauze importante ale ITU complicate. Interpretarea datelor în legătură cu etiologia și rezistența bacteriană trebuie să țină cont de faptul că aceste analize provin în principiu din laboratoarele de microbiologie clinică și că probele care sunt analizate aici sunt în majoritate obținute de la cazuri cu suspiciune de ITU complicată sau de pielonefrită. Datele disponibile arată o creștere la nivel mondial a rezistenței *E. coli* la antibioticele uzuale utilizate în ITU. În cazul probelor obținute de la femei cu cistită acută în America de Nord și Europa, s-au izolat *E. coli* cu o rată de rezistență la trimetroprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) mai mare de 20% și la ciprofloxacin între 5-10% în unele regiuni. Întrucât rezistența este variabilă temporal, în funție de caracteristicile pacientului și în funcție de localizarea geografică, este important să se utilizeze date actuale și din zona respectivă atunci când se optează pentru un anumit regim terapeutic.

PATOGENEZĂ

Tractul urinar poate fi văzut ca o grupare anatomică unită de o coloană de urină care pornește de la uretră și se extinde până la rinichi. În majoritatea ITU, poarta de intrare a infecției urinare este uretra, bacteriile ascensionând până la nivelul vezicii urinare. Dacă bacteriile ascensionează de-a lungul ureterelor până la nivelul parenchimului renal, apar infecțiile renale parenchimatoase. Totuși, pătrunderea bacteriilor la nivelul vezicii urinare nu se asociază obligatoriu cu o infecție simptomatică și susținută. Aceasta depinde mai degrabă de interacțiunea dintre gazdă, patogen și factorii de mediu (**fig. 28-1**). De exemplu, bacteriile pătrund frecvent la nivelul vezicii urinare după actul sexual, dar golirea vezicii împreună cu mecanismele imunității înnăscute la acest nivel le elimină în mod normal. Orice corp străin la nivelul tractului urinar, precum un cateter sau un calcul, reprezintă o suprafață inertă imunologic, propice deci colonizării bacteriene. Tulburările de micțiune sau reziduul micțional semnificativ promovează apariția infecției.

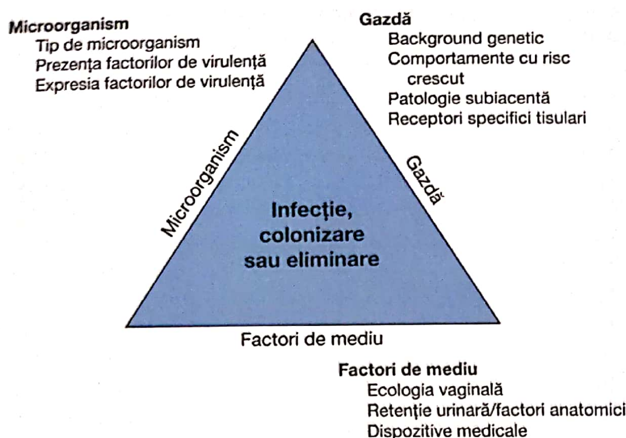


FIGURA 28-1
Patogeneza infecției de tract urinar. Relația dintre factorii specifici gazdei, mediului și agentului patogen determină evoluția clinică.

Simplificând, orice factor care crește probabilitatea unei bacterii de a pătrunde în vezică și de a persista la acest nivel crește probabilitatea de ITU.

Bacteriile pot pătrunde la nivelul tractului urinar și pe cale hematogenă. Totuși, infectarea pe cale sangvină explică < 2% dintre cauzele de ITU documentate și apare secundar bacteriemiei cu patogeni cu virulență crescută, precum *Salmonella* și *S. aureus*. Izolarea acestora de la un pacient care nu are cateter urinar sau folosirea recentă a intrumentelor medicale la nivelul tractului urinar impune cercetarea unei cauze de bacteriemie. Infecțiile hematogene pot produce abcese focale sau pielonefrită localizată, generând uroculturi pozitive. Patogeneza candiduriei este aparte, în sensul că ruta hematogenă este frecventă. Prezența *Candida* în urina unui pacient imunocompetent și neinstrumentat implică fie o contaminare genitală, fie o posibilă diseminare viscerală difuză.

Factorii de mediu

Ecologia vaginală

La femei, ecologia vaginului reprezintă un factor de mediu important care influențează riscul de ITU. Colonizarea introitusului vaginal și a zonei periuretrale cu patogeni din flora intestinală (de obicei, *E. coli*) este pasul esențial inițial în patogeneza ITU. Raporturile sexuale se asociază cu un risc crescut de colonizare vaginală cu *E. coli* și, deci, crește riscul de ITU. Componentul nonoxynol-9 din spermicide este toxic pentru microflora vaginală și duce, prin urmare, la creșterea riscului de colonizare vaginală cu *E. coli* și de bacteriurie. La femei în postmenopauză, flora reprezentată anterior preponderent de lactobacili este înlocuită de colonizarea cu germeni gram-negativi. Utilizarea estrogenilor topici pentru prevenirea ITU în acest context este controversată. Luând în considerare efectele secundare ale terapiei de substituție hormonală administrată sistemic, estrogenii administrați pe cale orală nu ar trebui utilizați pentru profilaxia ITU.

Anomaliile anatomice și funcționale

Orice afecțiune care permite staza urinară sau obstrucția urinară predispune individul la ITU. Corpii străini, precum calculi urinari sau catetere urinare, oferă o suprafață inertă imunologic, favorabilă colonizării bacteriene și apariției unui biofilm persistent. Astfel, refluxul vezico-ureteral, obstrucția ureterală secundară hipertrofiei prostatice, vezica neurogenă și intervențiile chirurgicale de diversiune a urinei (de exemplu, urostomia) creează un mediu favorabil ITU. La pacienții supuși acestor condiții, tulpinile *E. coli* lipsite de factori de virulență urinară tipici sunt de obicei cauza infecției. La femeile gravide, inhibiția peristaltismului ureteral și tonusul ureteral scăzut cu reflux vezicoureteral consecutiv joacă un rol important în patogeneza pielonefritei. Factorii anatomici, mai precis distanța de la uretră la anus, sunt considerați principalul motiv pentru care ITU este predominant o afecțiune a femeilor tinere mai degrabă decât a bărbaților tineri.

Factorii care țin de gazdă



Backgroundul genetic al gazdei influențează susceptibilitatea individuală la ITU recurente, cel puțin în cazul femeilor. O predispoziție familială la ITU și pielonefrită este bine studiată. Femeile cu ITU recurente au frecvent un istoric de infecție înainte de vârsta de 15 ani și de ITU materne. O explicație a predispoziției familiale poate fi reprezentată de colonizarea vaginală persistentă cu *E. coli*, chiar și în perioadele asimptomatice. Celulele mucoase periuretrale și vaginale izolate de la femeile cu ITU recurente fixează de trei ori mai multe bacterii uropatogene decât cele izolate de la femeile neafectate de infecția recurentă. Este posibil ca celulele epiteliale ale femeilor susceptibile să posede un număr mai mare de receptori sau un tip anume de receptor la care *E. coli* se leagă cu predilecție, facilitând astfel colonizarea și invazia. Mutații la nivelul genelor de răspuns imun (de exemplu, cele care codifică receptorii Toll-like și receptorul interleukinei 8) au fost, de asemenea, puse în legătură cu ITU recurente și pielonefrită. Polimorfismele genei receptorului specific al interleukinei 8, *CXCR1*, se asociază cu o susceptibilitate crescută la pielonefrită. Expresia mai scăzută a *CXCR1* pe suprafața neutrofilelor scade imunitatea protectoare dependentă de neutrofile împotriva invaziei bacteriene a parenchimului renal.

Factorii microbieni



Un tract urinar normal din punct de vedere anatomic reprezintă o barieră mai puternică împotriva infecției decât un tract urinar compromis. Astfel, tulpinile de *E. coli* care provoacă infecție invazivă simptomatică la nivelul unui tract urinar normal posedă și exprimă o serie de factori de virulență genetici, incluzând adezine de suprafață care mediază legarea la receptori specifici de pe suprafața celulelor uroteliale. Adezinele cel mai bine studiate sunt fimbriile P, structuri proteice filiforme care interacționează cu un receptor specific de pe suprafața celulelor renale epiteliale (litera *P* denotă capacitatea acestora de a lega antigenul P al grupelor sangvine și conțin un rest din D-galactoză-D-galactoză). Fimbriile P sunt importante în patogeneza pielonefritei și invazia hematogenă sistemică ulterioară pornind de la nivel renal.

Alte adezine importante sunt pilii (fimbriile) de tipul 1, pe care le posedă toate tulpinile de *E. coli*, însă nu toate le exprimă. Se consideră că pilii de tipul 1 joacă un rol central în inițierea infecției vezicii urinare de către *E. coli*; aceștia mediază legarea la uroplakine pe suprafața luminală a uroteliului vezical. Legarea fimbriilor de tipul 1 ai *E. coli* la receptorii de pe suprafața celulelor uroepiteliale declanșează o cascadă de semnalizare intracelulară complexă care duce la apoptoza și exfolierea celulelor uroepiteliale, bacteriile *E. coli* atașate fiind îndepărtate împreună cu acestea de către fluxul urinar.

ABORDAREA PACIENTULUI Manifestări clinice

În prezența suspiciunii de ITU, cel mai important aspect care trebuie abordat este stabilirea sindromului clinic: bacteriurie asimptomatică, cistită necomplicată, pielonefrită, prostatită sau ITU complicată. Pașii diagnostici și terapeutici ulteriori depind de încadrarea în unul dintre aceste sindroame clinice.

Bacteriuria asimptomatică Se poate lua în considerare diagnosticul de bacteriurie asimptomatică dacă pacientul nu are simptome locale sau sistemice care pot fi atribuite tractului urinar. De obicei, modalitatea de prezentare este cea a unui pacient căruia i se recomandă urocultura pentru un motiv nelegat de tractul genito-urinar și la care se găsește bacteriurie accidental. Prezența unor semne sau simptome sistemice, precum febră, status mintal alterat și leucocitoză în prezența unei uroculturi pozitive nu impune diagnosticul de ITU simptomatică decât dacă au fost excluse alte etiologii mai probabile ale acestora.

Cistita Simptomatologia tipică a cistitei constă în disurie, polakiurie și imperiozitate micțională. Pot fi întâlnite și nicturia, prezența unui flux urinar întârziat, senzație de disconfort suprapubian sau hematuria macroscopică. Durerea unilaterală în regiunea lombară sau în flanc denotă în general implicarea tractului urinar superior. Apariția febrei sugerează și ea infecția invazivă fie a rinichilor, fie a prostatei.

Pielonefrita Pielonefrita de severitate scăzută se poate prezenta cu febră discretă, cu sau fără durere în regiunea lombară sau în unghiul costo-vertebral, în timp ce pielonefrita severă poate prezenta febră înaltă, tremor, greață, vărsături, durere în flanc și/sau în regiunea genitală. În general, manifestările au un debut acut, simptomele de cistită putând lipsi. Febra este principalul simptom care diferențiază cistita de pielonefrită. Febra din pielonefrită este frecvent înaltă, cu multiple vârfuri care se succed rapid, dar care cedează după 72 de ore de terapie. Bacteriemia apare la 20-30% din cazurile de pielonefrită. Pacienții cu diabet se pot prezenta cu uropatie obstructivă asociată cu necroză papilară acută, când papilele distruse produc obstrucția ureterului. Necroza papilară poate să apară și în unele cazuri de pielonefrită complicată prin obstrucție, în siclemie, în nefropatia analgezică sau în combinații ale acestor afecțiuni. În eventualitatea rară de apariție a necrozei papilare bilaterale, o creștere rapidă a creatininei serice poate fi primul indiciu al acestei afecțiuni. Pielonefrita *emfizematoasă* este deosebit de severă, este asociată cu producerea de gaz în țesutul renal și perirenal și apare aproape exclusiv la pacienții diabetici **(fig. 28-2)**. Pielonefrita *xantogranulomatoasă* apare atunci când obstrucția cronică de tract urinar (de obicei cauzată de calculi struvitici) în asociere cu infecția cronică duce la distrucția supurativă a țesutului renal **(fig. 28-3)**. La examenul morfopatologic, țesutul rezidual renal are frecvent o colorație galbenă, fiind prezentă o infiltrație cu macrofage pline de lipide (macrofage spumoase). Pielonefrita se poate complica prin formarea unui abces intraparenchimatos; prezența unui abces trebuie suspicionată în cazul în care pacientul prezintă febră persistentă și/sau bacteriemie în ciuda tratamentului antibiotic.

Prostatita Prostatita include atât anomalii infecțioase, cât și neinfecțioase ale prostatei. Infecțiile pot fi acute sau cronice, sunt aproape întotdeauna de origine bacteriană și sunt mult mai rare decât entitățile neinfecțioase care constituie sindromul de durere pelviană cronică (denumit anterior prostatită cronică). Prostatita acută bacteriană se manifestă prin disurie, polakiurie și durere la nivelul regiunii pelviene, prostatice sau perineale. În general, febra și frisonul sunt prezente împreună cu simptome de obstrucție vezicală. Prostatita cronică bacteriană are o prezentare clinică insidioasă, cu episoade de cistită recurentă, uneori asociate cu durere pelviană sau

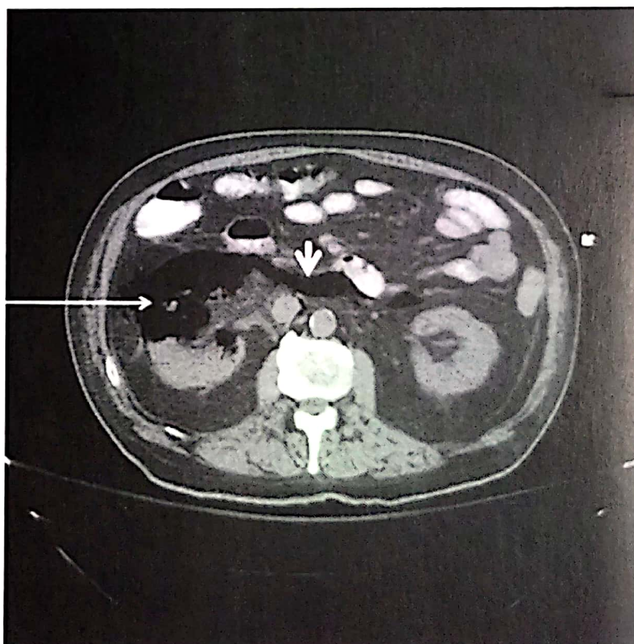
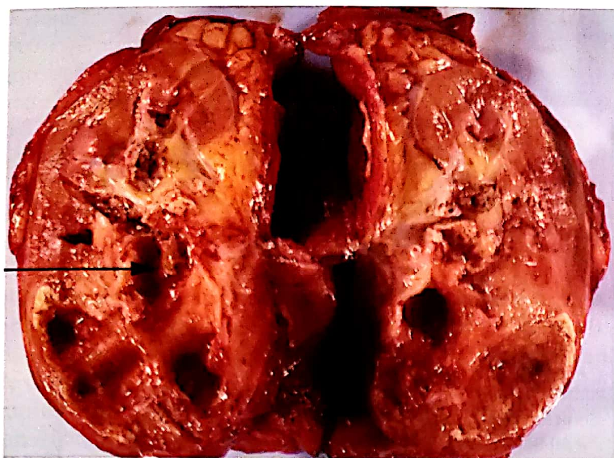
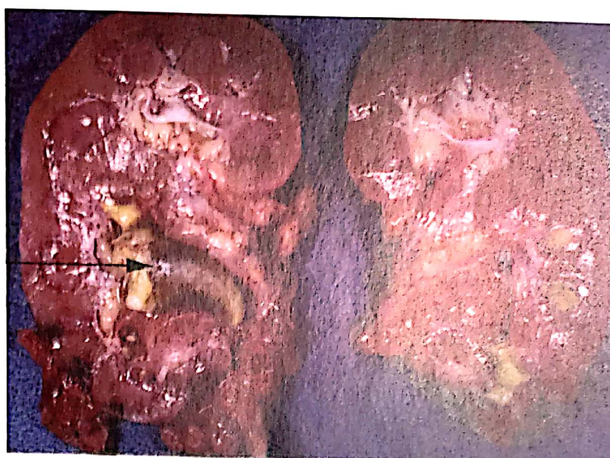


FIGURA 28-2
Pielonefrită emfizematoasă. Infecția rinichiului drept la un pacient diabetic cu *Escherichia coli*, un uropatogen facultativ anaerob și producător de gaz, a condus la distrucția parenchimului renal (*săgeată*) și la migrarea bulelor de aer prin spațiul retroperitoneal (*vârful săgeții*).



A



B

FIGURA 28-3
Pielonefrită xantogranulomatoasă. *A.* Această imagine arată distrugerea extinsă a parenchimului renal din cauza unei infecții supurative de lungă durată. Factorul precipitant a fost reprezentat de un calcul struvitic care a fost îndepărtat, lăsând o depresiune (*săgeată*). Efectul de masă exercitat de pielonefrita xantogranulomatoasă se pretează la diagnosticul diferențial cu o patologie renală malignă.

B. Un calcul struvitic voluminos (*săgeată*) obstruează pelvisul renal și sistemul caliceal. Polul inferior al rinichiului prezintă zone de hemoragie și necroză, cu colapsul zonelor corticale. (*Ambele imagini: prin amabilitatea dr. Dharam M. Ramnani, Virginia Urology Pathology Laboratory, Richmond, VA.*)

perineală. Bărbații cu episoade de cistită recurentă ar trebui evaluați pentru o posibilă afectare prostatică.

ITU complicată ITU complicată constă în episoade simptomatice de cistită sau pielonefrită la bărbatul sau femeia care prezintă fie o predispoziție anatomică spre infecție, fie un corp străin la nivelul tractului urinar, fie factori care predispun la un răspuns terapeutic întârziat.

METODE DE DIAGNOSTIC

Anamneza

Diagnosticul oricărui sindrom ITU sau bacteriurie asimptomatică pornește de la un istoric clinic amănunțit (fig. 28-4). Anamneza are o valoare predictivă înaltă în cazul cistitei necomplicate. O meta-analiză care evaluează probabilitatea ITU acute pe baza istoricului și a examenului clinic a arătat că, la femeile care se prezintă cu cel puțin un simptom de ITU (disurie, polakiurie, hematurie sau durere lombară) și fără alte complicații, probabilitatea cistitei acute sau a pielonefritei este de 50%. În cazul femeilor cu ITU recurente, acuratețea autodiagnosticului este chiar mai mare, ceea ce explică succesul tratamentului recurenței inițiate de către paciente. Dacă secrețiile vaginale modificate și factorii predispozanți la complicații sunt absenți, dar factorii favorizanți pentru ITU sunt prezenți, atunci probabilitatea ITU este aproape de 90%, nefiind necesară nicio evaluare de laborator. Similar, combinația disurie și polakiurie în absența secrețiilor vaginale modificate cresc probabilitatea ITU la 96%. Continuarea investigațiilor de laborator cu testul rapid de detectare a infecției urinare (dipstick) sau urocultura nu este necesară la acești pacienți pentru stabilirea terapiei țintite.

Când istoricul pacientului este aplicat ca o metodă de diagnostic, trebuie să ținem cont că studiile incluse în meta-analiza menționată mai sus nu au fost înscriși copii, adolescenți, gravide, bărbați sau pacienți cu ITU complicate. Un aspect important este că bolile transmise sexual (în particular cea provocată de *Chlamydia trachomatis*) ar putea fi tratate incorect ca o ITU, mai ales la pacientele cu vârsta sub 25 de ani. Diagnosticul diferențial al disuriei la femeie trebuie făcut cu cervicita (*C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*), vaginita (*Candida albicans, Trichomonas vaginalis*), uretrita herpetică, cistita interstițială și iritațiile neinfecțioase, vulvare sau vaginale. Femeile cu mai mult de un partener sexual și care nu folosesc constant prezervativul se află la un risc mai mare de a contracta atât ITU, cât și boli cu transmitere sexuală, iar simptomatologia uneori este insuficientă pentru a diferenția între aceste două patologii.

Testele dipstick, analiza urinei și urocultura

Metodele utile de diagnostic includ testul dipstick și sumarul de urină, ambele capabile să ofere informații referitoare la conduita terapeutică. Urocultura confirmă retrospectiv un diagnostic stabilit anterior. Înțelegerea parametrilor testului de detectare rapidă (dipstick) este importantă pentru a putea interpreta rezultatele sale. Doar membrii familiei Enterobacteriaceae convertesc nitratul la nitrit și trebuie să se acumuleze o cantitate suficient de mare de nitrit pentru a atinge limita de detecție. Dacă o femeie cu cistită acută consumă un volum mare de lichide și urinează frecvent, testul de detectare pentru nitrit este mai puțin probabil să fie pozitiv, chiar și când există infecție cu *E. coli*. Testul esterazei leucocitare detectează din urină această enzimă la nivelul polimorfonuclearelor gazdelor, indiferent dacă acestea sunt sau nu intacte. Multe studii au încercat

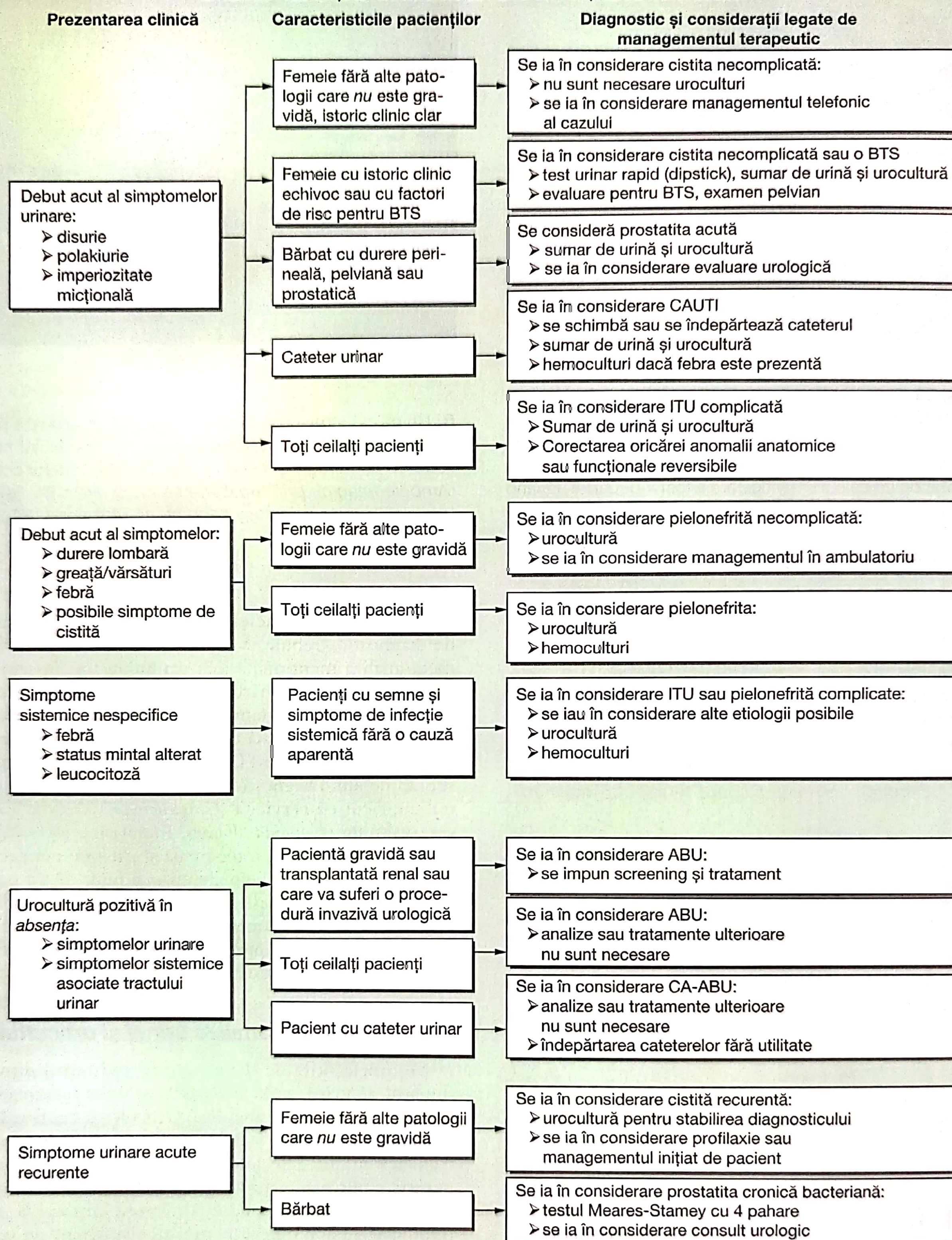


FIGURA 28-4
Abordarea diagnostică a infecțiilor urinare. BTS, boli cu transmitere sexuală; CAUTI, infecții de tract urinar asociate cateterismului urinar; ABU, bacteriurie asimptomatică; CA-ABU, bacteriurie asimptomatică asociată cateterismului urinar.

să descrie acuratețea de diagnostic a testelor rapide. Concluzia pentru clinicieni este că acestea pot confirma diagnosticul cistitei necomplicate la pacienții cu o probabilitate pretest suficient de ridicată. Atât prezența nitriților, cât și a esterazei leucocitare poate fi interpretată ca rezultat pozitiv. Hematuria sugerează, de asemenea, diagnosticul de ITU. Dacă se obțin testări negative pentru ambele tipuri de compuși la un pacient, se poate ridica suspiciunea unor alte cauze ale simptomelor sau se poate efectua urocultură. Un test rapid negativ la o gravidă nu este suficient de sensibil pentru a exclude bacteriuria asimptomatică, la care este necesară depistarea tuturor episoadelor de acest fel. În ceea ce privește populația masculină, performanța testelor rapide de diagnostic este diferită (este înalt specifică). În cazul pacienților instituționalizați, fără cateter urinar, aceste teste au o sensibilitate înaltă.

Examenul microscopic al urinei relevă piurie în aproape toate cazurile de cistită și hematurie la aproximativ 30% din cazuri. În practica medicală curentă, majoritatea spitalelor folosesc un sistem automat mai degrabă decât examinarea manuală a frotiului urinar. Un aparat aspiră proba de urină și clasifică apoi particulele din aceasta după mărime, formă, contrast, capacitatea de dispersie a luminii, volum și alte proprietăți. Calitatea sistemelor automate poate fi depășită de prezența unor erori de măsurare în cazul prezenței unei cantități mari de hematii dismorfice, de leucocite sau de cristale, rezultând erori de măsurare; în general, evaluarea cantitativă a bacteriilor este mai puțin exactă decât cea e hematiilor sau a leucocitelor. Recomandarea noastră este ca tabloul clinic al pacienților să primeze față de rezultatele uneori incongruente ale analizei urinare automate cu prezentarea clinică.

Detectarea bacteriei în urocultură reprezintă „standardul de aur" în diagnosticul ITU. Din nefericire, rezultatele uroculturii apar la minimum 24 de ore de la prezentarea pacientului, identificarea microorganismelor specifice poate necesita 24 de ore adiționale. În ceea ce privește numărătoare coloniilor, studii realizate la femei cu simptome de cistită au indicat că o valoare cut-off de 10^2/mL este mai sensibilă (95%) și mai specifică (85%) decât o limită de 10^5/mL pentru diagnosticul cistitei acute la femei. La bărbați, valoarea cut-off de diagnostic este de 10^3/mL. Probele de urină devin frecvent contaminate cu flora bacteriană normală de la nivelul uretrei distale, al vaginului sau al pielii. Acești agenți se pot multiplica dacă proba de urină este lăsată la temperatura camerei. În majoritatea situațiilor, o cultură polimicrobiană este rezultatul contaminării, cu excepția purtătorilor de cateter pentru o lungă perioadă, a pacienților cu retenție urinară cronică sau a pacienților cu fistulă între tractul urinar și tractul genital sau gastrointestinal.

DIAGNOSTIC

Abordarea diagnostică depinde de tipul de sindrom clinic ITU suspicionat (fig. 28-4).

Cistita necomplicată la femei

Cistita necomplicată la femei poate fi tratată pe baza unei anamneze corecte, sugestive pentru acest sindrom. Totuși, dacă simptomele nu sunt specifice sau dacă un istoric exact nu poate fi obținut, atunci se recomandă efectarea unui test rapid de detectare. Un test pozitiv pentru nitriți sau esterază leucocitară la o pacientă care prezintă un singur simptom de ITU crește probabilitatea ITU de la 50% la 80% și tratamentul empiric poate fi inițiat fără teste ulterioare. Un test dipstick negativ la aceste paciente nu exclude ITU, iar efectuarea unei uroculturi, a investigațiilor clinice atente și eventual a unui examen pelvian sunt recomandate. Aceste recomandări sunt realizate în contextul în care nu există factori asociați cu ITU complicată, de exemplu sarcina.

Cistita la bărbați

Semnele și simptomele cistitei la bărbați se aseamănă cu cele întâlnite la femei, însă această afecțiune are o serie de aspecte particulare atunci când se dezvoltă la bărbați. În prezența simptomatologiei specifice ITU, se recomandă obținerea unei probe de urină pentru cultură, întrucât prezența bacteriuriei poate diferenția diagnosticele mai puțin frecvente de prostatită bacteriană acută sau cronică de sindromul de durere pelviană cronică, care este mult mai frecvent și care nu se asociază cu bacteriurie, deci nu răspunde la antibioterapie. Dacă diagnosticul este neclar, culturi de „localizare" a infecției prin proba celor două sau patru pahare (test Meares-Stamey) după masajul prostatic ar trebui efectuate pentru a face diferența dintre sindroamele prostatice bacteriene și nonbacteriene, cu trimiterea pacientului la urolog. Adesea, bărbații cu ITU febrilă prezintă un nivel seric crescut al antigenului specific prostatic, precum și prostata și veziculele seminale mărite la ecografie – caracteristice pentru implicarea prostatei. La 85% din bărbații cu ITU febrilă, simptome ca retenția urinară, recidiva timpurie a ITU, hematuria în perioada de urmărire și dificultățile de golire au fost predictive pentru afecțiunile corectabile chirurgical. Bărbații care nu prezintă niciunul dintre aceste simptome au avut tract urinar superior și inferior normal la controlul urologic.

Bacteriuria asimptomatică

Diagnosticul bacteriuriei asimptomatice implică atât criterii microbiologice, cât și clinice. Criteriul microbiologic este de obicei prezența a cel puțin 10^5 UFC/mL, cu excepția infecțiilor asociate cateterelor, caz în care criteriul se aplică începând cu 10^2 UFC/mL. Criteriul clinic constă în lipsa semnelor sau a simptomelor asociate ITU.

TRATAMENT **Infecțiile de tract urinar**

Terapia antibiotică se impune în toate cazurile de ITU simptomatice. Alegerea agentului antibiotic, a dozei și a duratei tratamentului depinde de localizarea infecției și de prezența sau absența factorilor care duc la complicații. Fiecare categorie de ITU impune o abordare diferită, pornind de la sindromul clinic.

CISTITA NECOMPLICATĂ LA FEMEI Întrucât atât speciile care provoacă cistita acută necomplicată, cât și susceptibilitatea acestora la antibiotice este înalt

predictibilă, multe episoade de cistită necomplicată pot fi gestionate telefonic (fig. 28-4). Cea mai mare parte dintre pacienții cu alte sindroame ITU necesită evaluare diagnostică ulterioară. Deşi riscul complicaţiilor grave asociat managementului telefonic este scăzut, studiile care au investigat aceşti algoritmi au inclus preponderent femei caucaziene, sănătoase, care se aflau la un risc scăzut pentru complicaţiile ITU.

În 1999, TMP-SMX a fost recomandat ca agent de primă linie pentru tratamentul ITU necomplicate în ghidurile Infectious Diseases Society of America. Între timp, au crescut ratele de rezistență antibiotică ale uropatogenilor care produc cistita necomplicată, aprecierea importanţei pagubelor colaterale (definite mai jos) a crescut şi agenţi mai noi au fost studiaţi. Din păcate, nu mai există nici măcar un singur agent de elecţie în cazul cistitei acute necomplicate.

Pagubele colaterale se referă la efectele adverse ecologice ale terapiei antimicrobiene, incluzând distrugerea florei normale și selecția bacteriilor rezistente la antibiotice. Epidemiile intraspitaliceşti cu *Clostridium difficile* constituie un exemplu. Judecând efectul pagubelor colaterale în acest context, rezultă indicația că în ITU nu se alege ca primă linie de tratament un antibiotic doar pentru eficiența sa înaltă, dacă acesta prezintă totodată și efecte secundare semnificative asupra florei intestinale normale sau dacă este probabil ca el să modifice tiparul de rezistență bacteriană la nivelul florei. Antibioticele utilizate în ITU care au un impact minim asupra florei colonice includ pivmecilinam, fosfomicină și nitrofurantoin. Spre deosebire de acestea, TMP-SMX, chinolonele și ampicilina afectează în mod semnificativ flora fecală; aceşti agenţi sunt aceiaşi la care s-a demonstrat că a crescut rezistența bacteriană.

Există mai multe regimuri terapeutice eficiente pentru femeile cu cistită acută necomplicată (**tabelul 28-1**). TMP-SMX şi nitrofurantoinul sunt agenţi de primă linie terapeutică, foarte bine studiaţi. Agenţii de linia a doua includ fluorochinolonele şi antibioticele beta-lactamice. Tratamentul cu fosfomicină în doză unică este folosit pe scară largă în Europa, însă a produs rezultate neclare în studiile clinice randomizate. Pivmecilinam nu este disponibil în prezent în SUA sau Canada, dar este frecvent utilizat în unele ţări europene. Efectele pro şi contra al altor terapii sunt discutate pe scurt în continuare.

În mod clasic, TMP-SMX a fost recomandat ca terapie de primă linie a cistitei acute și rămâne oportună administrarea acestuia în regiuni unde ratele de rezistență nu depășesc 20%. Rezistența la TMP-SMX are consecințe clinice: la pacienţii infectaţi cu microorganisme rezistente şi care au fost trataţi cu TMP-SMX, durata de timp până la rezoluția simptomelor a fost mai mare, cu o rată de eşec clinic şi microbiologic mai înaltă. Factorii de risc individuali asociaţi cu o ITU cu o specie rezistentă de *E. coli* se referă la utilizarea recentă a TMP-SMX sau a altui antibiotic și călătoria recentă într-o zonă în care ratele de rezistenţă la TMP-SMX sunt ridicate. Contextul optim pentru administrarea empirică de TMP-SMX este ITU necomplicată la femeia compliantă terapeutic, astfel încât complicațiile, în eventualitatea apariţiei lor, să poată fi tratate prompt.

Rezistența la nitrofurantoin rămâne joasă, deși acesta este utilizat de peste 60 de ani. Deoarece acest antibiotic afectează metabolismul antibiotic în mai multe moduri, sunt necesare multe mutații pentru ca bacteria să dezvolte rezistență. Nitrofurantoinul rămâne înalt eficient asupra *E. coli* și a majorităţii bacteriilor non-*E. coli* izolate. Spre deosebire de acestea, *Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter* și *Candida* au rezistenţă intrinsecă la acest antibiotic. Regimul terapeutic cu nitrofurantoin a fost iniţial prescris pentru şapte zile, obţinându-se rezultate clinice şi microbiologice similare cu regimuri

TABELUL 28-1

STRATEGII DE TRATAMENT PENTRU CISTITA ACUTĂ NECOMPLICATĂ

ANTIBIOTIC ŞI DOZĂ	EFICIENȚA ESTIMATĂ CLINIC (%)	EFICIENȚA ANTIBACTERIANĂ ESTIMATĂ (%)	EFECTE ADVERSE FRECVENTE
Nitrofurantoin, 100 mg x 2/zi, 5-7 zile	84–95	86–92	Greață, cefalee
TMP-SMX, o tabletă DS, x 2/zi, 3 zile	90–100	91–100	Rash, urticarie, greață, vărsături, modificări hematologice
Fosfomicină în doză unică, pliculeț de 3 g	70–91	78–83	Diaree, greață, cefalee
Pivmecilinam, 400 mg, x 2/zi, 3-7 zile	55–82	74–84	Greață, vărsături, diaree
Fluorochinolone, doza variază în funcție de agent, regim de 3 zile	85–95	81–98	Greață, vărsături, diaree, cefalee, somnolență, insomnie
Beta-lactamine, doza variază în funcție de agent, regim de 5-7 zile	79–98	74–98	Diaree, greață, vărsături, rash, urticarie

Notă: ratele de eficacitate sunt valori medii sau intervale calculate din datele și studiile incluse în 2010 Infectious Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guideline for Treatment of Uncomplicated UTI. TMP-SMX, trimetroprim-sulfametoxazol; DS, double-strength (doză dublă: 160 mg trimetoprim și 800 mg sulfametoxazol)

pentru cinci zile sau cu un regim cu TMP-SMX de trei zile pentru tratarea cistitei acute la femei. Curele de trei zile cu nitrofurantoin nu sunt recomandate pentru cistita acută. Întrucât nitrofurantoinul nu se concentrează în țesuturi, nu poate fi administrat în caz de pielonefrită.

Majoritatea fluorochinolonelor sunt înalt eficiente ca terapie de scurtă durată a cistitei, cu excepția moxifloxacinului, care nu se concentrează suficient urinar. Printre fluorochinolonele frecvent utilizate pentru ITU se numără ofloxacina, ciprofloxacina și levofloxacina. Principala preocupare în tratamentul cu fluorochinolone este propagarea rezistenței bacteriene la această clasă antibiotică, nu doar printre uropatogeni, dar și în rândul altor microorganisme, putând genera infecții mai severe și mai complicate de tratat decât o simplă ITU necomplicată, cu alte localizări. Utilizarea fluorochinolonelor este un alt factor care generează epidemiile cu *C. difficile* în mediul spitalicesc. Majoritatea experților solicită limitarea utilizării fluorochinolonelor la cazuri de cistită necomplicată, cu germeni care nu răspund la niciun alt antibiotic. Utilizarea de chinolone la vârstnici a fost asociată cu un risc crescut de ruptură a tendonului lui Ahile.

Cu excepția pivmecilinamului, agenții beta-lactamici nu sunt la fel de eficienți ca TMP-SMX sau fluorochinolonele în cistita acută. Ratele de eradicare bacteriană sunt mai scăzute și ratele de recădere sunt mai înalte când se utilizează beta-lactamine. Explicația acestui fapt constă în ineficiența de eradicare a uropatogenilor de la nivelul tractului vaginal. De interes curent este rolul biofilmului bacterian intracelular. Multe dintre tulpinile de *E. coli* rezistente la TMP-SMX sunt rezistente și la amoxicilină și cefalexin; astfel, aceste antibiotice ar trebui utilizate doar la pacienții infectați cu tulpini sensibile.

Analgezicele urinare sunt indicate uneori pentru a grăbi dispariția disconfortului vezical. Fenazopiridina este utilizată pe scară largă în acest scop, dar poate provoca greață persistentă. Combinații analgezice care conțin antiseptice urinare (metenamină, albastru de metilen), un agent care acidifică urina (fosfatul de sodiu) și un agent antispastic (hiosciamina) sunt, de asemenea, disponibile.

PIELONEFRITA Întrucât pielonefrita este o infecție care invadează țesuturile, regimul terapeutic ales trebuie să aibă o probabilitate înaltă de a eradica microorganismul cauzal și ar trebui să atingă rapid nivelul sanguin terapeutic. Ratele crescute ale tulpinilor de *E. coli* rezistente la TMP-SMX la pacienții cu pielonefrită indică fluorochinolonele ca tratament de primă linie pentru pielonefrita acută necomplicată. Administrarea orală sau parenterală a acestora depinde de toleranța pacientului pentru administrarea orală. Un studiu clinic randomizat a demonstrat că o cură de șapte zile de ciprofloxacin administrat oral (500 mg de două ori pe zi, cu sau fără o doză inițială IV de 400 mg) a fost foarte eficientă în managementul inițial al pielonefritei la pacientul tratat în ambulatoriu. TMP-SMX administrat oral, în doză mare (o tabletă DS, de două ori pe zi, 14 zile), este de asemenea eficientă în tratarea pielonefritei acute necomplicate, dacă uropatogenul este cunoscut cu sensibilitate. Dacă nu se cunoaște susceptibilitatea bacteriană și se optează pentru tratamentul cu TMP-SMX, se recomandă administrarea a 1 g ceftriaxonă IV inițial. Beta-lactaminele orale sunt mai puțin eficiente decât fluorochinolonele și ar trebui utilizate cu precauție, ținând pacientul sub observație clinică atentă. Opțiunile pentru terapia parenterală în pielonefrita necomplicată sunt: fluorochinolonele, un aminoglicozid cu sau fără ampicilină, o cefalosporină cu spectru larg cu sau fără aminoglicozid sau un carbapenem. Combinațiile de beta-lactamine și inhibitorii de beta-lactamaze (de exemplu, ampicilină-sulbactam, ticarcilină-clavulanat, piperacilină-tazobactam) sau imipenem-cilastatin pot fi utilizate la pacienții cu un istoric mai complicat, episoade anterioare de pielonefrită sau manipulare recentă a tractului urinar; în general, tratamentul acetor pacienți ar trebui să fie ghidat de rezultatul uroculturilor. Odată ce pacientul a răspuns clinic, terapia parenterală ar trebui să fie înlocuită de terapia orală.

ITU LA FEMEIA GRAVIDĂ Nitrofurantoinul, ampicilina și cefalosporinele sunt considerate relativ sigure în prima parte a sarcinii. Rezultatele unui studiu caz-control retrospectiv care a sugerat o legătură între terapia cu nitrofurantoin și malformații congenitale încă așteaptă să fie validate. Sulfonamidele ar trebui cu siguranță evitate atât în primul trimestru (din cauza efectelor teratogene posibile), cât și în apropierea nașterii (deoarece ar putea participa la apariția icterului nuclear). Fluorochinolonele sunt evitate prin prisma posibilelor efecte adverse asupra dezvoltării cartilajelor fetale. Ampicilina și cefalosporinele au fost utilizate pe scară largă în sarcină și sunt agenții de elecție în tratamentul ITU simptomatice sau asimptomatice la gravide. În cazul pielonefritei manifestate clinic la femeia însărcinată, terapia cu antibiotice beta-lactamice administrate IV, împreună cu sau fără aminoglicozide, reprezintă opțiunea recomandată.

ITU LA BĂRBAȚI Întrucât prostata este implicată în majoritatea cazurilor de ITU febrile la bărbați, scopul la acești pacienți este eradicarea infecției prostatice odată cu infecția vezicii urinare. La bărbații cu ITU aparent necomplicată, se recomandă o cură de 7-14 zile de fluorochinolone sau TMP-SMX. Dacă se suspicionează prostatita acută bacteriană, terapia antibiotică trebuie inițiată după ce se obțin uro- și hemoculturi. Terapia trebuie să fie adaptată rezultatelor uroculturilor și să fie administrată 2-4 săptămâni. În cazurile de prostatită cronică bacteriană documentată, o cură de 4-6 săptămâni este frecvent necesară. Recurențele, care nu sunt neobișnuite în contextul prostatitei cronice, impun o cură de antibioterapie de 12 săptămâni.

ITU COMPLICATE ITU complicate (altele decât cele discutate anterior) apar la un grup heterogen de pacienți care prezintă diverse anomalii structurale și funcționale ale tractului urinar și ale rinichilor. Spectrul speciilor bacteriene și sensibilitatea acestora la antibiotice sunt, de asemenea, unele eterogene. În consecință, terapia ITU

complicate trebuie să fie ghidată de rezultatele uroculturii curente. Frecvent, la un pacient cu ITU complicată se pot folosi datele din istoricul medical pentru ghidarea antibioterapiei empirice până la obținerea rezultatelor uroculturii. Pielonefrita xantogranulomatoasă se tratează prin nefrectomie. Drenajul percutanat poate fi utilizat ca terapie inițială în pielonefrita emfizematoasă și poate fi urmat de nefrectomie electivă. Necroza papilară cu obstrucție necesită intervenții pentru înlăturarea obstacolului și pentru prezervarea funcției renale.

BACTERIURIA ASIMPTOMATICĂ Tratamentul bacteriuriei asimptomatice nu scade frecvența infecțiilor simptomatice sau a complicațiilor cu excepția femeilor gravide, a pacienților care suferă intervenții chirurgicale în sfera urologică, a pacienților neutropenici sau la cei supuși la transplant renal. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la femeile gravide și la pacienții care vor suferi intervenții chirurgicale în sfera urologică trebuie să fie ghidat de rezultatele uroculturii. În toate celelalte populații, atât screeningul, cât și tratarea bacteriuriei asimptomatice sunt descurajate. Majoritatea cazurilor de bacteriurie asociată cateterelor sunt asimptomatice și nu impun terapia antibiotică.

ITU ASOCIATE CATETERELOR (CAUTI)

Există multe ghiduri elaborate pentru tratamentul CAUTI, care se definesc prin bacteriurie și simptome urinare la pacientul cateterizat. Semnele și simptomele sunt fie localizate la nivelul tractului urinar, fie pot include manifestări sistemice care nu pot fi explicate de o altă cauză (precum febra). Valoarea cut-off pentru bacteriurie variază de la 10^3 UFC/mL până la $\geq 10^5$ UFC/ml. În centrul patogenezei CAUTI se află formarea unui biofilm – un strat de uropatogeni vii – la suprafața cateterului urinar. Acesta afectează atât strategiile terapeutice, cât și pe cele preventive. Microorganismele de la nivelul biofilmului au o rezistență crescută la acțiunea bactericidă a antibioticelor, iar eradicarea biofilmului asociat cateterului este dificilă fără îndepărtarea acestuia. Mai mult, întrucât cateterele oferă o cale de acces bacteriilor către vezica urinară, bacteriuria este inevitabilă în contextul unui portaj de lungă durată a cateterului.

Semnele și simptomele tipice de ITU, incluzând durerea, imperiozitatea micțională, disuria, febra, leucocitoza periferică și piuria au o valoare predictivă mai redusă pentru diagnosticul ITU la pacienții cateterizați. Mai mult, prezența bacteriuriei la un pacient febril posesor de cateter nu indică neapărat CAUTI și ar trebui cercetate alte etiologii posibile ale febrei.

Etiologia CAUTI este diversă, rezultatele uroculturii fiind esențiale pentru ghidarea tratamentului. Există dovezi suficient de puternice care să susțină schimbarea cateterului în cursul tratamentului pentru CAUTI. Scopul este îndepărtarea bacteriilor asociate biofilmului care ar putea să servească drept rezervor de reinfecție. Studiile morfopatologice au arătat că mulți purtători de cateter de lungă durată au pielonefrită ocultă. Un studiu randomizat pe pacienți cu leziune spinală care au fost cateterizați intermitent a indicat că recăderile sunt mai frecvente după opt zile de tratament decât după 14 zile. În general, se recomandă un regim antibiotic 7-14 zile, însă sunt necesare studii suplimentare referitoare la durata terapeutică optimă.

La purtătorii de cateter de lungă durată, atât antibioticele sistemice, cât și compușii care acidifiază urina, soluțiile antimicrobiene pentru lavajul vezicii, dezinfectanții topici, cât și pungile de drenaj cu antibiotic s-au demonstrat ineficiente pentru prevenirea debutului bacteriuriei și s-au asociat cu apariția de microorganisme rezistente. Cele mai bune strategii pentru prevenirea CAUTI sunt evitarea inserției inutile de catetere și îndepărtarea lor când acestea nu mai sunt necesare. Nu există suficiente date care să recomande înlocuirea cateterelor urinare obișnuite cu cateterismul suprapubian sau cu prezervativ urinar (cateter urinar extern) cu scopul de a preveni CAUTI. Totuși, cateterizarea intermitentă este de preferat celei de lungă durată în anumite populații (de exemplu, la pacienții cu leziuni spinale) pentru a preveni atât complicațiile infecțioase, cât și pe cele anatomice. Cateterele speciale antimicrobiene impregnate cu argint sau nitrofurazon nu au demonstrat un beneficiu clinic semnificativ în reducerea ratei ITU simptomatice.

CANDIDURIA Apariția *Candidei* în urină reprezintă o complicație din ce în ce mai frecventă a cateterizării urinare, în special la pacienții din unitățile de terapie intensivă, cei care iau antibioterapie cu spectru larg și cei cu diabet zaharat. *C. albicans* este specia cel mai frecvent izolată, deși *C. glabrata* și alte specii non-albicans sunt izolate frecvent. Prezentarea clinică variază de la o descoperire de laborator asimptomatică la pielonefrită și eventual sepsis. La pacienții asimptomatici, îndepărtarea cateterului uretral duce la rezoluția candiduriei în peste o treime din cazuri. Tratamentul este recomandat pacienților cu cistită simptomatică sau pielonefrită și pentru cei care sunt la risc înalt de boală diseminată. Categoria pacienților la risc înalt include pacienții neutropenici, pacienții manipulați urologic și nou-născuții cu greutate mică la naștere. Fluconazol (200-400 mg/zi, 14 zile) se concentrează intens în urină și reprezintă terapia de primă linie pentru infecțiile cu *Candida* ale tractului urinar. Azolii mai noi și echinocandinele se caracterizează prin eliminare urinară scăzută, deci nu sunt recomandate, deși există o serie de cazuri raportate în care candiduria a fost eradicată prin folosirea acestor agenți. Pentru tulpinile de *Candida* cu rezistență crescută la fluconazol, se poate administra flucitozin oral și/sau amfotericină B parenteral. Irigarea vezicii cu amfotericină B nu este în mod normal recomandată.

PREOFILAXIA RECURENȚEI ITU LA FEMEI

Recurența cistitei necomplicate la femeile de vârstă fertilă este frecventă și se recomandă adoptarea unei strategii de prevenire dacă ITU recurente compromit stilul de viață obișnuit al pacientei. Limita de cel puțin două episoade simptomatice pe an nu este absolută; deciziile referitoare la

strategiile de prevenire trebuie luate ținând cont de preferințele pacientelor.

Sunt disponibile trei strategii profilactice: terapie continuă, postcoitală sau inițiată de pacientă. Profilaxia continuă și postcoitală implică în mod obișnuit tratamentul cu doze mici de TMP-SMX, o fluorochinolonă sau nitrofurantoin. Aceste regimuri sunt înalt eficiente în perioada în care se administrează. Tipic, un astfel de regim se prescrie pentru șase luni și apoi se oprește, punct în care recurența ITU revine frecvent la valoarea de bază. Dacă reapar infecții deranjante, regimul profilactic poate fi reluat pentru o perioadă mai lungă.

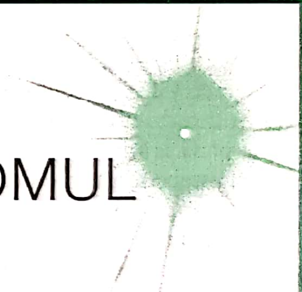
Terapia inițiată de pacientă implică asigurarea acesteia cu materiale pentru urocultură și cu automedicație pentru o cură de antibiotice la primele simptome de infecție. Proba de urocultură este plasată la frigider și apoi adusă la cabinetul medicului pentru confirmarea diagnosticului. Dacă există o relație bună medic-pacient, urocultura poate fi omisă atât timp cât episoadele simptomatice răspund complet la terapia pe termen scurt și nu sunt urmate de recăderi.

PROGNOSTIC

Cistita este un factor de risc pentru cistita recurentă și pielonefrită. Bacteriuria asimptomatică este frecventă la vârstnici și la purtătorii de cateter, dar nu crește ea singură mortalitatea. Relațiile dintre ITU recurente, pielonefrita cronică și insuficiența renală au fost studiate amănunțit. În absența anomaliilor anatomice, infecția recurentă la copii și adulți nu duce la pielonefrită cronică sau insuficiență renală. Mai mult, infecția nu joacă un rol principal în nefrita cronică interstițială; agenții etiologici principali pentru această entitate patologică sunt abuzul medicației analgezice, obstrucția, refluxul și expunerea la toxine. În prezența anomaliilor renale (mai ales calculi obstructivi), infecția ca factor secundar poate accelera distrugerea parenchimului renal. La pacienții cu leziuni spinale, utilizarea unui cateter vezical de lungă durată este un factor de risc recunoscut pentru neoplasmul vezical. Bacteriuria cronică ce generează inflamație cronică este una dintre posibilele explicații ale acestui fenomen.

CAPITOLUL 29

CISTITA INTERSTIȚIALĂ/SINDROMUL VEZICII DUREROASE



John W. Warren

Majoritatea clinicienilor care consultă pacienți în regim ambulatoriu descoperă cazuri de cistită interstițială/sindromul vezicii dureroase (CI/SVD) nediagnosticate. Această afecțiune cronică se caracterizează prin durere percepută de la nivelul vezicii urinare, imperiozitate micțională, polakiurie și nicturie. După criteriile de diagnostic actuale, majoritatea cazurilor apar la femei. Simptomele fluctuează pe parcursul a mai multor luni sau ani, sau chiar pe parcursul întregii vieți a pacientului. Spectrul intensității simptomelor este vast. Durerea poate fi insuportabilă, imperiozitatea poate fi deranjantă, polakiuria poate să atingă 60 de micțiuni/24 de ore, iar nicturia poate să fie atât de intensă, încât să ducă la deprivare de somn. Aceste simptome pot deveni deci dizabilitante, afectând negativ activitățile zilnice, programul profesional sau relațiile interpersonale; pacienții cu CI/SVD declară o calitate a vieții inferioară pacienților cu boală renală în stadiu terminal. Etiologia CI/SVD este necunoscută. Totuși aceasta nu este o afecțiune nou descoperită, primele cazuri fiind descrise la sfârșitul sec al XIX-lea la un pacient cu simptomele descrise anterior și ulcer izolat vizibil la cistoscopie (denumit în prezent ulcerul lui Hunner, după urologul care a realizat prima raportare a acestuia). În următoarele decade, a devenit evident faptul că mulți pacienți cu simptome similare nu prezintă acest ulcer. Se cunoaște acum că mai mult de 10% din pacienții cu CI/SVD prezintă ulcerul Hunner.

Definiția CI/SVD, criteriile de diagnostic, precum și nomenclatura acestei afecțiuni continuă să se dezvolte. După definiția celor de la The International Continence Society, o organizație al cărui scop principal de activitate este studierea tractului urinar inferior și a planșeului pelvian, SVD constă în „reclamarea unei dureri suprapubiene asociată cu umplerea vezicii, acompaniată de alte simptome, precum creșterea frecvenței micționale atât în timpul zilei, cât și în

timpul nopții, în absența dovezilor prezenței unei infecții de tract urinar sau a altor patologii". În practică, clinicienii interpretează această definiție incluzând toate cazurile de durere cronică pelviană, care crește în intensitate odată cu umplerea vezicii și/sau descrește odată cu golirea acesteia, și care nu pot fi explicate prin alte cauze etiologice indentificabile.

Mulți dintre pacienții cu CI/SVD prezintă și alte simptome, precum fibromialgie, sindrom de oboseală cronică (neurastenie), sindrom de intestin iritabil, vulvodinie sau migrenă. Aceste sindroame poartă colectiv denumirea de sindroame somatice funcționale (SSF): sindroame clinice în care durerea și fatigabilitatea se află în prim planul manifestărilor, dar în care atât analizele de laborator, cât și cele histologice sunt normale. Asemenea CI/SVD, SSF se asociază frecvent cu depresia și anxietatea. Majoritatea cazurilor se întâlnesc în rândul femeilor, un pacient putând prezenta mai multe tipuri de SSF. Având în vedere contextul și comorbiditățile similare, CI/SVD este uneori încadrat ca SSF.

EPIDEMIOLOGIE

Studii populaționale contemporane arată o prevalență de 2-3% a CI/SVD la femei și, respectiv, de 1-2% la bărbații din SUA. Zeci de ani s-a considerat că 90% din cazurile de CI/SVD apar la femei. Aceste date de prevalență au stat la baza unor noi studii care să determine proporția de bărbați cu simptomatologie atribuită prostatitei cronice (denumită în prezent prostatită cronică/sindrom dureros pelvian cronic), care de fapt se încadrau în tabloul diagnostic al CI/SVD. Nu au fost concepute încă studii adecvate pentru raportarea incidenței CI/SVD.

La femei, CI/SVD debutează în medie la începutul decadei a cincea de viață, însă poate să apară de la vârsta copilăriei și până la începutul decadei a șaptea de viață. Factorii de risc (antecedente medicale care diferențiază cazurile de boală de cazurile control) sunt reprezentați în primul rând de prezența anterioară a unui SSF, probabilitatea de CI/SVD fiind cu atât mai mare cu cât sunt prezente mai multe tipuri de SSF la acel pacient. Deși inițial intervențiile chirurgicale erau considerate factor de risc pentru CI/SVD, analizele care au luat în calcul SSF au respins această asociere. O minoritate dintre pacienți prezintă o infecție bacteriană de tract urinar (ITU) la debutul CI/SVD.

Istoria naturală a CI/SVD nu este cunoscută. Deși interpretarea studiilor provenite din mediul urologic și uro-ginecologic sugera inițial că CI/SVD este o maladie care afectează un pacient pentru toată viața, studiile populaționale sugerează că o parte dintre indivizii cu CI/SVD nu se adresează specialiștilor și există chiar posibilitatea să nu se adreseze unui serviciu medical deloc. De asemenea, majoritatea studiilor de prevalență nu arată o creștere a acesteia cu vârsta, lucru surprinzător întrucât era un model așteptat în contextul unei maladii nefatale care debutează în principal la vârstă adultă și care se extinde pe parcursul întregii vieți. În concluzie, este rezonabil să afirmăm că pacienții îngrijiți de serviciile de urologie reprezintă populația de pacienți cu cel mai sever și recalcitrant CI/SVD.

PATOLOGIE

În rândul celor ≥ 10% din pacienții cu CI/SVD care prezintă ulcerul lui Hunner, termenul de *cistită interstițială* descrie în mod corect tabloul histopatologic. Majoritatea acestor pacienți prezintă inflamație independentă, mastocite și țesut de granulație. Totuși, la 90% dintre pacienții care nu prezintă ulcerații, mucoasa vezicii urinare este relativ normală, cu inflamație redusă.

ETIOLOGIE

Au fost prezentate numeroase teorii referitoare la patogeneza CI/SVD. Faptul că teoriile inițiale s-au axat asupra vezicii urinare nu este surprinzător. De exemplu, CI/SVD a fost tratat inițial ca infecție cronică a vezicii urinare. Tehnici sofisticate nu au identificat ulterior un microorganism patogen cauzal nici în urină, nici în țesutul vezical; totuși, pacienții investigați prin aceste metode aveau CI/SVD cronic și rezultatele nu pot exclude posibilitatea ca o infecție să fi declanșat CI/SVD sau să fie o trăsătură precoce a CI/SVD. Alți factori proinflamatori, inclusiv rolul mastocitelor, au fost luați în considerare, însă așa cum s-a precizat anterior, cei 90% din pacienți care nu prezintă ulcerul lui Hunner nu au modificări inflamatoare notabile la nivelul vezicii urinare și nici mastocitoză locală semnificativă. A fost luată în considerare și ipoteza autoimună, însă autoanticorpii sunt nespecifici și în titru scăzut, ceea ce orientează mai curând către ipoteza de a fi un rezultat mai mult decât o cauză pentru CI/SVD. Permeabilitatea crescută a mucoasei vezicii urinare ca o consecință a unor defecte ale epiteliului sau ale glicozaminoglicanilor (care tapetează mucoasa vezicii urinare) a fost studiată frecvent, însă rezultatele nu au fost concludente.

Investigarea unor cauze exterioare vezicii urinare au fost declanșate de asocierea cu SSF. Mulți dintre pacienții cu SSF au o sensibilitate anormală la durere, definită prin (1) prag dureros scăzut în zonele corpului fără legătură cu sindromul diagnosticat, (2) control neurologic descendent disfuncțional al simțului tactil și (3) amplificarea răspunsurilor cerebrale generate de atingere prin studiile de neuroimagistică funcțională. La pacienții cu CI/SVD, zone ale corpului la distanță de vezică sunt mai sensibile la durere decât în cazul pacienților fără CI/SVD. Toate aceste date sunt compatibile cu upreglarea procesării senzoriale la nivel cerebral. Astfel, teoria principală este că toate aceste sindroame care apar concomitent împărtășesc o procesare anormală a semnalelor senzoriale la nivel cerebral. Totuși, istoricul este un criteriu esențial pentru stabilirea cauzalității și nu există încă niciun studiu care să demonstreze că sensibilitatea anormală la durere precedă CI/SVD sau SSF.

PREZENTARE CLINICĂ

La unii pacienți, CI/SVD are un debut treptat și/sau simptomele cardinale (durere, imperiozitate micțională, polakiurie, nicturie) apar la momente diferite în timp și fără o ordine anume. Alți pacienți pot preciza cu acuratețe data debutului simptomatologiei CI/SVD. Mai mult de jumătate dintre aceștia descriu debutul sub forma unor dureri sau arsuri asociate urinării. Acest simptom, numit de obicei *disurie*, este caracteristic ITU. Așa cum s-a precizat anterior, doar o minoritate dintre pacienții cu CI/SVD care primesc tratament medical după debutul simptomatologiei prezintă uropatogeni sau leocócite în urină. Acești pacienți, dar și mulți alții cu debut acut de CI/SVD, sunt tratați cu antibiotice pentru suspiciunea de ITU. Bărbații care se prezintă cu asemenea simptome sunt tratați pentru prostatită bacteriană cronică. Simptome persistente sau recurente în absența bacteriuriei impun diagnosticul

diferențial cu CI/SVD. Astfel, diagnosticul de CI/SVD se pune tardiv (uneori după ani de la debut), însă interesul recent crescut pentru această patologie a scurtat în ultima vreme intervalul de diagnostic.

Durerea din CI/SVD prezintă accentuare suprapubiană și depinde de starea de repleție a vezicii urinare. Două treimi din femeile cu CI/SVD declară două sau mai multe puncte algice. Cel mai frecvent (raportat de 80% din femei) și, în general, cel mai dureros este zona suprapubiană. Aproximativ 35% din femeile afectate prezintă durere la nivelul uretrei, 25% la nivelul vulvei și 30% în zone neuro-genitale, cu precădere la nivel lombar, fesier sau al coapselor, anterior sau posterior. Durerea din CI/SVD este descrisă cel mai frecvent ca disconfort sau durere de intensitate scăzută, cu caracter presional, poate apărea la palpare, este pătrunzătoare sau cu caracter pulsatil. Util în diferențierea CI/SVD de alte cauze de durere pelviană este raportul strâns cu gradul de repleție vezicală în 95% din cazuri: umplerea vezicii duce la exacerbarea durerii, în timp ce micțiunea o ameliorează. Aproape la fel de mulți pacienți relatează un *pattern* derutant, care presupune agravarea durerii la ingestia anumitor alimente. Proporții mai mici – dar totuși majoritatea – dintre paciente relatează că durerea din CI/SVD este accentuată de menstruație, de stres, de îmbrăcăminte strâmtă, de exerciții fizice, de călătoria într-un autovehicul sau de penetrarea vaginală (în timpul ei sau după).

Durerea uretrală și vulvară în CI/SVD este una specială. Pe lângă caracterele descriptive ale durerii tipice CI/SVD menționate anterior, durerea este frecvent descrisă ca o arsură, înțepătură sau ca o durere ascuțită accentuată de atingere, tampoane sau contact sexual vaginal. Pacienții declară că durerea uretrală este accentuată în timpul micțiunii și scade în intensitate ulterior. Aceste caracteristici au determinat ca durerea uretrală din CI/SVD să fie frecvent diagnosticată greșit ca sindrom cronic uretral, în timp ce durerile vulvare din CI/SVD au fost clasificate ca vulvodinii.

La mulți dintre pacienții cu CI/SVD, există o legătură între durere și imperiozitatea micțională; două treimi dintre pacienți descriu imperiozitatea ca o dorință de a ameliora durerea. Doar 20% descriu imperiozitatea apărută prin dorința de a evita incontinența; de fapt, foarte puțini dintre pacienții cu CI/SVD sunt incontinenți. Polakiuria poate fi severă, cu 85% din pacienți micționând mai mult de 10 ori pe 24 de ore, unii chiar de 60 de ori în 24 de ore. Micțiunea continuă pe parcursul nopții și nicturia sunt frecvente și adesea asociate cu simptomele deprivării de somn.

Pe lângă aceste simptome comune ale CI/SVD, pot fi prezente și alte simptome adiționale la nivelul tractului urinar sau în afara acestuia. Printre simptomele urinare se numără dificultatea în inițierea micțiunii și perceperea unei dificultăți de golire a vezicii sau a spasmelor vezicale. Alte simptome non-urinare sunt manifestările care aparțin SSF asociate, precum și simptome care nu se încadrează într-un sindrom clinic, precum amorțeală, spasme musculare, amețeală, tinitus și vedere încețoșată.

Durerea, imperiozitatea urinară și polakiuria din cadrul CI/SVD pot fi debilitante. O toaletă în vecinătate este o preocupare constantă a pacienților afectați, aceștia raportând atât dificultăți la locul de muncă, cât și în viața personală, în cadrul călătoriilor, a diverselor activități din timpul liber sau chiar și pentru cele mai scurte deplasări în afara casei. Relațiile familiale sau sexuale pot suferi consecutiv acestor simptome.

DIAGNOSTIC

Clasic, CI/SVD a fost considerată o boală rară, diagnosticată de urologi la cistoscopie. Totuși, această afecțiune este mult mai comună decât se credea inițial. În prezent, acest diagnostic este luat în considerare mai timpuriu în cursul evoluției sale și este gestionat mai frecvent de medicii de familie. Rezultatele examenului fizic, ale sumarului de urină și ale procedurilor urologice sunt insensibile și nespecifice. Astfel, diagnosticul se bazează pe prezența simptomelor caracteristice și pe excluderea patologiilor cu o prezentare clinică similară.

În diagnosticul diferențial al CI/SVD pot fi luate în considerare trei categorii de patologii. Prima reprezintă alte cauze identificabile de boală, care prezintă durere pelviană și/sau simptome urinare, incluzând infecțiile comune (ITU recurente, vaginită, herpes genital), cistita secundară iradierii, tratamentul cu ciclofosfamidă sau tuberculoză, vezica neurogenă, calculi vezicali, diverticul uretral, neoplasm al vezicii urinare, al uterului, al colului uterin, al vaginului sau al uretrei și, la bărbați, cancerul de prostată. Vezica hiperactivă este o afecțiune cronică la femei și bărbați care se prezintă ca polakiurie și imperiozitate; se diferențiază de CI/SVD prin elemente de anamneză: durerea nu se întâlnește în vezica hiperactivă și imperiozitatea este motivată de dorința de a evita incontinența. Endometrioza este un caz special: poate fi asimptomatică sau poate cauza durere pelviană, dismenoree, dispareunie, toate acestea fiind tipuri de durere care pretează la diagnosticul diferențial cu CI/SVD. Deși vezica reprezintă o zonă rară de implante a țesutului endometrial ectopic, poate cauza simptome urinare, iar sindromul care rezultă poate mima CI/SVD. Chiar dacă se indentifică endometrioză, când nu există țesut ectopic la nivelul vezicii este greu de diferențiat dacă este un factor cauzal pentru sau este conexă cu simptomele de CI/SVD.

A doua categorie de tulburări cu care se face diagnosticul diferențial al CI/SVD înglobează SSF, care pot acompania boala. CI/SVD poate fi diagnosticată eronat drept durere pelviană cronică, sindrom de intestin iritabil sau fibromialgie. Diagnosticul corect poate fi stabilit doar atunci când durerea începe să se modifice odată cu gradul de repleție al vezicii sau când alte simptome urinare apar sau încep să devină mai importante.

A treia categorie se referă la sindroamele cu care CI/SVD se aseamănă din perspectiva durerii reflexe. Aceste sindroame includ vulvodinia și sindromul uretral cronic. În studii la adulți care prezintă simptoame cronice urinare, distribuția simptomelor este similară la femei și la bărbați, ceea ce pune sub semnul întrebării diferențele dintre CI/SVD, vezica hiperactivă, hiperplazia prostatică benignă și prostatita cronică/sindromul dureros pelvian cronic.

În concluzie, CI/SVD ar trebui considerată în vederea diagnosticului diferențial cu „ITU" persistente sau recurente, dar cu uroculturi negative, „vezica hiperactivă" cu durere, sindromul dureros cronic pelvian, endometrioză, vulvodinie sau SSF cu simptome urinare și în cadrul diagnosticului de prostatită cronică. Așa cum a fost menționat anterior, simptomele importante pentru diagnosticul CI/SVD sunt exacerbarea durerii consecutivă umplerii vezicii urinare sau în urma consumului anumitor alimente sau băuturi și amelioararea durerii odată cu micțiunea.

Cistoscopia sub anestezie era inițial considerată necesară pentru diagnosticul CI/SVD datorită posibilității descoperirii unui ulcer Hunner sau, la 90% din pacienții care nu prezintă acest ulcer, peteșii hemoragice apărute secundar distensiei

vezicale. Totuși, întrucât aceste elemente sunt nespecifice, mulți specialiști nu consideră această procedură necesară. În prezent, întrucât procedurile urologice nu sunt deosebit de utile în diagnosticul CI/SVD, trimiterea la urolog se face mai ales pentru diagnosticul diferențial cu alte cauze urologice sau pentru administrarea unui tratament mai avansat.

Un pacient tipic se prezintă la medicul de familie după zile, săptămâni sau luni de durere, imperiozitate, polakiurie și/sau nicturie. Prezența în urină a nitriților, a leucocitelor și a bacteriilor uropatogene ar trebui să conducă la tratarea unei ITU sau a prostatitei bacteriene, la femei și, respectiv, la bărbați. Persistența sau recurența simptomelor în absența bacteriuriei ar trebui să conducă la efectuarea unui examen pelvian pentru femei și un test pentru antigenul specific prostatic seric la bărbați, un test de citologie urinară și diagnosticul diferențial cu CI/SVD la ambele sexe.

În diagnosticul de CI/SVD, sunt utile întrebări referitoare la durere, presiune și disconfort. CI/SVD ar trebui luată în considerare dacă oricare dintre aceste senzații sunt raportate între ombilic și regiunea superioară a coapselor, anterior sau posterior, într-unul sau mai multe puncte. Sunt potrivite întrebările deschise de tipul „Pe măsură ce se apropie următorul act urinar, durerea dumneavoastră se ameliorează, se agravează sau este aceeași?" și „După ce urinați, durerea dumneavoastră se ameliorează, se agravează sau este aceeași?". Stabilirea unei legături între anumiți factori alimentari și accentuarea durerii susține probabilitatea CI/SVD și reprezintă baza unor prime măsuri terapeutice. Anamneza imperiozității constă în explicarea fenomenului către pacient ca o nevoie imperioasă de a urina care este dificil de amânat, întrebări ulterioare elucidând dacă imperiozitatea micțională este motivată de ameliorarea durerii sau de prevenirea incontinenței. Pentru a stabili severitatea și a cuantifica simptomele, durerea și imperiozitatea ar trebui estimate de pacient pe o scară de la 0–10, cu 0 însemnând deloc și 10 find cel mai rău imaginabil. Polakiuria trebuie determinată pe 24 de ore, la fel și numărul de episoade de nicturie pe noapte care provoacă trezirea pacientului.

Aproape jumătate dintre pacienții cu CI/SVD prezintă hematurie microscopică, intermitentă sau persistentă. Aceste semne, împreună cu necesitatea de a exclude litiaza renală sau neoplasmul vezical, impun trimiterea la medicul urolog sau ginecolog. Inițierea terapiei pentru CI/SVD nu afectează evaluarea urologică ulterioară.

TRATAMENT **Cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase**

Scopul terapiei este vindecarea simptomelor CI/SVD, provocarea constând în faptul că nu există tratament eficient pentru toți pacienții. Totuși, la majoritatea pacienților simptomele vor fi atenuate printr-un management multidisciplinar. Strategia corectă este începerea printr-o abordare terapeutică cât mai puțin invazivă, trecând la cele mai invazive doar dacă sunt necesare și doar sub supravegherea medicului urolog sau a ginecologului. Tacticile terapeutice includ elemente de educare a pacientului, modificări ale dietei, medicație, fizioterapie pentru planșeul pelvian și tratarea SSF asociate.

De la debutul simptomelor pot să treacă luni sau ani și viața pacientului poate fi deranjată continuu de vizite medicale repetate, care provoacă frustrare și disperare atât pacientului, cât și medicului. Într-o astfel de situație, stabilirea unui diagnostic cert este benefic. Medicul ar trebui să discute despre afecțiune, diagnostic, strategii terapeutice și prognostic atât cu pacientul, cât și cu membrii de familie importanți pentru pacient, care trebuie să conștientizeze impactul pe care CI/SVD îl poate avea asupra pacientului, chiar dacă nu există semne vizibile de boală. Aceste informații sunt relevante mai ales pentru partenerii sexuali, întrucât exacerbarea durerii în timpul și după contactul sexual este frecventă în CI/SVD. În procesul educațional, asociațiile de pacienți precum Interstitial Cystitis Network (*http://www.ic-network.com*) și Interstitial Cystitis Association (*http://www.ichelp.org*) pot fi utile.

De-a lungul timpului, pacienții identifică anumite alimente sau băuturi al căror consum duce la exacerbarea simptomelor. Astfel de alimente sunt ardeii iuți, ciocolata, citricele, roșiile, alcoolul, băuturile cu cafeină sau băuturile carbogazoase; listele complete cu factorii agravanți cei mai frecvenți se găsesc pe cele două site-uri menționate mai sus. Pentru a realiza o dietă potrivită, majoritatea pacienților exclud inițial de pe listă toate alimentele posibil agravante și apoi le introduc treptat, câte unul pe rând, pentru a depista exact pe cele care agravează simptomele CI/SVD. Pacienții ar trebui să testeze și dacă simptomele lor sunt reduse de un consum mai mic sau mai mare de lichide.

În ceea ce privește medicația orală în CI/SVD, antiinflamatoarele nesteroidiene sunt utilizate în mod obișnuit ca medicație de primă linie, dar frecvent fără rezultate. Un mic studiu clinic randomizat și controlat a sugerat că amitriptilina este o alegere rezonabilă ca agent de linie a doua. Acest medicament este utilizat pentru efectul dovedit pe care îl are asupra durerii neuropate și nu pentru efectul antidepresiv. O doză inițială de 25 mg seara, înainte de culcare, este crescută săptămânal cu încă 25 mg până la atingerea dozei țintă de 100 mg (sau mai puțin, dacă o ameliorare importantă se obține la o doză mai mică). Pot apărea efecte secundare, precum uscăciunea gurii (xerostomie), creștere în greutate, sedare și constipație. Dacă acest regim terapeutic nu controlează eficient simptomele, se poate adăuga pentosan polisulfat, un polizaharid semisintetic, în doze de 100 mg de 3 ori pe zi. Efectul său teoretic constă în refacerea stratului de glicozaminoglicani aflat la suprafața mucoasei vezicii urinare, însă în studiile clinice randomizate efectul benefic s-a dovedit modest în raport cu placebo. Efectele adverse sunt rare și includ simptome gastrointestinale, cefalee și alopecie. Pentosan polisulfatul are efecte slabe anticoagulante și ar trebui evitat la pacienții care prezintă tulburări de coagulare.

Sensibilitatea dureroasă a planșeului pelvian este frecvent raportată de pacienții cu CI/SVD. Un studiu clinic randomizat de mici dimensiuni, dar inteligent conceput, sugerează că fizioterapia săptămânală țintită asupra mușchilor și țesuturilor moi de la nivelul planșeului pelvian reduce simptomele mai mult decât o durată similară de masaj corporal complet. Această intervenție poate fi inițiată sub îndrumarea unui fizioterapeut experimentat, concomitent cu probarea diferitelor regimuri medicamentoase.

Diferite raportări sugerează că tratarea cu succes a unui SSF conduce, de asemenea, la diminuarea simptomatologiei celorlalte SSF asociate. Așa cum am menționat anterior, CI/SVD se asociază cu unul sau mai multe

SSF. Astfel, pare rezonabil să sperăm că, în măsura în care SSF pot fi tratate cu succes, simptomele de CI/SVD vor fi, de asemenea, ameliorate.

Dacă aceste terapii combinate, pe o perioadă de câteva luni, nu se dovedesc eficiente în a ameliora simptomele, pacientul ar trebui trimis pentru o evaluare urologică sau ginecologică, unde poate beneficia de tratamente mai complexe. Cistoscopia sub anestezie permite distensia vezicii cu apă, o procedură care ameliorează simptomele la aproximativ 40% din pacienţi pentru mai multe luni şi poate fi repetată la nevoie. Pentru puţinii pacienţi cu ulcer Hunner, cauterizarea se poate dovedi, de asemenea, utilă. Instilaţia vezicii urinare cu soluţii de lidocaină poate fi practicată de mai multe ori. Un studiu clinic randomizat de mici dimensiuni a demonstrat că instilaţia de dimetil sulfoxid este mai eficientă ca placebo la semnificativ mai mulţi pacienţi. Medicii experimentaţi în tratamentul CI/SVD raportează utilizarea cu succes a anticonvulsivantelor, a narcoticelor şi a ciclosporinei în cadrul tratamentului complex al bolii. Specialiştii în durere pot fi, de asemenea, utili. Se poate testa neuromodularea sacrală prin intermediul unui electrod temporar percutanat; în cazul în care se dovedeşte eficientă, se poate monta un dispozitiv permanent. În cazul unui număr foarte mic de pacienţi cu simptome severe, intervenţii chirurgicale precum cistoplastia, cistectomia parţială sau totală şi derivaţiile urinare se pot dovedi eficiente.

CAPITOLUL 30

BOLILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ: PREZENTARE GENERALĂ ȘI ABORDARE CLINICĂ

Jeanne M. Marrazzo ■ King K. Holmes

CLASIFICARE ȘI EPIDEMIOLOGIE

La nivel mondial, majoritatea adulţilor contractează cel puţin o boală cu transmitere sexuală (BTS) şi mulţi dintre ei prezintă risc de complicaţii. De exemplu, estimările arată că, anual, 6,2 milioane de persoane din Statele Unite dobândesc o nouă infecţie genitală cu virusul papilloma uman (HPV), şi multe dintre aceste persoane sunt la risc de neoplazii genitale. Anumite BTS, precum sifilisul, gonoreea, infecţia cu HIV, hepatita B şi şancrul, au frecvenţă maximă în rândul unor „populaţii centrale" caracterizate prin număr crescut de parteneri sexuali, fie consecutivi, fie în paralel, sau prin reţele sexuale „dense", puternic interconectate – de exemplu, ce pot implica lucrătorii sexuali şi clienţii lor, unii bărbaţi care fac sex cu bărbaţi (BSB) şi persoane implicate în utilizarea de droguri ilegale, în special a cocainei crack şi metamfetaminei. Alte BTS sunt distribuite mai uniform în comunităţi. De exemplu, infecţiile cu *Chlamydia*, infecţiile genitale cu HPV şi herpesul genital pot avea o largă răspândire, chiar şi în rândul populaţiilor considerate cu risc scăzut.

În general, o combinaţie de trei factori determină rata iniţială de răspândire a oricărei BTS într-o populaţie: expunerea sexuală a persoanelor cu risc de a contracta o astfel de infecţie de la persoanele infectate, eficienţa transmiterii per expunere şi durata infectivităţii celor infectaţi. Astfel, eforturile privind prevenirea şi controlul BTS vizează reducerea expunerii sexuale a celor susceptibili de a contracta o infecţie de la persoanele infectate (de exemplu, prin consiliere individuală şi eforturi pentru a schimba normele comportamentului sexual, precum şi prin diferite eforturi privind controlul BTS menite să reducă procentul populaţiei infectate), scăderea duratei infectivităţii (prin diagnostic precoce şi tratament curativ sau supresor) şi scăderea eficienţei transmiterii (de exemplu, prin promovarea folosirii prezervativului şi a practicilor sexuale mai sigure, prin utilizarea diferitelor vaccinuri şi, recent, prin circumcizie la persoanele de sex masculin).



În toate societăţile, BTS sunt printre cele mai frecvente boli infecţioase, cu peste 30 de infecţii clasificate acum ca având cale de transmitere predominant sexuală sau frecvent sexuală (**tabelul 30-1**). În ţările în curs de dezvoltare, cu trei sferturi din populaţia lumii şi cu 90% din totalul BTS la nivel mondial, factori precum creşterea demografică (mai ales în grupele de vârstă corespunzătoare adolescenţilor şi adulţilor tineri), migrarea din mediul rural spre cel urban, războaiele, insuficienţa sau lipsa resurselor privind sănătatea reproducerii pentru femei

TABELUL 30-1

MICROORGANISME TRANSMISE ȘI TRANSMISIBILE PE CALE SEXUALĂ

BACTERII	VIRUSURI	ALTELE[a]
Transmise la adulți în primul rând prin contact sexual		
Neisseria gonorrhoeae *Chlamydia trachomatis* *Treponema pallidum* *Haemophilus ducreyi* *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis* *Ureaplasma urealyticum* *Mycoplasma genitalium*	HIV (tipurile 1 și 2) Virusul uman limfotropic T tip I Herpes simplex tip 2 Virusul papilloma uman (genotipuri genitale multiple) Virus hepatitic B[b] Molluscum contagiosum	*Trichomonas vaginalis* *Pthirus pubis*
Transmiterea sexuală este descrisă în mod repetat, dar nu este complet definită sau nu reprezintă modalitatea predominantă		
Mycoplasma hominis *Gardnerella vaginalis* și alte bacterii vaginale *Streptococcus* de grup B *Mobiluncus* spp. *Helicobacter cinaedi* *Helicobacter fennelliae*	Citomegalovirus Virusul uman limfotropic T tip II Virus hepatitic C Virus hepatitic D (?) Herpes simplex tip 1 Virusul Epstein-Barr (?) Herpesvirus uman tip 8	*Candida albicans* *Sarcoptes scabiae*
Transmitere prin contact sexual ce implică expunere fecal-orală; de importanță în scădere la bărbații care fac sex cu bărbați		
Shigella spp. *Campylobacter* spp.	Virus hepatitic A	*Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica*

[a] Inclusiv protozoare, ectoparaziți și fungi.
[b] În rândul pacienților din SUA pentru care se poate stabili un factor de risc, majoritatea infecțiilor cu virus hepatitic B sunt transmise pe cale sexuală.

și sărăcia creează o vulnerabilitate extraordinară la bolile cauzate de sexul neprotejat.

În anii 1990, în China, Rusia și în alte state din fosta Uniune Sovietică, în Africa de Sud, structurile sociale interne au suferit o schimbare rapidă după deschiderea granițelor către Vest, declanșând noi epidemii de infecție cu HIV și de alte BTS. În ciuda progreselor în furnizarea de tratamente antiretrovirale de mare eficacitate la nivel mondial, HIV rămâne principala cauză de mortalitate în unele țări în curs de dezvoltare, iar HPV și virusul hepatitei B (VHB) rămân cauze importante de carcinom cervical și, respectiv, hepatocelular – două dintre cele mai frecvente neoplasme din țările în curs de dezvoltare. Infecțiile cu virus Herpes simplex cu transmitere sexuală (VHS) provoacă acum majoritatea bolilor ulceroase genitale din lumea întreagă și un procent crescut de cazuri de herpes genital în țările în curs de dezvoltare cu epidemii cu infecție cu HIV generalizată, unde bucla de feedback pozitiv între transmiterea VHS și HIV este o problemă dificilă, tot mai prezentă. În ciuda acestei asocieri consistente, studiile randomizate care evaluează eficacitatea terapiei antivirale în supresia VHS atât la persoanele HIV negative, cât și la cele HIV pozitive nu au demonstrat un efect protector consistent al acestei terapii în ceea ce privește contractarea sau transmiterea HIV. La jumătatea anilor 1990, au fost raportate anual la nivel mondial aproximativ 350 de milioane de cazuri noi de cinci BTS curabile – gonoree, infecție cu *Chlamydia*, sifilis, șancroid și trichomoniază. Până la 50% din femeile de vârstă reproductivă din țările în curs de dezvoltare au vaginoză bacteriană (probabil contractată pe cale sexuală). Toate aceste cinci boli curabile au fost asociate cu un risc crescut de transmitere sau infectare cu HIV.

În Statele Unite, prevalența anticorpilor anti-VHS-2 a început să scadă la sfârșitul anilor 1990, în special în rândul adolescenților și adulților tineri; acest declin se datorează, probabil, creșterii vârstei de începere a vieții sexuale, creșterii folosirii prezervativului și ratelor mai mici de parteneri multipli (≥ 4), după cum arată analizele U.S. Youth Risk Behavior Surveillance System. De asemenea, incidența anuală estimată a infecției cu VHB a scăzut dramatic de la jumătatea anilor 1980; probabil că această scădere se datorează mai degrabă adoptării unor practici sexuale mai sigure și scăderii folosirii acelorași ace de către consumatorii de droguri intravenoase decât folosirii vaccinului antihepatită B, a cărui acoperire în rândul adulților tineri (inclusiv a celor cu risc crescut pentru această infecție) a fost inițial foarte scăzută. HPV genital rămâne cel mai frecvent patogen cu transmitere sexuală din această țară, într-un studiu realizat între 1990 și 2000 pe o cohortă de femei din Washington inițial HPV-negative, aflate la vârsta colegiului, active sexual, 60% din aceste persoane s-au infectat în decurs de 5 ani. Introducerea pe scară largă a vaccinării anti-HPV în rândul femeilor tinere promite o scădere a incidenței infecției cu tipurile de HPV incluse în vaccin.

În țările industrializate, teama de infecția cu HIV de la jumătatea anilor 1980, combinată cu intervențiile comportamentale aplicate pe scară largă și cu o mai bună organizare a sistemelor de asistență a BTS curabile, a redus inițial curba transmiterii acestor boli. Totuși, există focare de transmitere hiperendemică în sud-estul Statelor Unite și în majoritatea

orașelor mari americane. Ratele gonoreei și sifilisului rămân ridicate în SUA, mai mari decât în orice altă țară industrializată din Occident.

În Statele Unite, Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolilor (CDC) a compilat datele raportate privind BTS din 1941. Incidența raportată a gonoreei a atins un vârf la 468 de cazuri pentru o populație de 100.000 de persoane la jumătatea anilor 1970, a scăzut la un minimum de 112 cazuri la 100.000 în 2004 și a rămas relativ neschimbată până în 2008. Ca urmare a creșterii ratei de testare și a disponibilității unor teste mai sensibile, incidența raportată pentru infecția cu *Chlamydia trachomatis* a crescut constant din 1984, când a început raportarea, atingând un vârf de 401 cazuri la 100.000 de persoane în 2008. Incidența sifilisului primar și secundar la 100.000 de persoane a atins maximul în 1946, cu 71 de cazuri, a scăzut rapid la 3,9 cazuri în 1956, a variat între 10 și 15 cazuri până în 1987 (cu rate intens crescute în rândul BSB și al afroamericanilor) și apoi a scăzut la un minimum de 2,1 cazuri în 2000-2001 (ratele scăzând mai rapid în rândul heterosexualilor afroamericani). Din nefericire, începând din 1996, odată cu introducerea terapiei antiretrovirale înalt eficientă, folosirea tot mai frecventă a „serosortării“ (adică, evitarea practicării sexului neprotejat între parteneri HIV-serodiscordanți, adică unul HIV-pozitiv, iar celălalt, HIV-negativ, dar nu și între parteneri HIV-seroconcordanți, adică ambii HIV-pozitiv, o strategie care nu oferă nicio protecție împotriva altor BTS în afara infecției cu HIV), precum și epidemia în creștere a consumului de metamfetamină, America de Nord și Europa au cunoscut o recrudescență remarcabilă a infecțiilor cu gonoree, sifilis și *Chlamydia* în rândul BSB, înregistrând focare de infecție cu un tip rar de *Chlamydia* (limfogranulomul venerian; LGV), care dispăruseră în timpul erei SIDA. Aceste evoluții au dus la o rată înaltă de coinfectare cu HIV și cu alți agenți patogeni transmiși pe cale sexuală (în special, sifilis și LGV), în primul rând în categoria BSB.

MANAGEMENTUL CELOR MAI FRECVENTE SINDROAME ASOCIATE BOLILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ

Deși alte capitole analizează managementul BTS specifice, descriind tratamentul pe baza diagnosticării unei anumite infecții, majoritatea pacienților sunt abordați (cel puțin inițial) în funcție de simptomele, semnele și factorii de risc pe care îi prezintă, chiar și în țările industrializate. **Tabelul 30-2** listează câteva dintre cele mai frecvente sindroame BTS și etiologiile lor microbiene. În continuare sunt descrise strategiile de management ale acestor sindroame. Capitolul 39 abordează managementul infecțiilor cu retrovirusuri umane.

Asistența și managementul BTS încep cu evaluarea riscului și continuă cu evaluarea clinică, realizarea testelor sau screeningului diagnostic, tratament și profilaxie. Într-adevăr, îngrijirea de rutină pentru orice pacient începe cu evaluarea riscului (de exemplu, de boli cardiovasculare, de cancer). Evaluarea riscului de BTS/infecție cu HIV este importantă în asistența primară, asistența de urgență sau la camerele de gardă, precum și în centrele de specialitate care oferă servicii de asistență adolescenților, servicii privind infecția cu HIV/SIDA, asistență prenatală și planificare familială. Evaluarea

TABELUL 30-2

SINDROAME MAJORE ASOCIATE INFECȚIILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ ȘI ETIOLOGIILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ

SINDROM	ETIOLOGIA INFECȚIILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ
SIDA	HIV tipurile 1 și 2
Uretrită: bărbați	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* (subspecii de urealyticum?), *Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimită	*C. trachomatis, N, gonorrhoeae*
Infecții de tract genital inferior: femei	
Cistită/uretrită	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV
Cervicită mucopurulentă	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvită	*Candida albicans*, HSV
Vulvovaginită	*C. albicans, T. vaginalis*
Vaginoză bacteriană (VB)	Bacterii asociate VB (vezi în text)
Boală inflamatoare pelviană acută	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterii asociate VB, *M. genitalium*, streptococi de grup B
Infertilitate	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterii asociate VB
Leziuni ulcerative ale zonei genitale	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, C. trachomatis* (tulpinile LGV), *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis*
Complicații în sarcină/puerperiu	Câtiva agenți implicați
Infecții intestinale	
Proctită	*C. trachomatis, N, gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolită sau enterocolită	Specii *Campylobacter*, specii *Shigella, Entamoeba histolytica*, alți patogeni enterici
Enterită	*Giardia lamblia*
Artrită acută cu infecție urogenitală sau viremie	*N. gonnorhoeae* (de exemplu, DGI*), C. trachomatis* (de exemplu, artrită reactivă), HVB
Veruci genitale și anale	HPV (30 de tipuri genitale)
Sindrom de mononucleoză	CMV, HIV, EBV
Hepatită	Virusuri hepatitice, *T. pallidum*, CMV, EBV

(continuare)

TABELUL 30-2

SINDROAME MAJORE ASOCIATE INFECȚIILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ ȘI ETIOLOGIILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ (*CONTINUARE*)

SINDROM	ETIOLOGIA INFECȚIILOR CU TRANSMITERE SEXUALĂ
Neoplazii	
Displazii cu celule scuamoase și cancere ale cervixului, anusului, vulvei, vaginului sau penisului	HPV (în special tipurile 16, 18, 31 și 45)
Sarcomul Kaposi, limfoamele body-cavity	HHV-8
Leucemia cu celule T	HTLV-I
Carcinomul hepatocelular	HBV
Parapareză spastică tropicală	HTLV-I
Scabie	*Sarcoptex scabiei*
Pediculoza pubiană	*Pthirus pubis*

Abrevieri: CMV, citomogelavirus; IGD, infecție gonococică diseminată; EBV, virus Epstein-Barr; VHB, virusul hepatitic B, HHV-8, herpevirus uman tip 8; HPV, virus Papilloma uman; HSV – Herpes simplex virus; HTLV, virus uman cu limfotropism pentru celulele T; LGV, limfogranulomul venerian.

riscului BTS/HIV ghidează detectarea agentului patogen și interpretarea simptomelor care ar putea ține de BTS; de asemenea, ghidează deciziile privind screeningul sau tratamentul profilactic/preventiv; consilierea și intervenția în scopul reducerii riscului (de exemplu, vaccinarea împotriva hepatitei B); tratarea partenerilor pacienților cu infecții cunoscute. Primul pas simplu în evaluarea riscului de BTS/HIV constă în obținerea unor date demografice de rutină (de exemplu, sex, vârstă, zonă de rezidență). De exemplu, ghidurile naționale recomandă cu fermitate screeningul de rutină pentru toate femeile cu vârstă sub 25 de ani pentru infecția cu *C. trachomatis.* **Tabelul 30-3** furnizează un set de 10 întrebări de evaluare a riscului de BTS/HIV pe care clinicienii le pot adresa verbal sau pe care sistemele de asistență medicală le pot adapta (cu răspunsuri de tip Da/Nu), într-un chestionar de rutină disponibil în clinici, pe care fiecare să îl completeze. Enunțul care deschide chestionarul oferă permisiunea unei discuții pe subiecte care pot fi percepute ca sensibile sau inacceptabile din punct de vedere social de către cei care le aduc in discuție și pacienți deopotrivă.

Evaluarea riscului este urmată de evaluarea clinică (solicitarea informațiilor privind semnele și simptomele curente de BTS). Testele pentru confirmarea diagnosticului (pentru persoanele care prezintă astfel de semne și simptome) sau testele de screening (pentru cele care nu prezintă semne și simptome) pot include examinare microscopică, culturi, teste de detectare antigenică, tehnici de amplificare nucleotidică (NAAT) sau teste serologice. Tratamentul inițial simptomatic ar trebui să acopere cele mai probabile cauze. Pentru anumite sindroame, rezultatele testelor rapide pot

TABELUL 30-3

10 ÎNTREBĂRI PENTRU EVALUAREA RISCULUI DE BTS/HIV

Declarație de asumare a chestionarului:
Pentru a vă putea furniza cea mai bună asistență și îngrijire astăzi și pentru a înțelege riscurile de a suferi de anumite infecții, este necesar să discutăm despre comportamentul dvs. sexual.

Întrebări de screening:
(1) Aveți vreun motiv să credeți că puteți suferi de o infecție cu transmitere sexuală? Dacă da, de ce?
(2) Pentru toți adolescenții sub 18 ani: Ați început să aveți orice fel de activitate sexuală?

Istoricul privind BTS:
(3) Ați avut vreodată vreo infecție cu transmitere sexuală sau orice infecție genitală? Dacă da, care a fost aceasta?

Preferințe sexuale:
(4) Ați avut sex cu bărbați, cu femei sau cu ambele sexe?

Utilizarea de droguri injectabile:
(5) V-ați injectat vreodată (ați luat o doză) cu droguri? (Dacă da, ați folosit vreodată acele sau echipamentul de injectare ale altcuiva?)
(6) Ați avut vreodată sex cu un bărbat homo- sau bisexual sau cu persoane care și-au injectat vreodată droguri?

Caracteristicile partenerului/partenerilor:
(7) A(u) avut partenerul(ii) tău(tăi) vreo infecție cu transmitere sexuală? Dacă da, ce fel de infecție?
(8) A avut partenerul tău alți parteneri sexuali în perioada în care ați fost împreună?

Listă de simptome BTS:
(9) Ai avut recent vreunul din aceste simptome?

Pentru bărbați	Pentru femei
(a) Scurgere de puroi (picătură) la nivelul penisului	(a) Scurgeri vaginale anormale (în cantitate crescută, cu miros anormal sau de culoare anormală, galbenă)
(b) Răni (ulcerații) sau erupții în zona genitală	(b) Răni (ulcerații), erupții sau mâncărime în zona genitală

Practici sexuale în ultimele două luni (pentru pacienții care au răspuns cu Da la oricare dintre întrebările de mai sus, pentru a ghida examinarea și testarea)
(10) Aș dori să vă întreb acum care dintre părțile corpului dvs. ar fi putut să fie expuse unei infecții BTS (de exemplu, penisul, gura, vaginul, anusul)

Întrebare privind interesul privind testele screening pentru BTS (pentru pacienții care au răspuns cu Nu la toate întrebările de mai sus):
(11) Ați dori să fiți testat pentru HIV sau pentru oricare dintre BTS astăzi? (dacă da, clinicianul poate întreba pentru care BTS și de ce.)

Sursa: adaptare după JR Curtis, KK Holmes, în KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, ed. A 4-a, New York, McGraw-Hill, 2008.

îngusta spectrul tratamentului considerat inițial (de exemplu, microscopie salină pentru secreția vaginală pentru femeile cu leucoree, colorație Gram pentru scurgeri uretrale pentru bărbații cu astfel de semne, test RPR (rapid plasma reagin, pentru ulcerul genital). După începerea tratamentului, managementul BTS continuă cu cei „4C“

de prevenire și control: contactarea partenerilor (vezi mai departe în același capitol „Profilaxia și controlul BTS"), asigurarea complianței la tratament, și consilierea privind reducerea riscului, inclusiv promovarea folosirii prezervativului (condom) și oferirea de prezervative.

În concordanță cu ghidurile actuale, toți adulții trebuie să fie supuși testului de screening pentru infecția cu HIV-1 cel puțin o dată în viață, și de mai multe ori dacă sunt la risc pentru contractarea acestui virus.

URETRITA LA BĂRBAȚI

Uretrita provoacă în cazul bărbaților scurgeri uretrale, disurie sau ambele, de obicei fără creșterea frecvenței urinării. Cauzele bolii includ *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, virusul Herpes simplex (HSV) și adenovirusurile.

Până recent, *C. trachomatis* era responsabilă de 30-40% din uretritele non-gonococice (NGU), mai ales la bărbații heterosexuali; totuși, proporția de cazuri atribuibile acestui microorganism a scăzut probabil în unele grupuri populaționale ce beneficiază de programe eficiente de control privind *Chlamydia*, iar bărbații de vârste mai înaintate cu uretrită prezintă mai rar infecție cu *Chlamydia*. HSV și *T. vaginalis* provoacă fiecare o mică parte din NGU în Statele Unite. Recent, numeroase studii au implicat consistent *M. genitalium* ca sursă probabilă a numeroase cazuri de uretrită negative pentru *Chlamydia*. Mai puține studii decât în trecut au implicat *Ureaplasma*; microorganismele din acest gen au fot împărțite în *U. urealyticum* și *U. parvum*, iar câteva studii sugerează o asociere între NGU și *U. urealyticum* – dar nu și *U. parvum*. Bacteriile coliforme pot provoca uretrită la bărbații care practică penetrarea anală. Diagnosticarea inițială a uretritei la bărbați include în mod curent teste specifice doar pentru *N. gonorrhoeae* și pentru *C. trachomatis*; nu include încă testarea specifică pentru *Mycoplasma* sau *Ureaplasma*. Abordarea pacientului suspectat de uretrită poate fi rezumată astfel:

1. *Stabilirea prezenței uretritei*. Dacă exprimarea dinspre proximal spre distal („milking") a uretrei nu provoacă apariția unei scurgeri purulente sau mucopurulente, chiar și după ce pacientul nu a micționat timp de câteva ore (sau de preferat la prima oră a dimineții), pregătirea unui frotiu cu colorație Gram pentru o scurgere evidentă sau pentru o probă uretrală obținută cu ajutorul unui mic tampon urogenital de 2-3 cm relevă de obicei ≥ 5 neutrofile/câmpurile 1000x în zonele care conțin celule; în infecția gonococică, un astfel de tampon relevă de obicei și diplococi gram-negativi intracelular. Ca variantă, sedimentul centrifugat din primii 20-30 mL de urină – ideal recoltată din prima urină a dimineții – poate fi examinat pentru celule inflamatoare, fie la microscopul ce indică peste 10 leucocite pe câmpurile high-power, fie prin măsurarea esterazei leococitare. Pacienții simptomatici care nu prezintă semne obiective de uretrită pot avea probleme funcționale, mai degrabă decât organice, și în general nu răspund la tratamente repetate cu antibiotice.
2. *Evaluarea prezenței complicațiilor sau a diagnosticelor alternative*. Un scurt istoric și o examinare vor exclude epididimita și complicațiile sistemice, precum infecția gonococică diseminată și artrita reactivă. Deși examinarea digitală a prostatei contribuie arareori la evaluare în cazul bărbaților tineri activi sexual cu uretrită, bărbații cu disurie fără semne de uretrită ar trebui să fie examinați prin palparea prostatei, prin analize de urină și culturi, pentru a exclude prezența prostatitei bacteriene și a cistitei.
3. *Evaluarea pentru infecție gonococică și cu Chlamydia*. Absența diplococilor tipici gram-negativi pe frotiul colorat Gram din exsudatul uretral conținând celule inflamatoare garantează un diagnostic preliminar de NGU, deoarece acest test are sensibilitate de 98% pentru diagnosticul de infecție uretrală gonococică. Totuși, un procent crescut de bărbați cu simptome și/sau semne de uretrită sunt evaluați simultan pentru infecția cu *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* prin tehnici „multiplex" de amplificare nucleotidică (NAAT) din prima urină a dimineții. Proba de urină supusă testării ar trebui să conțină primii 10-15 mL din jetul de urină, iar pacienții trebuie să nu fi urinat în ultimele două ore, dacă acest lucru este posibil. Culturile sau NAAT pentru *N. gonorrhoeae* pot fi pozitive atunci când frotiul colorat Gram este negativ; în până la 30% din cazurile de uretrită, unele tulpini de *N. gonorrhoeae* pot fi prezente în frotiurile cu colorație Gram negative. Rezultatele testelor pentru infecția gonococică sau cu *Chlamydia* prezic prognosticul pacientului, care va avea un risc mai mare de NGU recurent dacă aceste rezultate sunt negative, decât dacă ar fi pozitive. De asemenea, rezultatele pot influența consilierea pe care medicul o oferă pacientului, precum și abordarea partenerului sexual al pacientului.
4. *Tratați prompt uretrita în așteptarea sosirii rezultatelor analizelor*.

TRATAMENT **Uretrita la bărbați**

Tabelul 30-4 redă abordarea în pași a bărbaților activi sexual cu scurgere uretrală și/sau cu disurie.

În practică, în cazul în care colorația Gram nu evidențiază gonococi, uretrita se tratează cu o combinație eficientă pentru NGU, precum azitromicina sau doxiciclina. Ambele sunt eficiente, deși azitromicina oferă rezultate mai bune în infecția cu *M. genitalium*. Dacă sunt evidențiați gonococi pe colorația Gram sau dacă nu sunt realizate teste diagnostice pentru a exclude gonoreea în mod cert, tratamentul trebuie să includă o administrare unică pentru gonoree (vezi Cap. 49), plus tratament cu azitromicină sau doxiciclină pentru *C. trachomatis*, care provoacă frecvent o coinfecție la bărbații cu uretrită gonococică. Partenerii sexuali ar trebui, la modul ideal, să fie testați pentru infecția gonococică sau cu *Chlamydia*; indiferent dacă sunt sau nu testați pentru aceste infecții, ei ar trebui să primească totuși același tratament ca pentru pacienții bărbați de la care a pornit investigația. Pacienții la care se confirmă persistența sau recurența uretritei după tratament ar trebui să primească din nou tratamentul inițial, dacă nu au fost complianți la prima administrare sau dacă s-au reexpus la pacientul netratat. În caz contrar, o probă recoltată cu ajutorul tamponului intrauretral

TABELUL 30-4

MANAGEMENTUL SCURGERII URETRALE LA BĂRBAȚI

CAUZE UZUALE	EVALUARE INIȚIALĂ UZUALĂ
Chlamydia trachomatis *Neisseria gonorrhoeae* *Ureaplasma urealyticum* *Trichomonas vaginalis* Virusul Herpes simplex	Demonstrarea scurgerii uretrale sau a piuriei Excluderea complicațiilor locale sau sistemice Colorația Gram din scurgerea uretrală pentru confirmarea uretritei depistează diplococi gram-negativi Testarea pentru *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*

Tratamentul inițial adresat pacientului și partenerilor săi

Tratarea gonoreei (dacă aceasta nu a fost exclusă): Ceftriaxonă, 250 mg i.m. *sau* Cefpodoxim, 400 mg p.o. *sau* Cefixim, 400 mg p.o.[a]	plus	**Tratarea infecției cu *Chlamydia*:** Azitromicină, 1 g p.o. *sau* Doxiciclină, 100 mg x 2/zi p.o. x 7 zile

Managementul recurențelor

Confirmă prezența dovezilor obiective de uretrită. Dacă pacientul a fost reexpus la un partener nou sau netratat, acesta și partenerul său vor repeta tratamentul.

Dacă pacientul nu a fost reexpus, se ia în considerare infecția cu *T. vaginalis*[b], cu *M. genitalium* sau *Ureaplasma* rezistentă la doxiciclină și se ia în considerare tratamentul cu metronidazol, cu azitromicină sau cu ambele.

[a] Date la zi privind rezistența antimicrobiană a *N. gonorrhoeae* (în SUA) pot fi obținute via *http://www.cdc.gov/std.*

[b] La bărbați, diagnosticul infecției cu *T. vaginalis* necesită realizarea de culturi (sau teste de amplificare a acizilor nucleici, dacă sunt disponibile) a unei probe din sedimentul de urină din prima urină a dimineții sau dintr-o probă uretrală recoltată cu ajutorul unui tampon înainte de micțiune.

și o probă de urină recoltată din prima urină a dimineții ar trebui testate pentru *T. vaginalis* (în mod curent, cele mai bune rezultate se obțin prin culturi, deși tehnicile de amplificare nucleotidică sunt mai sensibile și au șanse să devină accesibile din punct de vedere comercial în viitor). În cazul în care se confirmă complianța bolnavului la tratamentul inițial, iar reexpunerea la un partener sexual netratat se dovedește puțin probabilă, tratamentul recomandat constă în administrarea de metronidazol sau tinidazol (2 g p.o. în doză unică); azitromicina este deosebit de importantă dacă acest medicament nu a făcut parte din tratamentul inițial.

EPIDIDIMITA

Epididimita acută, aproape întotdeauna unilaterală, provoacă durere, tumefacție și disconfort la nivelul epididimului, cu sau fără simptome sau semne de uretrită. Această afecțiune trebuie diferențiată de torsiunea, de tumorile sau de traumatismele testiculare. Torsiunea, o urgență chirurgicală, apare de obicei în a doua sau a treia decadă a vieții și provoacă durere cu instalare bruscă, urcarea testiculului în sacul scrotal, rotarea epididimului dintr-o poziție posterioară spre una anterioară și absența fluxului sanguin la examinarea Doppler sau la scanarea cu Tc^{99m}. Persistența simptomelor după o cură de tratament specific epididimitei sugerează posibila prezență a unei tumori testiculare sau a unei boli granulomatoase cronice, precum tuberculoza. La bărbații activi sexual cu vârste sub 35 de ani, epididimita este cauzată cel mai adesea de *C. trachomatis* și mai rar de *N. gonorrhoeae*, iar boala se asociază de obicei cu uretrită clinic sau subclinic manifestă. Epididimita acută care apare la bărbații cu vârste mai înaintate sau după examinări ale tractului urinar este cauzată de obicei de patogeni din urină. În mod similar, epididimita la bărbați care au practicat penetrarea anală este frecvent produsă de Enterobacteriaceae. Acești bărbați nu prezintă de obicei uretrită, dar au bacteriurie.

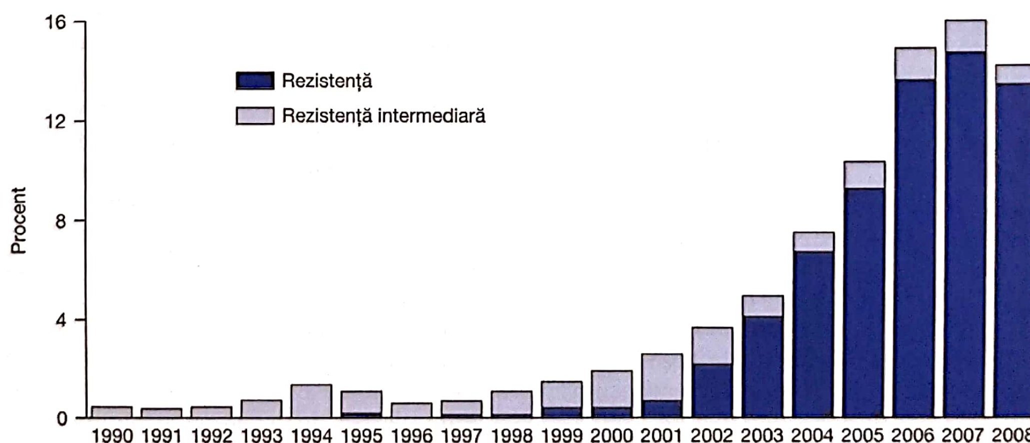


FIGURA 30-1

Procentajul izolatelor de *N. gonorrhoeae* cu rezistență intermediară sau rezistență la ciprofloxacin, pe ani: Gonococcal Isolate Surveillance Project, SUA, 1990-2008. Rezistența intermediară este definită prin concentrații inhibitorii minime (CIM) de ciprofloxacin de 0,125-0,5 μg/mL și rezistență la CIM ≥ 1 μg/mL (*Sursa: CDC: Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2008, Atlanta, US Department of Helath and Human Services; noiembrie 2009.)*

TRATAMENT **Epididimita**

Ceftriaxona (250 mg în doză unică, i.m.) urmată de doxiciclină (100 mg p.o. x 2/zi, 10 zile) constituie tratamentul eficient pentru epididimita cauzată de *N. gonorrhoeae* sau de *C. trachomatis*. Fluorochinolonele nu se mai recomandă pentru tratamentul gonoreei în Statele Unite, din cauza apariției tulpinilor de *N. gonorrhoeae* rezistente mai ales (dar nu numai) în rândul BSB (**fig. 30-1**). Levofloxacina cu administrare orală (500 mg o dată pe zi, 10 zile) este de asemenea eficientă pentru tratamentul inițial, simptomatic, al epididimitei, atunci când se suspectează infecția cu *Enterobacteriaceae*; totuși, în cazurile în care bacteriuria cu Enterobacteriaceae nu se confirmă, acest protocol ar trebui combinat cu agenți eficienți antigonococici și anti-*Chlamydia*.

URETRITA ȘI SINDROMUL URETRAL LA FEMEI

C. trachomatis, N. gonorrhoeae și uneori HSV provoacă uretrită simptomatică – cunoscută ca sindrom uretral la femei – ce se caracterizează prin disurie „internă" (de obicei, fără senzație de imperiozitate a urinării sau creșterea frecvenței micționării), piurie și absența din urină a *Escherichiei coli* sau a altor uropatogeni la numărători de $\geq 10^2$/mL. Spre deosebire de aceasta, disuria asociată cu herpes vulvar sau cu candidoză (și probabil și cu trichomoniază) vulvovaginală este descrisă frecvent ca „externă", fiind cauzată de contactul urinii cu labia inflamată sau ulcerată sau de contactul sexual. Debutul acut, asocierea cu senzația de imperiozitate a micționării sau cu creșterea frecvenței urinării, hematuria sau disconfortul vezical suprapubian sugerează cistită bacteriană. În rândul femeilor cu simptome de cistită bacteriană acută, durere sau sensibilitate costovertebrală sau febră sugerează prezența unei pielonefrite acute. Managementul infecției bacteriene de tract urinar (ITU) este analizat în Cap. 28.

Semnele de vulvovaginită însoțite de simptomele de disurie externă sugerează infecție vulvară (de exemplu, cu HSV sau cu *Candida albicans*). La femeile disurice fără semne de vulvovaginită, ITU bacteriană trebuie diferențiată de sindromul uretral prin evaluarea riscului, a simptomatologiei și a semnelor și prin teste microbiologice specifice. Etiologia de tip BTS a sindromului uretral este sugerată de vârsta tânără a pacientei, de menționarea a mai mult de un partener sexual, a unui partener nou în ultima lună, a unui partener cu uretrită sau a coexistenței unei cervicite mucopurulente (vezi mai departe în acest capitol). Descoperirea unui singur patogen urinar, cum ar fi *E. coli* sau *Staphylococcus saprophyticus*, la concentrații de $\geq 10^2$/mL, într-un specimen corect recoltat de urină din jetul de mijloc de la o femeie cu disurie și piurie indică probabilitatea ITU bacteriene, în vreme ce piuria cu $< 10^2$ uropatogeni convenționali per mililitru de urină (piuria „sterilă") sugerează prezența sindromului uretral acut indus de *C. trachomatis* sau *N. gonorrhoeae*. Gonoreea și infecția cu *Chlamydia* trebuie investigate prin teste specifice (de exemplu, NAAT – tehnici de amplificare nucleotidică pe primii 10 mL de urină eliminată). Tratamentul corepunzător atenuează disuria la femeile cu disurie și piurie sterilă induse de infecția cu *C. trachomatis* sau *N. gonorrhoeae*.

INFECȚIILE VULVOVAGINALE

Secrețiile vaginale anormale

Dacă la controalele medicale de rutină femeile sunt chestionate în legătură cu existența unor secreții vaginale, multe dintre ele admit existența unor simptome nespecifice de scurgeri vaginale care nu se corelează cu semne obiective de inflamație sau cu infecție. Totuși, menționarea din proprie inițiativă de către femei a unei scurgeri vaginale anormale sugerează prezența unei vaginoze sau a unei trichomoniaze – mai specific, o creștere anormală în cantitate sau o modificare a mirosului leucoreei se asociază cu una dintre aceste afecțiuni sau cu ambele. Infecția cervicală cu *N. gonorrhoeae* sau cu *C. trachomatis* nu provoacă frecvent o creștere cantitativă sau o modificare a mirosului leucoreei; totuși, atunci când acești patogeni provoacă cervicită, duc – la fel ca *T. vaginalis* – la o creștere a numărului de neutrofile în lichidul vaginal, care, astfel, capătă o culoare galbenă. Afecțiunile vulvare precum herpesul genital sau candidoza vulvovaginală, pot provoca prurit, senzație de arsură, iritație sau leziuni la nivel vulvar, precum și simptome de disurie externă (atunci când urina trece peste mucoasa vulvară inflamată sau peste zonele lezate) și de dispareunie vulvară.

Anumite infecții vulvovaginale pot lăsa sechele importante. Trichomoniaza, vaginoza bacteriană și candidoza vulvovaginală au fost asociate cu creșterea riscului de contractare a infecției cu HIV. Trichomoniaza vaginală și vaginoza bacteriană apărute timpuriu în cursul sarcinii se asociază cu declanșarea prematură a travaliului. Vaginoza bacteriană poate provoca și infecții bacteriene anaerobe la nivelul endometrului și al salpingelui. Vaginita poate fi un element precoce și important al sindromului de șoc toxic, iar candidoza vulvovaginală cronică se dezvoltă cu o frecvență crescută la femeile cu boală sistemică, precum diabetul zaharat sau imunosupresia asociată cu HIV (deși, în țările industrializate, doar o mică parte dintre femeile cu candidoză vulvovaginală recurentă au de fapt o boală gravă predispozantă).

Astfel de semne și simptome vulvovaginale necesită o evaluare atentă, inclusiv o examinare pelviană, teste rapide de diagnostic și tratament specific zonei anatomice afectate și tipului de infecție. Din nefericire, un studiu realizat în Statele Unite indică faptul că medicii clinicieni arareori fac testările necesare pentru a stabili cauza unor astfel de simptome. Mai mult, o comparație între managementul telefonic și de birou al simptomelor vulvovaginale a dovedit o inacuratețe a celui dintâi, iar o comparație între evaluările făcute de moașe și cele făcute de medicii practicanți a indicat că evaluările clinice ale medicilor au o slabă corelație atât cu cele ale moașelor/asistentelor, cât și cu testele diagnostice. Diagnosticul și tratamentul celor mai frecvente trei tipuri de infecție vaginală sunt redate în **tabelul 30-5**.

Examinarea vulvei și a perineului poate evidenția ulcerații sau fisuri genitale dureroase (de obicei, induse de infecția cu HSV sau de candidoza vulvovaginală) sau o leucoree vizibilă înaintea introducerii valvei (sugestiv pentru vaginoză sau trichomoniază bacteriană). Examinarea cu valve permite clinicianului să stabilească dacă leucoreea are un aspect anormal

TABELUL 30-5

ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENTUL INFECȚIILOR VAGINALE

ELEMENT	EXAMEN VAGINAL NORMAL	CANDIDOZĂ VAGINALĂ	VAGINITĂ TRICHOMONIAZICĂ	VAGINOZĂ BACTERIANĂ
Etiologie	Fără infecție; predomină lactobacilii	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Asociată cu *Gardnerella vaginalis*, cu diferite bacterii anaerobe și/sau neizolate în cultură și micoplasme
Simptome tipice	Niciunul	Prurit și/sau iritație vulvară	Leucoree profuză purulentă; prurit vulvar	Miros neplăcut, leucoree în cantitate ușor crescută
Leucoree				
Cantitate	Variabilă, de obicei mică	În cantitate mică	Adeseori profuză	Moderată
Culoare[a]	Limpede sau translucidă	Albă	Albă sau galbenă	Albă sau gri
Consistență	Neomogenă, floculară	Grunjoasă, plăci aderente	Omogenă	Omogenă, de viscozitate scăzută; tapetează uniform pereții vaginului
Inflamația epiteliului vulvar sau vaginal	Absentă	Eritem la nivelul epiteliului vaginal și introitului; dermatită vulvară, fisuri	Eritem la nivelul epiteliului vaginal și vulvar; colpită maculară	Absentă
pH-ul lichidului vaginal[b]	De obicei ≤ 4,5	De obicei ≤ 4,5	De obicei ≥ 5	De obicei > 4,5
Miros de amine („de pește") în combinație cu KOH 10%	Absent	Absent	Poate fi prezent	Prezent
Microscopie[c]	Celule epiteliale normale; predomină lactobacilii	Leucocite, celule epiteliale; micelii sau pseudomicelii în până la 80% din persoanele cu culturi pozitive pentru *C. albicans* și simptome tipice	Leucocite; paraziți (*Trichomonas*) mobili, vizibili la 80-90% dintre pacienții simptmatici și mai rar în absența simptomelor	Clue cells; puține leucocite; fără lactobacili sau doar câțiva, depășiți ca număr de microbiota mixtă profuză, aproape întotdeauna incluzând *G. vaginalis* plus specii anaerobe pe colorație Gram (scor Nugent ≥ 7)
Alte rezultate de laborator		Izolarea speciilor de *Candida*	Izolarea *T. vaginalis* sau rezultate pozitive ale tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici	
Tratament uzual	Niciunul	Cremă, tablete sau supozitoare cu azoli – de exemplu, miconazol (supozitoare vaginale de 100 mg) sau clotrimazol (tablete vaginale de 100 mg) o dată pe zi x 7 zile; Fluconazol, 150 mg p.o. (doză unică)	Metronidazol sau tinidazol, 2 g p.o. (doză unică); metronidazol, 500 mg p.o. x 2/zi x 7 zile	Metronidazol, 500 mg p.o. x 2/zi x 7 zile; Metronidazol gel, 0,75%, un aplicator (5 g) intravaginal o dată pe zi x 5 zile; Clindamicină cremă, 2%, un aplicator vaginal complet în fiecare seară x 7 seri
Managementul partenerului sexual	Niciunul	Niciunul; tratament topic dacă este detectată dermatita candidozică peniană	Examinarea pentru BTS; tratament cu metronidazol, 2 g p.o. (doză unică)	Niciunul

[a]Culoarea leucoreei se determină cel mai bine pe fundalul alb al tamponului de recoltare.
[b]Determinarea pH-ului nu este utilă dacă în probă este prezent sânge.
[c]Pentru detectarea fungilor, lichidul vaginal este amestecat cu KOH 10% anterior examinării microscopice; pentru examinarea altor elemente, lichidul este amestecat 1:1 cu ser fiziologic. Colorația Gram este de asemenea excelentă pentru depistarea fungilor (mai puțin predictive pentru vulvovaginite), a pseudomiceliilor și a miceliilor (puternic sugestive pentru vulvovaginită) și pentru diferențierea florei normale de flora mixtă identificată în vaginoza bacteriană, dar este mai puțin sensibilă decât preparatul salin pentru detectarea *T. vaginalis*.
Sursa: *The Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Diseases*, disponibil la http://depts.washington.edu/nnptc/online_training/std_handbook/pdfs/ch6_vaginitis.pdf

și dacă orice scurgere anormală de la nivelul vaginului are sediul în canalul cervical (caz în care leucoreea este de tip mucos și, în caz că este anormală, are culoare galbenă) sau la nivelul vaginului (leucoree non-mucoasă, întrucât epiteliul vaginului nu produce mucus). Semnele și simptomele de secreție vaginală anormală ar trebui să impună măsurarea pH-ului lichidului vaginal, testarea secreției prin amestec cu KOH, caz în care dobândește un miros de pește, și testarea pentru prezența anumitor elemente microscopice, prin amestec cu soluție salină (bacterii de *Trichomonas* mobile și/sau clue cells) și cu KOH 10% (pseudohife sau hife ce indică prezența unei candidoze vulvovaginale).

Analize de laborator suplimentare utile pentru a stabili cauza leucoreei anormale includ teste rapide pentru bacterioza vaginală, descrise în subcapitolul dedicat tratamentului, și un test ADN (testul Affirm) pentru depistarea *T. vaginalis* și *C. albicans*, precum și pentru detectarea creșterii concentrației de *Gardnerella vaginalis* asociate bacteriozei vaginale. Colorația Gram a lichidului vaginal poate fi folosită pentru a evalua modificările microbiotei vaginale, dar este folosită în primul rând în scop de cercetare și necesită o oarecare familiarizare cu morfotipurile implicate și proporțiile lor.

TRATAMENT **Leucoreea vaginală**

Modelele terapeutice pentru leucoreea vaginală sunt foarte variate. În țările în curs de dezvoltare, unde clinicile și farmaciile elibereauă medicamente adeseori doar pe baza simptomatologiei, fără examinare sau testare, tratamentul oral cu metronidazol – în special cu un regim de șapte zile – permite acoperirea rezonabilă împotriva atât a trichomoniazei, cât și a bacteriozei vaginale, cauzele obișnuite ale leucoreei; tratamentul cu metronidazol al partenerilor sexuali previne reinfectarea femeilor cu trichomoniază, chiar dacă nu ajută la prevenirea recurenței vaginozei bacteriene. Ghidurile de management pe bază de sindrom promulgate de Organizația Mondială a Sănătății sugerează luarea în considerare a tratamentului pentru infecție cervicală și pentru trichomoniază, pentru vaginoză bacteriană și candidoză bacteriană în cazul femeilor cu simptome de scurgere vaginală anormală. Totuși, este important de menționat că majoritatea infecțiilor cervicale de origine chlamydială sau gonococică sunt asimptomatice.

În țările industrializate, clinicienii care tratează semnele și simptomele de leucoree anormală ar trebui cel puțin să facă diferențierea între vaginoza bacteriană și trichomoniaza vaginală, deoarece managementul optim al pacientelor și partenerilor lor diferă pentru aceste două afecțiuni (după cum se va discuta pe scurt în continuare).

Trichomoniaza vaginală

(Vezi și cap. 125) Trichomoniaza simptomatică produce, la modul caracteristic, o leucoree profuză, purulentă, omogenă, de culoare galbenă, precum și iritație vulvară, uneori cu inflamație vizibilă a epiteliului vulvar și vaginal, și cu leziuni peteșiale la nivelul colului uterin (așa-numitul „col căpșună", vizibil de obicei doar prin colposcopie). pH-ul lichidului vaginal – care în mod normal este $< 4,7$ – urcă de obicei ≥ 5. În cazul femeilor cu simptome și semne tipice de trichomoniază, examinarea microscopică a scurgerii vaginale în amestec cu soluție salină evidențiază *Trichomonas* mobile în majoritatea cazurilor cu culturi pozitive. Totuși, microscopia în mediu salin detectează probabil doar jumătate din toate cazurile, astfel că în special în absența semnelor și a simptomelor, realizarea de culturi este de obicei necesară pentru detectarea microorganismului. Tehnicile de amplificare nucleotidică pentru *T. vaginalis* sunt cel puțin la fel de sensibile precum culturile, iar în unele clilnici BTS din Statele Unite, NAAT pe probe din urină a descoperit prevalențe surprinzător de mari ale acestui patogen în rândul bărbaților. Tratamentul cazurilor asimptomatice și simptomatice scade rata de transmitere a bolii și previne apariția simptomatologiei.

TRATAMENT **Trichomoniaza vaginală**

Numai nitroimidazolii (de exemplu, metronidazol și tinidazol) vindecă la modul consistent trichomoniaza. O doză unică de 2 g PO de metronidazol este eficientă și mult mai ieftină decât alternativele. Tinidazolul are un timp de înjumătățire mai lung decât metronidazolul, provoacă mai puține simptome gastrointestinale și este în mod special util în tratarea trichomoniazei care nu răspunde la metronidazol. Trratamentul partenerilor sexuali – facilitat prin oferirea de metronidazol pacientei pentru a-l da partenerului/partenerilor, însoțit de avertismentul de a evita consumul simultan de alcool – reduce semnificativ atât riscul de reinfecție, cât și sursa infecției; tratarea partenerului reprezintă standardul de îngrijire. Tratamentul intravaginal cu gel de metronidazol 0,75% nu este de încredere în cazul trichomoniazei. Administrarea sistemică de metronidazol este recomandată pe toată durata sarcinii. Într-un amplu studiu randomizat, tratamentul cu metronidazol al trichomoniazei în timpul sarcinii nu a redus – și de fapt a crescut – frecvența morbidității perinatale, astfel că screeningul de rutină al femeii însărcinate pentru trichomoniază nu este recomandat.

Vaginoza bacteriană

Vaginoza bacteriană (cunoscută în trecut sub denumirea de *vaginită nespecifică*, *vaginită cu Haemophilus*, *vaginită anaerobă* sau *leucoree vaginală asociată cu Gardnerella*) este un sindrom de etiologie incertă, caracterizat prin modificarea mirosului vaginal și o creștere ușoară spre moderată a leucoreei, care apare albă, omogenă, de vâscozitate scăzută și acoperă uniform mucoasa vaginală. Vaginoza bacteriană a fost asociată cu creșterea riscului de contractare a altor infecții genitale, inclusiv cele cauzate de HIV, *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae*. Alți factori de risc includ antecedentele recente de raport sexual vaginal neprotejat, partener sexual de sex feminin și folosirea dușului vaginal. Deși bacteriile asociate vaginozei bacteriene au fost depistate sub pielea prepuțului în cazul bărbaților necircumciși, tratamentul cu metronidazol al bărbaților parteneri nu a scăzut rata recurenței în rândul femeilor afectate.

La femeile cu vaginoză bacteriană, culturile din lichidul vaginal au indicat creșteri semnificative ale prevalenței și

concentrațiilor *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* și ale unor bacterii anaerobe [de exemplu, *Mobiluncus*, *Prevotella* (anterior *Bacteroides*) și unele specii de *Peptostreptococcus*], precum și absența speciilor de *Lactobacillus* producătoare de peroxid de hidrogen, ce constituie cea mai mare parte a florei vaginale normale și care protejează împotriva anumitor infecții vaginale și cervicale. Aplicarea pe scară largă a testelor PCR cu amplificare a ADNr 16s în lichidul vaginal, cu identificarea consecutivă, prin diferite metode, a speciilor bacteriene specifice, a relevat o diversitate bacteriană și mai mare, și mai neașteptată, cu prezența inclusiv a unor specii unice, necultivate anterior [de exemplu, trei specii de clostridii ce par să fie specifice vaginozei bacteriene și care sunt asociate cu eșecul tratamentului cu metronidazol (**fig. 30-2**)]. De asemenea, sunt detectate secvențe ADN tipice pentru *Atopobium vaginae*, un microorganism puternic asociat vaginozei bacteriene, rezistent la metronidazol, de asemenea asociat recurenței bacteriozei vaginale după tratamentul cu metronidazol. Alte tipuri nou implicate în vaginoza bacteriană includ *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* și *Dialister*.

Diagnosticul de bacterioză vaginală se stabilește de obicei clinic, cu ajutorul criteriilor Amsel, ce includ oricare trei dintre următoarele patru anomalii clinice: (1) semne obiective de leucoree vaginală albă omogenă, (2) o leucoree cu pH > 4,5, (3) producerea unui miros distinct, de pește (atribuibil aminelor volatile, precum trimetilamina) imediat după amestecarea secrețiilor vaginale cu o soluție de KOH10% și (4) evidențierea la microscop a „clue cells“ (celule epiteliale vaginale acoperite cu microorganisme cocobacilare, cu aspect granular și margini neclare; **fig. 30-3**), pe o montură umedă preparată prin amestecarea secrețiilor vaginale cu o soluție salină normală, în raport de aproximativ 1:1.

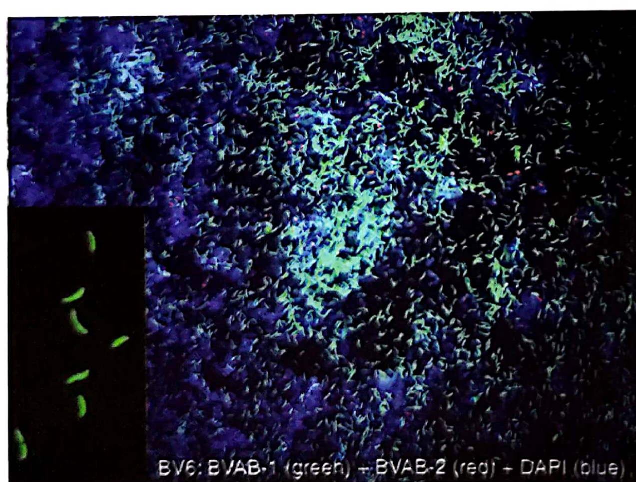


FIGURA 30-2
Amplificarea PCR de spectru larg a ADNr 16s în lichidul vaginal la o femeie cu vaginoză bacteriană indică un câmp de bacterii hibridizate cu probe pentru bacterii asociate vaginozei bacteriene (BVAB-1, vizibilă sub forma unui bețișor subțire, curbat și verde, și BVAB-2, roșu). Imaginea demonstrează că BVAB-1 are o morfologie similară cu cea a *Mobiluncus* (bețișor curbat). *(Retipărit cu permisiunea DN Fredricks și colab: N Engl J Med 353:18989, 2005.)*

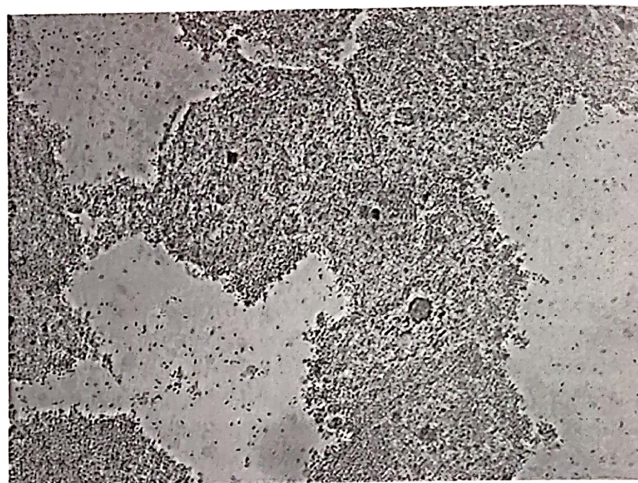


FIGURA 30-3
Montură umedă de lichid vaginal indicând clue cells tipice la o femeie cu vaginoză bacteriană. De observat marginile estompate ale celulelor epiteliale și aspectul granular atribuibil numeroaselor bacterii aderente (x 400). *(Fotografie furnizată de Lorna K. Rabe, retipărită cu permisiunea S Hillier și colab, în KK Holmes și colab (eds). Sexually Transmitted Diseases, ed. a 4-a, New York, McGraw-Hill, 2008.)*

TRATAMENT **Vaginoza bacteriană**

Doza standard de metronidazol pentru tratamentul vaginozei bacteriene este de 500 mg x 2/zi, 7 zile. Doza unica de 2 g metronidazol PO recomandat pentru trichomoniază produce rate de vindecare semnificativ mai mici și pe termen scurt și nu ar trebui folosită. În SUA sunt aprobate și tratamentul intravaginal cu clindamicină 2% sub formă de cremă [un aplicator complet (5 g conțin 100 mg de clindamicină fosfat) în fiecare noapte, 7 nopți] sau cu metronidazol gel [un aplicator complet (5 g conțin 37,5 mg de metronidazol) de două ori pe zi, 5 zile], care nu au efecte adverse sistemice; răspunsul la ambele tratamente topice este similar celui la tratamentul cu metronidazol oral. Alte variante includ clindamicina administrată PO (300 mg x 2 zilnic, 7 zile), clindamicina sub formă de ovule (100 g intravaginal la culcare, 3 zile) și tinidazolul administrat oral (1 g/zi x 5 zile sau 2 g/zi x 3 zile). Din nefericire, recurența pe termen lung (peste câteva luni) este neplăcut de frecventă, atât după tratamentul oral, cât și după cel intravaginal. Un studiu randomizat ce compara gelul intravaginal conținând 37,5 mg de metronidazol cu un supozitor conținând 500 mg de metronidazol plus nistatin (cel din urmă nu se comercializează în SUA) a indicat rate de recurență semnificativ mai mari în cazul curei cu 37,5 mg; acest rezultat sugerează că dozele mai mari de metronidazol pot fi eficiente în tratamentul topic vaginal. După cum am menționat anterior, tratamentul cu metronidazol al partenerilor bărbați nu previne recurența vaginozei bacteriene.

Eforturile pentru a reface flora vaginală cu lactobacili producători de peroxid de hidrogen și probabil promo-

tori ai sănătății vaginale au fost urmate în general de eșec. În timp ce un studiu randomizat ce urmărea efectele ingerării de lactobacili a avut ca rezultat rate mai mici de vaginoză bacteriană recurentă, acest rezultat nu a fost încă nici confirmat, nici infirmat, iar un studiu multicentric randomizat realizat în SUA a demonstrat lipsa unui beneficiu al inoculării vaginale repetate de specii *Lactobacillus* producătoare de peroxid după tratamentul cu metronidazol. O metaanaliză a 18 studii a dus la concluzia că vaginoza bacteriană în timpul sarcinii a crescut substanțial riscul de nașteri premature și de avorturi spontane. Totuși, majoritatea studiilor privind tratamentul topic intravaginal cu clindamicină al vaginozei bacteriene în timpul sarcinii nu au demonstrat o reducere a efectelor adverse asupra sarcinii. Numeroase studii ce au urmărit efectele tratamentului cu metronidazol administrat PO în sarcină au obținut rezultate neconsistente, iar o analiză Cochrane din 2007 a concluzionat că tratamentul prenatal al femeilor cu vaginoză bacteriană – chiar și al celor cu antecedente de naștere prematură – nu a scăzut riscul nașterii premature. Preventive Services Task Force din SUA se poziționează astfel împotriva screeningului de rutină al femeilor însărcinate pentru vaginoză bacteriană.

Pruritul, iritația sau senzația de arsură la nivel vulvovaginal

Candidoza vulvovaginală provoacă prurit, senzație de arsură sau iritație la nivel vulvar, de obicei fără simptome precum creșterea secreției vaginale sau alterarea mirosului. Herpesul genital poate provoca simptome similare, cu leziuni uneori dificil de diferențiat de fisurile sau inflamația provocate de candidoză. Semnele de candidoză vulvovaginală includ eritem vulvar, edem, fisuri și disconfort la acest nivel. De asemenea, o secreție albă în cantitate mică poate lua uneori forma unor plăci similare aftelor sau unor cheaguri similare brânzei de vaci ce aderă slab de mucoasa vaginală. *C. albicans* este responsabilă de aproape toate cazurile de candidoză vulvovaginală, care probabil că provin din tulpinile endogene de *C. albicans* ce au colonizat vaginul sau tractul intestinal. Candidoza vulvovaginală complicată include recurențe de patru sau mai multe ori pe an, sunt neobișnuit de severe, au altă etiologie decât *C. albicans* sau apar la femei cu diabet necontrolat, cu organism slăbit, cu imunosupresie ori în sarcină.

De obicei, diagnosticarea candidozei vulvovaginale implică, pe lângă simptomele clinice compatibile cu această afecțiune, evidențierea pseudohifelor sau a hifelor prin examinare microscopică a lichidului vaginal în amestec cu soluție salină sau de KOH 10% ori prin colorație Gram. Examinarea microscopică este mai puțin sensibilă decât culturile, dar se corelează mai bine cu simptomatologia. Realizarea de culturi este rezervată de obicei cazurilor care nu răspund la medicamentele antimicotice standard de primă linie și este folosită pentru a confirma sau infirma rezistența la imidazol sau azoli (asociată, de obicei, cu infecțiile cu *Candida glabrata*) sau înaintea inițierii tratamentului antifungic supresiv pentru boala recurentă.

TRATAMENT **Pruritul, iritația sau senzația de arsură, la nivel vulvovaginal**

Semnele și simptomele de candidoză vulvovaginală impun tratamentul, de obicei prin administrare intravaginală de antibiotice de tip imidazol (de exemplu, miconazol sau clotrimazol), 3-7 zile, sau a unei doze unice de fluconazol (tabelul 30-5). Comercializarea de tip OTC, fără necesitatea unei rețete, a unor astfel de preparate a redus costul îngrijirii și a făcut tratamentul mai accesibil pentru multe femei cu vulvovaginită recurentă. Totuși, majoritatea femeilor care achiziționează aceste preparate nu au candidoză vulvovaginală, în timp ce unele chiar au infecții vaginale care necesită alte tratamente. De aceea, doar femeile cu simptomatologie clasică de prurit vulvar și cu istoric de episoade de vulvovaginită fungică diagnosticate și gestionate de un clinician cu experiență ar trebui să se trateze singure. Curele scurte de azoli cu administrare topică intravaginală sunt eficiente pentru tratamentul candidozei vulvovaginale necomplicate (de exemplu, clotrimazol, două tablete vaginale de 100 mg zilnic, 3 zile, sau miconazol, un supozitor vaginal de 1.200 mg ca doză unică). Tratamentul cu doză unică de fluconazol (150 mg) este, de asemenea, eficient și este preferat de mulți pacienți. Managementul cazurilor complicate (vezi anterior în acest capitol) și al celor care nu răspund la tratamentul intravaginal sau la cel cu doză unică orală necesită adeseori terapie orală prelungită sau periodică; această situație este discutată extensiv în ghidurile de tratament al BTS furnizate de CDC în 2010 (http://www.cdc.gov/std/tratment). Tratamentul partenerilor sexuali nu este recomandat de rutină.

Alte cauze de leucoree sau de vaginită

În vaginita ulcerativă asociată cu sindromul toxic stafilococic, *Staphylococcus aureus* trebuie identificat rapid în lichidul vaginal prin colorație Gram și prin culturi. În vaginita inflamatoare descuamativă, frotiul relevă neutrofile, exfoliere masivă a celulelor epiteliale vaginale cu creșterea numărului de celule parabazale și coci gram-pozitivi; acest sindrom poate răspunde la tratamentul cu clindamicină 2% sub formă de cremă, adeseori administrată în combinație cu preparate steroidiene topice timp de câteva săptămâni. Alte cauze de vaginită și de simptome vulvovaginale includ contactul prelungit cu obiecte străine (de exemplu, tampoane), diafragma cervicală, spermicidele vaginale, preparatele sau dușurile vaginale antiseptice, atrofia epiteliului vaginal (la femeile postmenopauză sau în timpul hrănirii prelungite la sân în postpartum), reacțiile alergice la prezervativele din latex, aftele vaginale asociate infecției cu HIV sau sindromului Behçet și vestibulita (un sindrom puțin înțeles).

CERVICITA MUCOPURULENTĂ

Cervicita mucopurulentă (CMP) se referă la inflamația epiteliului columnar și a subepiteliului de la nivelul endocolului și la inflamația oricărei suprafețe de țesut epitelial columnar contiguu care se află expus ectopic pe exocol. CMP la femei reprezintă „partenerul silențios" al uretritei la

bărbați, fiind la fel de frecventă și adeseori cauzată de aceiași patogeni (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* sau – așa cum a fost demonstrat de studiile caz-control – *M. genitalium*); totuși, CMP este mai dificil de recunoscut decât uretrita. Fiind cea mai frecventă manifestare a acestor infecții bacteriene grave la femei, CMP poate fi primul semn al unei infecții de tract genital superior, cunoscută sub numele de *boală inflamatoare pelviană* (BIP, vezi mai departe în acest capitol). La femeile însărcinate, CMP poate duce la complicații obstetricale. Într-un studiu prospectiv realizat în Seattle pe 167 de paciente cu CMP (definită pe baza secreției mucopurulente galbene endocervicale sau ≥ 30 de polimorfonucleare/câmpul microscopic 1000x) care au fost investigate la clinicile BTS în anii 1980, puțin peste o treime din probele cervicovaginale testate pentru *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, HSV și *T. vaginalis* nu au evidențiat o etiologie clară **(fig. 30-4)**. Mai recent, un studiu realizat în Baltimore folosind tehnicile de amplificare nucleotidică pentru acești patogeni nu a reușit nici el să identifice un agent etiologic în aproximativ jumătate din 133 de femei cu CMP.

Diagnosticul de CMP se stabilește pe baza detectării semnelor cardinale la nivelul colului uterin, inclusiv a secreției mucopurulente de culoare galbenă la nivelul orificului extern al colului, a sângerării endocervicale la atingere blândă și ectopia edematoasă cervicală (vezi mai departe în acest capitol); cele două din urmă sunt cumva mai frecvente în CMP indus de infecția cu *Chlamydia*, dar numai simptomatologia nu permite o diferențiere între agenții patogeni. Spre deosebire de endocervicita produsă de infecția gonococică sau cu *Chlamydia*, cervicita cauzată de HSV provoacă leziuni ulcerative la nivelul epiteliului stratificat scuamos al exocolului, precum și la nivelul epiteliului columnar. Mucusul galben recoltat pe tampon de la nivelul endocolului

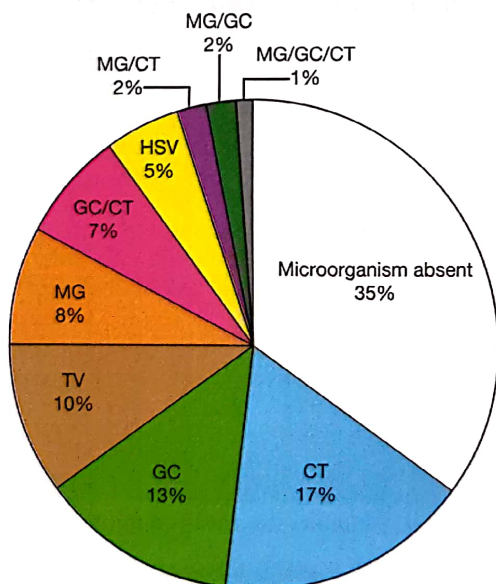


FIGURA 30-4
Microorganisme detectate la pacientele cu BTS cu cervicită mucopurulentă (n = 167). GC, gonococ; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, virus herpes simplex. (*Prin amabilitatea și cu permisiunea dr. Lisa Manhart.*)

indică prezența PMN. Colorația Gram poate confirma prezența acestora, deși are valoare relativ mică pentru stabilirea diagnosticului față de evaluarea semnelor de la nivelul colului. Prezența a ≥ 20 PMN/câmpul microscopic 1000x, printre fâșii de mucus cervical necontaminat de celule epiteliale scuamoase sau de bacterii vaginale, indică endocervicită. Depistarea diplococilor intracelulari gram-negativi în mucusul endocervical recoltat cu atenție este destul de specifică, dar în ≤ 50% din cazuri, sensibilă pentru gonoree. De aceea, testele specifice și sensibile pentru *N. gonorrhoeae*, precum și pentru *C. trachomatis* (de exemplu, NAAT) sunt întotdeauna indicate în evaluarea CMP.

TRATAMENT **Cervicita mucopurulentă**

Deși criteriile anterioare pentru CMP nu sunt, în unele cazuri, nici foarte specifice, nici foarte predictive pentru infecția gonococică sau cu *Chlamydia*, ghidurile CDC din 2010 privind bolile cu transmitere sexuală recomandă a se lua în considerare tratamentul empiric pentru CMP, în așteptarea rezultatelor analizelor, la majoritatea pacienților. Tratamentul prezumptiv cu antibiotice active împotriva *C. trachomatis* ar trebui recomandat femeilor cu risc crescut pentru această BTS obișnuită (factori de risc: vârsta < 25 de ani, parteneri sexuali noi sau multipli și activitate sexuală neprotejată), mai ales dacă nu poate fi asigurată monitorizarea. Este indicată tratarea concomitentă pentru gonoree dacă prevalența acestei infecții este substanțială în grupul populațional de care aparține pacienta (de exemplu, adulți tineri, o clinică cu dovezi de prevalență ridicată). În această situație, tratamentul ar trebui să includă o cură cu doză unică eficientă pentru gonoree, plus un tratament pentru infecția cu *Chlamydia*, conform tabelului 30-4 privind tratamentul uretritei. În cazurile în care gonoreea este mult mai rară decât infecția cu *Chlamydia*, este suficient doar tratamentul inițial pentru *Chlamydia*, în așteptarea rezultatelor analizelor pentru gonoree. Nu a fost stabilită etiologia endocervicitei neasociate cu gonoree sau cu infecție cu *Chlamydia*, și nici potențialul beneficiu al tratamentului. Deși susceptibilitatea antimicrobiană a *M. genitalium* nu este încă bine stabilită, germenul este frecvent rezistent la tratamentul cu doxiciclină, și în prezent se consideră rezonabilă utilizarea azitromicinei pentru tratamentul infecției posibil cauzată de *M. genitalium* în aceste cazuri. Partenerul sexual (sau partenerii) unei femei cu CMP trebuie examinat (sau examinați) și trebuie să primească un tratament similar celui ales pentru parteneră, cu excepția cazurilor în care rezultatele testelor pentru infecția gonoreică sau cu *Chlamydia*, la oricare dintre ei, impun o abordare terapeutică diferită (alt medicament sau niciun medicament).

Ectopia cervicală

Ectopia cervicală, frecvent denumită, în mod greșit, „eroziune cervicală", este ușor de confundat cu endocervicita. Ectopia reprezintă prezența epiteliului columnar unistratificat la nivelul exocolului vizibil, prin extensie de la nivelul endocolului. În ectopie, canalul cervical poate conține mucus limpede sau ușor tulbure, dar de obicei nu conține



secreție galbenă mucopurulentă. Colposcopia arată un epiteliu intact. Descoperită în mod normal în adolescență și la femeile tinere, ectopia se autocorectează treptat în decadele a doua și a treia de viață, întrucât metaplazia scuamoasă înlocuiește epiteliul columnar ectopic. Folosirea contraceptivelor orale favorizează persistența sau reapariția epiteliului columnar ectopic, în timp ce fumatul accelerează aparent metaplazia scuamoasă. Cauterizarea ectopiei nu prezintă rezultate cert favorabile. Ectopia poate face colul mai susceptibil la infecții cu *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* sau HIV.

BOALA INFLAMATOARE PELVIANĂ

Termenul de boală inflamatoare pelviană (BIP) se referă de obicei la o infecție ce urcă de la nivelul colului sau al vaginului pentru a implica endometrul și/sau trompele uterine. Infecția se poate extinde dincolo de aparatul reproducător, producând peritonită pelvică, peritonită generalizată, perihepatită, perisplenită sau abces splenic. Rareori, infecția neasociată cu patogeni cu transmitere specific sexuală se extinde secundar la organele pelviene: (1) de la focare inflamatoare din vecinătate (de exemplu, apendicita, ileita regională sau diverticulita) sau de la vaginoza bacteriană, (2) ca rezultat al diseminării hematogene (de exemplu, bacteriemie tuberculoasă sau stafilococică) sau (3) ca o complicație a unor boli tropicale (de exemplu, schistosomiaza). Infecția intrauterină poate fi primară (apare spontan și, de obicei, are transmitere sexuală) sau poate fi secundară procedurilor chirurgicale invazive [de exemplu, dilatație și chiuretaj, întrerupere de sarcină, inserția de dispozitive intrauterine (DIU) sau histerosalpingografia] sau nașterii.

Etiologie

Agenții cel mai frecvent implicați în BIP acută includ cauzele primare de endocervicită (de exemplu, *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*) și microorganisme care pot fi considerate componentele unei flore vaginale modificate. În general, BIP este cel mai frecvent provocată de *N. gonorrhoeae* în zonele cu incidență mare a gonoreei – centrele metropolelor din Statele Unite. În studiile caz-control, *M. genitalium* a fost, de asemenea, asociat cu diagnosticele histopatologice de endometrită și de salpingită.

La o proporție variind între un sfert și o treime din femeile cu BIP testate în SUA au fost izolate din lichidul peritoneal sau din trompele uterine microorganisme anaerobe și facultative (în special din speciile *Prevotella*, peptostreptococi, *E. coli, Haemophilus influenzae* și streptococii de grup B), precum și micoplasme genitale. Dificultatea stabilirii etiologiei microbiene exacte a unui caz individual de BIP – în lipsa procedurilor invazive pentru colectarea de probe – are implicații privind abordarea unui tratament empiric pentru această infecție.

Epidemiologie

În SUA, numărul de prezentări la medic pentru BIP al femeilor cu vârste între 15 și 44 de ani a scăzut de la o medie anuală de 400.000 în anii 1980 la 250.000 în 1999 și apoi la 104.000 în 2008. Spitalizarea pentru BIP acută a scăzut, de asemenea, consistent în SUA în anii 1980 și la începutul anilor 1990, dar a rămas relativ constantă la 70.000-100.000 pe an, din 1995. Importanți factori de risc pentru BIP acută sunt prezența infecției endocervicale sau a vaginozei bacteriene, un istoric recent de salpingită sau de utilizare a dușurilor vaginale și inserția recentă a unui DIU. Alți factori iatrogeni, precum dilatația și chiuretajul sau cezariana, pot crește riscul de BIP, mai ales în rândul femeilor cu infecție endocervicală gonococică sau cu *Chlamydia* ori cu vaginoză bacteriană. Simptomele de BIP asociată cu *N. gonorrhoeae* și de BIP asociată cu *C. trachomatis* apar frecvent după sau în timpul menstruației; această sincronizare sugerează faptul că menstruația este un factor de risc pentru urcarea infecției din cervix și vagin. Inocularea experimentală a trompelor uterine la primatele nonumane a demonstrat că expunerea repetată la *C. trachomatis* provoacă cel mai mare grad de inflamație și distrucție tisulară; astfel, imunopatologia contribuie probabil la patogeneza salpingitei chlamydiale. Femeile ce utilizează contraceptive orale par să aibă un risc scăzut de BIP simptomatică, iar sterilizarea tubară scade riscul de salpingită prin prevenirea diseminării intraluminale a infecției la nivelul trompelor.

Manifestări clinice

Endometrita: un sindrom patologic clinic

Un studiu realizat pe femei cu suspiciune clinică de BIP care au fost investigate atât prin biopsie endometrială, cât și laparoscopic, a arătat că pacientele care sufereau doar de endometrită se deosebeau de cele care aveau și salpingită prin faptul că prezentau mult mai rar durere în cadranul inferior, anexială, la mobilizarea cervixului sau la palparea abdominală, febră sau niveluri crescute de proteină C reactivă. În plus, femeile care prezintă doar endometrită se deosebesc de cele care nu au nici endometrită, nici salpingită prin faptul că prezintă/au prezentat mai frecvent gonoree și infecție cu *Chlamydia*, precum și factori de risc precum folosirea dușurilor intravaginale și a DIU. Astfel, femeile doar cu endometrită au fost la un nivel intermediar între cele care nu prezentau niciuna dintre cele două afecțiuni și cele cu salpingită în ceea ce privește factorii de risc, manifestările clinice, prevalența infecției cervicale și nivelurile crescute de proteină C reactivă. Femeile doar cu endometrită au risc mai mic de ocluzie tubară consecutivă și, deci, de infertilitate decât cele cu salpingită.

Salpingita

Simptomele salpingitei netuberculoase evoluează la modul clasic de la o secreție vaginală de culoare galbenă sau cu un miros neplăcut cauzată de CMP și/sau de vaginoza bacteriană la durere abdominală subombilicală și sângerare vaginală anormală, urmată de durere abdominală joasă bilaterală și pelviană provocată de salpingită, cu greață, vărsături și sensibilitate abdominală crescută, dacă se dezvoltă peritonita.

Durerea abdominală în salpingita netuberculoasă este descrisă de obicei ca o durere cronică de intensitate medie, ce poate avea acutizări. În unele cazuri, durerea lipsește sau este atipică, dar modificările active inflamatoare sunt evidențiate în cursul unei evaluări sau a unei proceduri pentru o altă patologie, precum explorarea laparoscopică pentru infertilitate. Sângerarea uterină anormală precede sau coincide cu debutul durerii la 40% din femeile cu BIP, simptomee de uretrită (disuria) apar în 20% din cazuri, iar simptomele de proctită (durere anorectală, tenesme și secreții ori sângerări rectale) pot fi observate uneori la femeile cu infecție gonococică sau cu *Chlamydia*.

Examinarea cu valve evidențiază CMP (secreția galbenă endocervicală, sângerarea endocervicală provocată cu ușurință) la majoritatea femeilor cu BIP gonococică sau chlamydială. Durerea la mobilizarea colului este provocată de întinderea atașamentelor anexiale de partea spre care este împins colul. Examinarea bimanuală relevă durere la nivelul fundului uterin din cauza endometritei și durere anexială anormală din cauza salpingitei, care este de obicei, dar nu întotdeauna, bilaterală. Tumefierea anexială este palpabilă la aproximativ o jumătate din femeile cu salpingită acută, dar evaluarea anexelor la o pacientă cu dureri puternice nu oferă informații de încredere. Temperatura inițială este de > 38°C la numai aproximativ o treime din pacientele cu salpingită acută. Rezultatele testelor de laborator includ creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) la 75% din pacientele cu salpingită acută și creșterea numărului de celule albe periferice la până la 60% din paciente.

Spre deosebire de salpingita netuberculoasă, tuberculoza genitală apare frecvent la femeile de vârste mai înaintate, multe dintre ele fiind la menopauză. Simptomele la prezentare includ sângerare vaginală anormală, durere (inclusiv dismenoree) și infertilitate. Aproximativ un sfert dintre aceste femei prezintă/au prezentat mase anexiale. Biopsia endometrială evidențiază granuloame tuberculoase și furnizează probe optime pentru culturi.

Perihepatita și periapendicita

Durerea și sensibilitatea abdominală superioară de tip pleuritic, de obicei localizate în hipocondrul drept, apar la 3-10% dintre femeile cu BIP. Simptomele de perihepatită apar în timpul sau după instalarea simptomelor de BIP și pot umbri simptomele din abdomenul inferior, putând duce astfel la stabilirea unui diagnostic greșit, de colecistită. La probabil 5% din cazurile de salpingită acută, laparoscopia timpurie relevă inflamație perihepatică, variind de la edemul și eritemul capsulei hepatice la exsudat cu aderențe fibrinoase între foițele viscerală și parietală ale peritoneului. Atunci când tratamentul este întârziat și laparoscopia este realizată târziu, aderențe dense, similare coardelor de vioară, pot fi observate deasupra ficatului; în situațiile care tracționează aceste aderențe, apare durerea în hipocondrul drept, cu caracter cronic, la mobilizare sau la schimbarea poziției. Deși perihepatita, cunoscută și sub numele de *sindrom Fitz-Hugh-Curtis*, a fost pentru mulți ani atribuită în mod specific salpingitei gonococice, majoritatea cazurilor sunt atribuite acum salpingitei cu *Chlamydia*. La pacientele cu salpingită chlamydială, titrurile serice ale anticorpilor anti-*C. trachomatis* detectați prin microimunofluorescență sunt la modul tipic mult mai mari în prezența, decât în absența perihepatitei.

Examenul fizic decelează sensibilitate în hipocondrul drept și, de obicei, include durere anexială și cervicită, chiar și la pacientele ale căror simptome nu sugerează salpingita. Rezultatele analizelor care evaluează funcția ficatului și ecografia de hipocondru drept sunt aproape întotdeauna normale. Prezența CMP și a durerii pelvice la o femeie tânără cu durere pleuritică subacută în hipocondrul drept și cu ecografie biliară normală direcționează diagnosticul spre perihepatită.

Periapendicita (serozită apendiculară fără implicarea mucoasei intestinale) a fost depistată la aproximativ 5% din pacientele operate prin apendicectomie pentru suspiciune de apendicită și poate apărea ca o complicație a salpingitei gonococice sau chlamydiale.

La femeile cu salpingită, infecția cu HIV se asociază cu o severitate crescută a salpingitei și cu abcese tuboovariene ce necesită spitalizare și drenaj chirurgical. Cu toate acestea, la femeile cu infecție cu HIV și cu salpingită, răspunsul clinic la tratamentul antimicrobian convențional (asociat cu drenajul abceselor tuboovariene, atunci când sunt descoperite) a avut de obicei rezultate satisfăcătoare.

Diagnostic

Tratamentul potrivit pentru BIP trebuie administrat inclusiv pacientelor cu diagnostic incert; este mai bună o greșeală prin supradiagnosticare și supratratare. Pe de altă parte, este esențială diferențierea între salpingită și alte patologii pelviene, mai ales urgențele chirurgicale precum apendicita și sarcina ectopică.

Laparoscopia este singura care identifică salpingita cu certitudine, însă efectuată de rutină pentru a confirma suspiciunea de salpingită este, în general, nepractică. Majoritatea pacientelor cu BIP acută prezintă durere în abdomenul inferior cu durată < 3 săptămâni, sensibilitate pelviană la palparea pelviană bimanuală și dovezi de infecție a aparatului genital inferior (de exemplu, CMP). La aproximativ 60% din astfel de paciente laparoscopia dovedește prezența salpingitei și probabil că 10-20% au doar endometrită. În rândul acestor paciente, o temperatură rectală de > 38°C, o masă anexială palpabilă și o creștere a VSH > 15 mm/oră cresc, de asemenea, probabilitatea de salpingită, care a fost descoperită prin laparoscopie la 68% din pacientele cu una dintre aceste valori suplimentare, la 90% din pacientele cu două dintre ele și la 96% din pacientele cu trei. Totuși, doar 17% din pacientele cu salpingită confirmată laparoscopic au avut toate cele trei valori suplimentare.

La o femeie cu durere și sensibilitate pelviană, numărul crescut de PMN (30/câmpul microscopic 1000x, în fâșii de mucus cervical) sau leucocite care depășesc ca număr celulele epiteliale în lichidul vaginal (în absența vaginitei cu *Trichomonas*, care, de asemenea, se însoțește de PMN în secreția vaginală) crește valoarea predictivă a diagnosticului clinic de BIP acută, după cum o fac și debutul odată cu menstruația, istoricul recent de hemoragie menstruală anormală, prezența unui DIU, antecedentele de salpingită și expunerea sexuală la un bărbat cu uretrită. Diagnosticul de apendicită sau de alte afecțiuni intestinale este „favorizat" de instalarea timpurie a anorexiei, a greței sau vărsăturilor; debutul durerii mai târziu de ziua a 14-a a ciclului menstrual; sau de durerea unilaterală limitată la cadranul inferior drept sau stâng. Ori de câte ori este luat în considerare diagnosticul de BIP, ar trebui realizate testele serice pentru gonadotropina serică β-corionică; acestea sunt de obicei pozitive în caz de sarcină ectopică. Ecografia și RMN-ul pot fi utile pentru identificarea abceselor tuboovariene sau pelviene. RMN tubar poate, de asemenea, să indice diametrul crescut al trompelor, lichidul intratubar sau îngroșarea peretelui trompei în caz de salpingită.

Valoarea primară și de necontestat a laparoscopiei la femeile cu durere în abdomenul inferior stă în excluderea altor probleme chirurgicale. Unele dintre cele mai obișnuite sau grave probleme care pot fi confundate cu salpingita (de exemplu, apendicita acută, sarcina ectopică, hemoragia de corp galben, tumorile ovariene) sunt unilaterale. Durerea sau masa pelviană unilaterală, deși nu sunt incompatibile cu BIP, reprezintă o indicație puternică pentru laparoscopie, dacă

tabloul clinic nu recomandă în loc laparotomia. Alte indicații comune pentru laparoscopie sunt descoperirile clinice atipice, precum absența aparatului genital inferior, absența unei menstruații, un test de sarcină pozitiv sau eșecul în a răspunde la tratamentul corespunzător. Biopsia endometrială este relativ sensibilă și specifică pentru diagnosticul de endometrită, care se corelează bine cu prezența salpingitei.

Probele recoltate pe tampon din endocol trebuie examinate prin NAAT pentru *N. gonorrhoeae* și pentru *C. trachomatis*. Lichidul vaginal ar trebui evaluat cel puțin în ceea ce privește prezența PMN și a diplococilor gram-negativi care indică infecție gonococică. Diagnosticul clinic de BIP stabilit de ginecologi cu experiență este confirmat laparoscopic sau prin biopsie endometrială la aproximativ 90% din femeile care prezintă și culturi pozitive pentru *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*. Chiar și în rândul femeilor fără simptome sugestive de BIP acută care s-au prezentat la o clinică specializată în managementul BTS sau la o clinică de ginecologie din Pittsburgh, endometrita s-a asociat într-o proporție semnificativă cu infecția endocervicală gonoreică (26%) sau chlamydială (27%) sau cu vaginoza bacteriană (15%).

TRATAMENT Boala inflamatoare pelviană

Ghidurile CDC din 2010 recomandă inițierea tratamentului empiric pentru BIP la tinerele active sexual și la orice femeie la risc pentru BIP dacă acestea resimt durere pelviană sau în abdomenul inferior, dacă nu pot fi identificate alte acuze ale durerii și dacă examenul ginecologic evidențiază unul sau mai multe dintre următoarele criterii pentru BIP: durere la mobilizarea cervixului, durere la nivelul uterului și al anexelor. Femeile cu suspiciune de BIP pot fi tratate fie în ambulatoriu, fie intraspitalicesc. În studiul multicentric Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH), 831 de femei cu semne și simptome ușoare spre moderat de severe de BIP au fost alocate randomizat pentru a primi fie un tratament în cadrul internării, cu cefoxitin și doxiciclină IV, fie în ambulatoriu, cu o doză unică de cefoxitin administrat IM plus doxiciclină PO. Rezultatele pe termen scurt din punct de vedere clinic și microbiologic și rezultatele pe termen lung au fost echivalente în cele două grupuri. Cu toate acestea, spitalizarea ar trebui luată în considerare atunci când (1) diagnosticul este incert, iar urgențele chirurgicale precum apendicita și sarcina ectopică nu pot fi excluse, (2) pacienta este însărcinată, (3) se suspectează prezența abceselor pelviene, (4) boala gravă sau greața ori vărsăturile împiedică abordarea în ambulatoriu, (5) pacienta este infectată cu HIV, (6) pacienta este evaluată ca nefiind capabilă să urmeze sau să tolereze un tratament în regim ambulatoriu sau (7) pacienta nu a răspuns la tratamentul administrat în regim ambulatoriu. Unii experți preferă să spitalizeze adolescentele cu BIP pentru tratamentul inițial, deși femeile mai tinere răspund la fel de bine la terapia în ambulatoriu ca și cele mai în vârstă.

Protocoalele recomandate pentru managementul în ambulatoriu sau parenteral al BIP sunt prezentate în **tabelul 30-6**. Femeile tratate în ambulatoriu trebuie să primească un regim combinat cu spectru larg, precum ceftriaxona (pentru a acoperi o posibilă infecție gonococică) urmată de doxiciclină (pentru a acoperi o posibilă infecție cu *Chlamydia*). Poate fi adăugat metronidazolul, dacă este tolerat, pentru a crește acțiunea împotriva anaerobilor; această completare trebuie să fie serios luată în considerare dacă există dovezi de vaginoză bacteriană. Deși au fost realizate câteva studii clinice serioase din punct de vedere al metodologiei (în special cu monitorizare prelungită), o metaanaliză sugerează că o bună acoperire împotriva anaerobilor este benefică.

În prezent, nici doxiciclina, nici fluorchinolonele nu oferă o acoperire de încredere pentru infecția gonococică, astfel că tratamentul adecvat pe cale orală pentru femeile cu intoleranță severă la cefalosporine este o provocare. Dacă penicilinele sunt o opțiune, amoxicilina + acid clavulanic în combinație cu doxiciclina au produs un răspuns clinic pe termen scurt într-un studiu clinic. Dacă fluorchinolonele sunt unica opțiune și dacă prevalența în comunitate și riscul individual pentru gonoree sunt cunoscute ca fiind mici, poate fi luată în considerare o schemă cu levofloxacin oral (500 mg o dată pe zi) sau cu ofloxacin (400 mg x 2/zi), 14 zile, cu sau fără metronidazol asociat. În acest caz, este imperativă realizarea unui test diagnostic pentru gonoree (la modul ideal, cultură cu antibiogramă) înaintea începerii tratamentului. Pentru acele femei cu BIP ce implică o gonoree rezistentă la chinolone, tratamentul este nesigur, dar poate include gentamicină administrată parenteral sau azitromicină oral, deși aceasta din urmă nu a fost studiată în acest scop.

TABELUL 30-6

SCHEME ANTIBIOTICE COMBINATE RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL ÎN AMBULATORIU SAU PENTRU TRATAMENTUL PARENTERAL AL BIP

Schemă de tratament în ambulatoriu[a]	Schemă de tratament parenteral
Ceftriaxonă (250 mg IM o dată) *plus* Doxicilcină (100 mg PO x 2/zi x 14 zile) *plus*[b] Metronidazol (500 mg PO x 2/zi x 14 zile)	Se inițiază tratamentul parenteral cu una dintre următoarele scheme; se continuă tratamentul parenteral până la 48 de ore de la ameliorarea clinică; apoi se schimbă cu tratament în ambulatoriu, descris în text. **Schema A** Cefotetan (2 g IV la 12 ore) sau Cefoxitin (2 g IV la 6 ore) *plus* Doxiciclină (100 mg IV sau PO la 12 ore) **Schema B** Clindamicină (900 mg IV la 8 ore) *plus* Gentamicină (doză de încărcare de 2 mg/kg IV sau IM, apoi doză de menținere de 1,5 mg/kg la 8 ore)

[a]Vezi discuția din text referitoare la opțiunile disponibile pentru pacientul intolerant la cefalosporine.
[b]Adăugarea metronidazolului este recomandată de unii specialiști, mai ales dacă este prezentă vaginoza bacteriană.
Sursă: adaptat după Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep 59 (RR-12):1, 2010.

Pentru pacientele spitalizate, următoarele două protocoale cu administrare parenterală au obținut rezultate aproape identice într-un studiu randomizat multicentric:

1. Doxiciclina (100 mg x 2/zi, IV sau PO), plus cefotetan (2 g IV la fiecare 12 ore) sau cefoxitin (2 g IV la fiecare 6 ore); administrarea acestor medicamente trebuie continuată pe cale IV cel puțin 48 de ore după ce starea pacientei se îmbunătățește și trebuie urmată apoi de doxicilină PO (100 mg x 2/zi) pentru a completa 14 zile de terapie.
2. Clindamicina (900 mg administrate IV la fiecare 8 ore) plus gentamicină (2 mg/kg IV sau IM, urmată de 1,5 mg/kg la fiecare 8 ore) la pacienții cu funcție renală normală. Doza unică zilnică de gentamicină (cu combinarea dozei zilnice totale într-una cu administrare unică) nu a fost evaluată în BIP, dar a fost eficace în alte infecții grave și ar putea fi susținută. Tratamentul cu aceste medicamente ar trebui continuat cel puțin 48 de ore după ce starea pacientei se îmbunătățește și urmat apoi cu doxiciclină oral (100 mg x 2/zi) sau cu clindamicină (450 mg x 4/zi) pentru a completa 14 zile de tratament. În cazurile cu abcese tuboovariene, clindamicina, mai degrabă decât doxiciclina oferă o mai bună acoperire pentru infecțiile anaerobe, pentru continuarea tratamentului.

MONITORIZARE Pacientele spitalizate ar trebui să înregistreze o ameliorare clinică substanțială în 3-5 zile. Femeile tratate în ambulatoriu ar trebui reevaluate clinic în 72 de ore. O monitorizare telefonică pentru femeile examinate într-un departament de urgență și care au primit o rețetă pentru 10 zile de doxiciclină orală pentru BIP a arătat că 28% nu au folosit niciodată rețeta, iar 41% au încetat să ia medicamentul devreme (după o medie de 4,1 zile), adeseori din cauza persistenței simptomelor, a dispariției simptomelor și a efectelor adverse. Femeile care nu răspund favorabil la tratamentul ambulatoriu trebuie spitalizate pentru a primi tratament parenteral și pentru a fi evaluate suplimentar în scop diagnostic, inclusiv pentru a se lua în considerare laparoscopia. Partenerii de sex masculin ar trebui evaluați și tratați empiric pentru gonoree și infecție cu *Chlamydia*. După finalizarea tratamentului ar trebui efectuate teste pentru a depista infecția persistentă sau recurentă cu *N. gonorrhoeae* sau cu *C. trachomatis* dacă simptomele persistă sau reapar sau dacă pacientul nu a respectat tratamentul ori s-a reexpus unui partener sexual netratat.

CHIRURGIA Intervenția chirurgicală este necesară pentru tratamentul salpingitei doar în cazul unei infecții care pune viața în pericol (precum ruptura sau iminența rupturii unui abces tuboovarian) sau pentru drenajul unui abces. Procedurile chirurgicale conservatoare sunt de obicei suficiente. Abcesele pelviene pot fi adeseori drenate prin colpotomie posterioară, iar lavajul peritoneal poate fi folosit pentru peritonita generalizată.

Prognostic

Sechelele tardive includ infertilitatea prin ocluzie tubară bilaterală, sarcina ectopică favorizată de cicatricele tubare fără ocluzie, durerea pelviană cronică și salpingita recurentă. Într-un studiu amplu realizat în Suedia, riscul general de infertilitate postsalpingită prin ocluzie tubară a fost de 11% după un episod de salpingită, de 23% după două episoade și de 54% după trei sau mai multe episoade. Un studiu realizat la Universitatea din Washington a descoperit o creștere de șapte ori a riscului de sarcină ectopică și de opt ori a ratei histerectomiilor după BIP.

Profilaxie

Un studiu randomizat controlat conceput pentru a stabili dacă screeningul selectiv pentru infecția cu *Chlamydia* reduce riscul de BIP consecutivă a arătat că în rândul femeilor care au fost supuse în mod aleatoriu screeningului, rata BIP a fost cu 56% mai mică în decursul anului următor, decât în rândul femeilor care au primit îngrijirea standard, dar nu și screening. Acest raport a impulsionat ghidurile naționale din SUA în direcția screeningului chlamydial bazat pe evaluarea riscului la femeile tinere pentru a reduce incidența BIP și prevalența sechelelor post-BIP, pe lângă scăderea transmiterii sexuale a *C. trachomatis*. CDC și US Preventive Services Task Force recomandă ca tinerele active sexual cu vârste ≤ 25 de ani să treacă prin screeningul pentru infecția genitală cu *Chlamydia* în fiecare an. În ciuda acestei recomandări, acoperirea screeningului rămâne scăzută în multe centre de asistență primară.

LEZIUNI ULCERATIVE GENITALE SAU PERIANALE

Ulcerațiile genitale sunt expresia unui grup important de BTS, majoritatea dintre ele crescând semnificativ riscul de contractare sexuală și de diseminare a HIV. Într-un studiu realizat în 1996 asupra ulcerelor genitale în 10 dintre orașele americane cu cele mai mari rate de sifilis primar, testarea prin PCR a probelor a evidențiat prezența HSV la 62% dintre pacienți, *Treponema pallidum* (agentul sifilisului) la 13% și *Haemophilus ducreyi* (agentul șancrului moale, șancroidul) la 12-20%. Azi, herpesul genital este responsabil de o și mai mare proporție a ulcerelor genitale în SUA și în alte țări industrializate.



În Asia și în Africa, șancroidul (**fig. 30-5**) a fost considerat în trecut cel mai comun tip de ulcer genital, urmat în frecvență de sifilisul primar și de herpesul genital (**fig. 30-6**). Odată cu creșterea eforturilor de a controla șancroidul și sifilisul și cu răspândirea extinsă a antibioticelor cu spectru larg menite să trateze sindroamele asociate BTS, și ținând cont de recurența sau persistența tot mai frecvente ale herpesului genital atribuibil infecției cu HIV, testele PCR aplicate ulcerelor genitale implică acum în mod clar herpesul genital ca fiind cea mai comună cauză de ulcerații genitale în unele țări în curs de dezvoltare. Limfogranulomul venerian (LGV) cauzat de *C. trachomatis* (**fig. 30-7**) și donovanoza (granulomul inghinal, cauzat de *Klebisella granulomatis*, vezi fig. 66-1) continuă să provoace ulcerații genitale în țările în curs de dezvoltare. LGV a dispărut practic în țările industrializate în primii 20 de ani ai pandemiei HIV, dar noi focare reapar în Europa (inclusiv în Marea Britanie), în America de Nord și în Australia. În aceste focare, LGV se prezintă la modul tipic sub formă de proctită la bărbații ce relatează practicarea sexului anal neprotejat din postura de receptor, foarte frecvent asociat cu infecție cu HIV și/sau cu



FIGURA 30-5
Șancroid: ulcerații multiple, dureroase, ieșite în evidență, cu margini subdenivelate, la nivelul labiei, rezultate prin autoinoculare



FIGURA 30-7
Limfogranulom venerian: adenopatii dureroase evidente la nivel femural și inghinal, separate printr-un șanț format de ligamentul Poupart. Acest „semn al șanțului" nu este considerat patognomonic pentru LGV; de exemplu, limfoamele se pot însoți de acest semn.

virus hepatitic C; aceasta din urmă poate fi o infecție acută dobândită prin aceeași expunere. Alte cauze de ulcere genitale includ (1) candidoza și verucile genitale traumatizate – ambele recunoscute rapid, (2) leziunile cauzate de implicarea genitală a unor dermatoze extinse, (3) manifestări cutanate ale unor boli sistemice, precum ulcerația mucoasei genitale în sindromul Stevens-Johnson sau în boala Behçet, (4) suprainfectarea unor leziuni care au fost dobândite sexual, precum suprainfecția cu *S. aureus* rezistent la meticilină a unui ulcer genital produs de HSV-2, (5) reacții locale la medicamente, de exemplu, ulcerele văzute ocazional în



FIGURA 30-6
Herpes genital. O ulcerație superficială, relativ blândă este vizibilă în timpul epidemiilor episodice. *(Prin amabilitatea Michael Remington, University of Washington Virology Research Clinic.)*

administrarea locală de cremă cu paromomicin sau de preparate pe bază de acid boric.

Diagnostic

Deși majoritatea ulcerațiilor genitale nu pot fi diagnosticate cu certitudine numai pe baza criteriilor clinice, descoperirile la examenul clinic și datele epidemiologice **(tabelul 30-7)** pot, de obicei, să ghideze managementul inițial al bolii **(tabelul 30-8)**, în așteptarea rezultatelor testelor suplimentare. Clinicienii ar trebui să recomande un test serologic rapid pentru sifilis în toate cazurile de ulcer genital. Pentru a evalua leziunile, cu excepția celor cu caracteristici evidente de infecție HSV (cele cu vezicule herpetice), pot fi folosite microscopia cu câmp întunecat, imunofluorescența directă și PCR pentru *T. pallidum*, dar acestea sunt rareori disponibile azi în SUA. Este important de menționat că 30% din șancrurile sifilitice – ulcerația primară a sifilisului – sunt asociate cu o serologie nereactivă pentru sifilis. Toți pacienții care se prezintă cu ulcerații genitale ar trebui consiliați și testați pentru infecția cu HIV.

Veziculele sau pustulele tipice ori un ciorchine de ulcere dureroase precedate de leziuni veziculopustuloase sugerează prezența herpesului genital. Aceste manifestări clinice tipice fac depistarea virusului să fie opțională; totuși, numeroși pacienți doresc confirmarea diagnosticului, iar diferențierea între HSV-1 și HSV-2 are implicații pentru prognostic, întruct cel din urmă provoacă mai frecvent recurențe genitale.

Ulcerele nedureroase, indurate, cu adenopatie fermă, nedureroasă sugerează sifilis primar. Dacă rezultatele examinării la microscopul cu câmp întunecat și un test serologic rapid pentru sifilis sunt inițial negative, tratamentul prezumptiv trebuie administrat pe baza riscului individual. De exemplu, ținând cont de creșterea ratelor infecției sifilitice în rândul BSB din SUA, majoritatea experților nu ar ezita să recomande tratament pentru această infecție în

TABELUL 30-7

CARACTERISTICI CLINICE ALE ULCERELOR GENITALE

ELEMENT	SIFILIS	HERPES	ŞANCROID	LIMFOGRANULOMUL VENERIAN	DONOVANOZA
Perioada de incubaţie	9-90 de zile	2-7 zile	1-14 zile	3 zile – 6 săptămâni	1-4 săptămâni (până la 6 luni)
Leziuni timpurii	Papule	Vezicule	Pustule	Papule, pustule sau vezicule	Papule
Număr de leziuni	De obicei, una	Multiple	De obicei, multiple, se pot uni	De obicei, una; frecvent nedecelabile, în ciuda limfadenopatiei	Variabile
Diametru	5-15 mm	1-2 mm	Variabil	2-10 mm	Variabil
Margini	Intens demarcate, elevate, rotunde sau ovalare	Eritematoase	Subdenivelate, zimţate, neregulate	Elevate, rotunde sau ovalare	Elevate, neregulate
Adâncime	Superficiale sau profunde	Superficiale	Excavate	Superficiale sau profunde	Elevate
Bază	Netedă, nepurulentă, relativ nevasculară	Seroasă, eritematoasă, nevasculară	Purulentă, sângerează uşor	Variabilă, nevasculară	Roşie şi catifelată, sângerează uşor
Induraţie	Fermă	Absentă	Moale	Uneori fermă	Fermă
Durere	Rară	Frecvent disconfort	De obicei, foarte crescută	Variabilă	Rară
Limfadenopatie	Fermă, nedureroasă, bilaterală	Fermă, dureroasă, frecvent bilaterală la episodul iniţial	Dureroasă, poate supura, compartimentată, de obicei unilaterală	Dureroasă, poate supura, compartimentată, de obicei unilaterală	Absentă; pseudoganglioni bubonici

Sursă: RM Ballard, în KK Holmes şi colab (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, ediţia a 4-a, New York, Mc. Graw-Hill, 2008

aşteptarea atentă a detectării ulterioare a patogenului sau a seroconversiei. Repetarea testelor serologice pentru sifilis la 1-2 săptămâni după tratarea sifilisului primar seronegativ confirmă de obicei seroconversia.

Herpesul genital se poate manifesta clinic mai frecvent prin ulcere „atipice" sau „triviale" decât prin leziunile clasice veziculopustuloase. De aceea, în astfel de leziuni sunt indicate testele specifice pentru HSV (cap. 84). Testele serologice disponibile în comerţ care permit tiparea pentru anticorpii serici anti-HSV-2 pot avea rezultate negative, mai ales când pacienţii se prezintă devreme cu episodul iniţial de herpes genital sau când HSV-1 este cauza herpesului genital (cum se întâmplă frecvent azi). Mai mult, un test pozitiv pentru anticorpii anti-HSV-2 nu dovedeşte că leziunile curente sunt herpetice, întrucât aproape o cincime din populaţia generală a SUA (şi, fără îndoială, o proporţie mai mare în rândul persoanelor la risc de BTS) devine seropozitivă pentru HSV-2 la o vârstă tânără. Chiar dacă nici testele specifice care permit tiparea pentru HSV-2 nu sunt 100% specifice, o serologie HSV-2 pozitivă permite clinicianului să informeze pacientul că el sau ea are probabil herpes genital, că ar trebui să înveţe să recunoască simptomele, ar trebui să evite activitatea sexuală în timpul recurenţelor şi ar trebui să ia în considerare folosirea prezervativelor sau a terapiei supresive antivirale, ambele având rol în scăderea riscului de transmitere la un partener sexual.

Confirmarea *H. ducreyi* în culturi (sau prin PCR, atunci când tehnica este disponibilă) are utilitate maximă atunci când ulcerele sunt dureroase şi purulente, mai ales dacă se observă limfadenopatie inghinală cu fluctuenţă sau eritem supraiacent, dacă în comunitate este prevalent şancroidul sau dacă pacientul a avut recent o expunere sexuală într-o zonă endemică pentru şancroid (de exemplu, o ţară în curs de dezvoltare). Ganglionii măriţi, fluctuanţi trebuie aspiraţi pentru realizarea de culturi sau pentru PCR, în scopul detectării *H. ducreyi*, precum şi pentru coloraţie Gram şi cultură pentru a infirma prezenţa altei bacterii piogene.

În cazurile în care ulcerul genital persistă dincolo de istoricul natural al episoadelor iniţiale de herpes (2-3 săptămâni), de şancroid sau de sifilis (până la 6 săptămâni) şi nu se remite cu terapie antimicrobiană bazată pe sindrom, este indicată biopsia – în completarea testelor uzuale pentru herpes, sifilis şi şancroid – pentru a exclude donovanoza, carcinomul şi alte dermatoze neveneriene. Dacă nu a fost efectuată anterior, testarea serologică pentru HIV ar trebui să fie standardul, întrucât herpesul cronic, persistent este frecvent în SIDA.

TRATAMENT **Leziuni ulcerative genitale şi perianale**

Instituirea imediată a tratamentului simptomatic pentru ulceraţiile genitale acute (după colectarea tuturor probelor necesare în scop diagnostic, la prima vizită) este adeseori gestul potrivit, înainte de primirea rezul-

TABELUL 30-8

MANAGEMENTUL TIMPURIU AL ULCERAȚIEI GENITALE SAU PERIANALE

Cauze obișnuite

Virusul herpes simplex (HSV)
Treponema pallidum (sifilis primar)
Haemophilus ducreyi (șancroid)

Teste de laborator inițiale

Examinare la microscop cu fond întunecat (dacă este disponibil), anticorpi prin fluorescență directă sau PCR pentru *T. pallidum*, RPR, VDRL sau EIA pentru sifilis (dacă sunt negative, dar este suspectat sifilisul primar, se va institui tratament prezumptiv atunci când evaluarea epidemiologică și a riscului sexual îl recomandă; se repetă peste o săptămână), culturi, FA direct, ELISA sau PCR pentru HSV, se va lua în considerare serologia specifică pentru HSV-2. În zonele endemice pentru șancroid: PCR sau culturi pentru *H ducreyi*.

Tratament inițial

Herpes confirmat sau suspectat (istoric sau semne de vezicule):
Se tratează herpesul genital cu aciclovir, valaciclovir sau famciclovir

Sifilis confirmat (cu câmp întunecat, AF sau PCR indicând *T. pallidum* sau RPR reactiv):
Benzatin penicilină (se administrează 2,4 milioane de unități IM în doză unică pacientului, partenerului/partenerilor recenți seronegativi (de exemplu, în urmă cu trei luni) și tuturor partenerilor seropozitivi)

Șancroid confirmat sau suspectat (teste diagnostice sunt pozitive sau HSV și sifilis sunt excluse, și leziunea persistă):
Ciprofloxacin (500 mg PO în doză unică) *sau*
Ceftriaxonă (250 mg IM în doză unică) *sau*
Azitromicină (1 g PO în doză unică)

Abrevieri: FA, anticorpi fluorescenți; PCR, reacție de polimerizare în lanț; RPR, rapid plasma reagin, test de aglutinare; EIA, test imunoenzimatic; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; HSV, virus herpes simplex; VDRL – Venereal Disease Research Laboratory.

tatelor analizelor, deoarece pacienții cu episoade tipice primare și recurente de herpes genital sau anorectal pot beneficia în urma terapiei antivirale orale (cap. 84), tratamentul prompt al cauzelor cu transmitere sexuală de ulcere genitale scade riscul de transmitere ulterioară și mulți pacienți nu revin pentru a afla rezultatele testelor și pentru a primi tratamentul conform acestora. O evaluare solidă a profilului pacientului privind riscul sexual și istoricul medical al acestuia este esențială în stabilirea schemei inițiale de management. Pacientul cu factori de risc care îl asociază expunerii la sifilis (de exemplu, pacient de sex masculin care menționează că a avut raporturi sexuale cu alți bărbați sau care este infectat cu HIV) ar trebui să primească în general tratament inițial pentru sifilis. Tratamentul empiric pentru șancroid ar trebui luat în considerare dacă a existat o expunere într-o zonă în care șancroidul este prevalent sau dacă sunt vizibile supurații de la nivelul ganglionilor limfatici regionali. În zonele sărace în resurse, din care lipsesc testele de diagnostic, această abordare prin tratament simptomatic pentru sifilis și șancroid a fost de ajutor în ținerea celor două boli sub control. Nu în ultimul rând, tratamentul antibiotic simptomatic poate fi indicat dacă ulcerul persistă și dacă diagnosticul rămâne neclar după o săptămână de observație în ciuda tentativelor de a diagnostica herpesul, sifilisul și șancroidul.

PROCTITA, PROCTOCOLITA, ENTEROCOLITA ȘI ENTERITA

Proctita dobândită pe cale sexuală, cu inflamație limitată la mucoasa rectală (cei 10-12 cm distali) este rezultatul unei inoculări rectale directe cu patogeni tipici BTS. Spre deosebire de ea, inflamația care se extinde de la rect la colon *(proctocolita)*, inflamația ce implică atât intestinul subțire, cât și pe cel gros *(enterocolita)* sau care implică doar intestinul subțire *(enterita)* pot fi rezultatul ingestiei unor patogeni intestinali tipici, prin expunere oral-anală în timpul contactului sexual. Durerea anorectală și secreția hemoragică, mucopurulentă anorectală sugerează proctită sau proctocolită. Proctita provoacă de obicei tenesme (ducând la încercări repetate de a defeca, dar nu la o diaree adevărată) și constipație, în vreme ce proctocolita și enterocolita produc mai frecvent o diaree reală. În toate cele trei afecțiuni, anuscopia evidențiază de obicei prezența unui exsudat mucos și a sângerării ușor induse la nivelul mucoasei („wipe test"pozitiv), uneori însoțite de peteșii sau de ulcere ale mucoasei. Exsudatul ar trebui analizat prin colorație Gram și pentru alte teste microbiologice. Sigmoidoscopia sau colonoscopia evidențiază inflamație limitată la rect în proctită sau boală extinsă cel puțin până la colonul sigmoid în proctocolită.

Era SIDA a adus o schimbare extraordinară în spectrul clinic și etiologic al infecțiilor intestinale în rândul BSB. Numărul cazurilor de BTS intestinale acute descrise anterior a scăzut pe măsură ce comportamentele sexuale cu risc înalt au devenit mai rare în acest grup. În același timp, numărul de infecții intestinale oportuniste asociate cu SIDA a crescut rapid, multe fiind asociate cu simptomatologie cronică sau recurentă. Incidența acestor infecții a scăzut de atunci datorită eficienței în creștere a terapiei antiretrovirale. Două specii izolate inițial în asociere cu simptome intestinale la BSB sunt cunoscute acum ca fiind *Helicobacter cinaedi* și *Helicobacter fenelliae*, și ambele au fost ulterior izolate din sângele bărbaților infectați cu HIV și al altor persoane imunodeprimate, adeseori în asociere cu un sindrom de dermatită și artrită multifocală.

Dobândirea HSV, *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* (inclusiv a tulpinilor de LGV ale *C. trachomatis*) în timpul actului sexual anorectal din postura de receptor provoacă majoritatea cazurilor de proctită infecțioasă la femei și BSB. Sifilisul primar și secundar poate, de asemenea, să producă leziuni anale sau anorectale, cu sau fără simptome. Proctita gonococică sau chlamydială implică la modul tipic zona cea mai distală a mucoasei rectale și criptele anale și se însoțește de obicei de un tablou clinic ușor, fără manifestări sistemice. Spre deosebire de aceasta, proctita indusă de HSV și proctocolita cauzată de tulpinile de *C. trachomatis* ce produc LGV se manifestă de obicei prin durere anorectală severă

și adeseori prin febră. Ulcerele perianale și limfadenopatia inghinală, cel mai frecvent urmare a infecției cu HSV, pot apărea și în LGV sau în sifilis. Radiculopatiile rădăcinilor nervilor sacrali pot complica proctita herpetică primară și se manifestă de obicei prin retenție urinară, laxitatea sfincterului anal sau constipație. În LGV, biopsia rectală evidențiază de obicei abcese, granuloame și celule gigantice în cripte, descoperiri similare celor din boala Crohn; astfel de rezultate ar trebui întotdeauna să impună realizarea de culturi rectale și serologice pentru LGV, care este o boală curabilă. De asemenea, sifilisul poate produce granuloame rectale, de obicei în asociere cu infiltrate de celule plasmatice sau de alte celule mononucleare. Infecția sifilitică, LGV și herpetică ce implică rectul poate duce la adenopatii perirectale care se confundă uneori cu neoplasmele; infecția sifilitică, LGV, infecția herpetică și șancroidul ce implică anusul pot cauza adenopatie inghinală, deoarece limfaticele anale drenează în ganglionii limfatici inghinali.

Diareea și meteorismul abdominal sau durerile sub formă de crampe fără simptome anorectale și cu rezultate normale la anuscopie și sigmoidoscopie apar în caz de inflamație a intestinului subțire (enterită) sau de colită proximală. La BSB fără infecție cu HIV, enterita este frecvent atribuibilă *Giardia lamblia*. Proctocolita dobândită pe cale sexuală este cel mai frecvent urmarea infecției cu patogeni din speciile *Campylobacter* și *Shigella*.

TRATAMENT **Proctita, proctocolita, enterocolita și enterita**

Proctita acută la persoanele care au practicat sex anorectal din postura de receptor este de obicei dobândită pe cale sexuală. Acești pacienți ar trebui investigați prin anuscopie pentru a se detecta ulcerele și veziculele rectale, precum și peteșiile, după tamponarea mucoasei rectale; pentru examinarea exsudatelor rectale pentru PMN-uri și diplococi gram-negativi; și pentru obținerea de probe recoltate prin tamponare, pentru realizarea testelor specifice pentru gonoree, infecție cu *Chlamydia*, herpes și sifilis. În așteptarea rezultatelor acestor analize, pacienții cu proctită trebuie să primească tratament simptomatic empiric – de exemplu, cu ceftriaxonă (o doză unică IM de 125 mg, în caz de gonoree) plus doxiciclină (100 mg PO x 2/zi, 7 zile, pentru posibilă infecție cu *Chlamydia*) plus tratament pentru herpes sau sifilis, dacă este indicat.

PROFILAXIA ȘI CONTROLUL BTS

Profilaxia și controlul BTS necesită următoarele:

1. Reducerea ratei medii de expunere sexuală la BTS prin modificarea comportamentelor sexuale la risc și a normelor de comportament atât în rândul persoanelor susceptibile, cât și al celor infectate din toate grupurile populaționale. Schimbările necesare includ reducerea numărului total de parteneri sexuali și a numărului de parteneri sexuali simultani.
2. Reducerea eficienței transmiterii prin promovarea practicilor sexuale mai sigure, folosirea prezervativului în timpul sexului întâmplător sau comercial, vaccinarea împotriva VHB și HPV, circumcizia la bărbați (care scade riscul contractării HIV, a șancroidului și probabil și a altor BTS) și un număr tot mai mare de alte abordări (de exemplu, detectare precoce pentru alte BTS pentru a scădea eficiența transmiterii HIV). Studiile longitudinale au arătat că folosirea consistentă a prezervativului se asociază cu o protecție semnificativă atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor împotriva tuturor BTS care au fost examinate, inclusiv infecțiile cu HIV, HPV și HSV, precum și gonoreea și infecția cu *Chlamydia*. Singurele excepții sunt probabil *Pthirus pubis* și *Sarcoptes scabiei* transmise pe cale sexuală.
3. Scăderea duratei de infectivitate a BTS prin detectare precoce și instituirea unui tratament curativ sau supresiv aplicat pacienților și partenerilor lor.

Constrângerile de ordin financiar și de timp impuse de numeroase practici medicale, alături de ezitările unor clinicieni de a adresa întrebări privind comportamentele sexuale stigmatizate afectează de obicei screeningul și activitățile de prevenire. După cum este subliniat în fig. 30-8, succesul eforturilor clinicienilor de a depista și trata BTS depinde în parte de eforturile societății de a educa persoanele tinere să recunoască simptomele BTS, de a motiva indivizii simptomatici să solicite prompt asistență medicală, de a educa persoanele la risc, dar asimptomatice privind testele pe care ar trebui să le facă de rutină, de a crește accesibilitatea la îngrijirea medicală de calitate, corespunzătoare inclusiv din punct de vedere financiar și al acceptării ei de către pacienți, mai ales pentru tinerii săraci cu risc maxim de a dobândi o BTS.

Întrucât mulți indivizi infectați nu prezintă simptome, nu recunosc sau nu declară existența unor manifestări clinice,

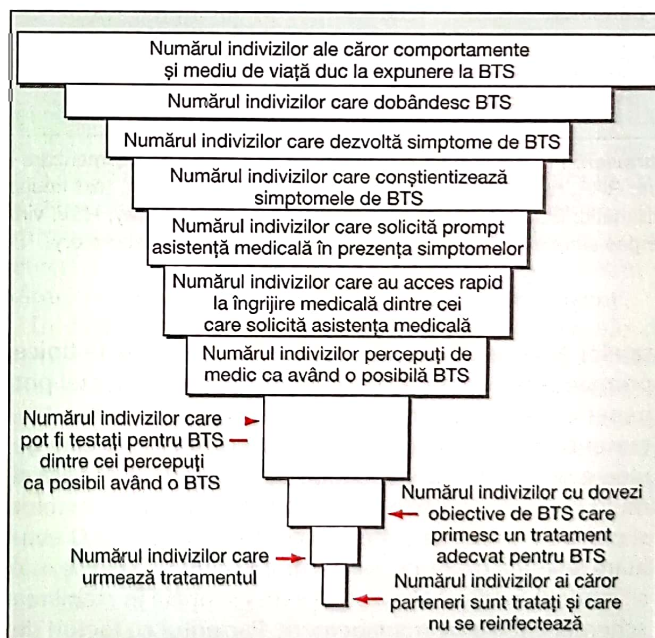


FIGURA 30-8
Puncte critice de control pentru intervenții profilactice și clinice împotriva bolilor cu transmitere sexuală (BTS). *(Adaptat după HT Waller și MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 și 43:1, 1970; și din „Resource allocation model for public health planning – a case study of tuberculosis“ control, Bull Wirld Health Organ 48 (Suppl), 1973.)*

medicii ar trebui să pună în practică în mod constant un algoritm de evaluare a riscului de BTS la adolescenții și adulții tineri, ca ghid pentru screeningul selectiv. După cum am menționat mai sus, U.S. Preventive Services Task Force Guidelines recomandă efectuarea screeningului pentru *C. trachomatis* la toate femeile active sexual cu vârste ≤ 25 de ani ori de câte ori se prezintă la medic (sau cel puțin o dată pe an); femeile mai în vârstă trebuie supuse acestui test dacă au mai mult de un partener sexual, dacă au început o nouă relație sexuală de la efectuarea testării anterioare sau dacă au fost diagnosticate cu o altă BTS. La femeile cu vârste de 25-29 de ani, infecția cu *Chlamydia* este neobișnuită, dar poate ajunge totuși la o prevalență de 3-5%; informațiile privind existența unei a treia persoane implicate în relația sexuală (i.e., dacă un partener-bărbat a avut și o altă parteneră sexuală în decursul perioadei în care cei doi au fost împreună) sunt utile în identificarea femeilor aflate la un risc înalt. În SUA, aplicarea pe scară largă în unele regiuni a screeningului pentru infecția cervicală cu *C. trachomatis* în rândul femeilor tinere s-a asociat cu o scădere de 50-60% a prevalenței, iar un astfel de screening protejează femeile și de BIP. Testele de amplificare genică din urină permit extinderea testării și la bărbați, la adolescenții băieți și fete în regiunile în care examinarea nu este planificată sau nu este ușor de pus în practică (de exemplu, la examinările dinaintea unor probe sportive sau la primul control medical al fetelor tinere). Tampoanele pentru recoltare vaginală – recoltate fie de medic în timpul unui examen ginecologic, fie de tânără – sunt foarte sensibile și specifice pentru diagnosticarea infecțiilor chlamydiale și gonoreice; ele reprezintă acum proba preferată pentru screeningul și diagnosticarea acestor infecții.

Deși în țările industrializate, gonoreea este acum mult mai rară ca infecția cu *Chlamydia*, testele de screening pentru *N. gonorrheae* sunt încă utile pentru femeile și adolescentele care ajung la o clinică specializată în BTS și pentru adolescenții și tinerele femei cu activitate sexuală din zonele cu prevalență mare a gonoreei. NAAT multiplex care combină screeningul pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* într-un test unic cu costuri scăzute facilitează prevenirea și controlul acestor boli infecțioase în rândul populațiilor la risc înalt.

Toți pacienții cu o BTS nou diagnosticată sau cu risc crescut de BTS stabilit în urma evaluării de rutină, precum și toate gravidele ar trebui încurajați să se testeze pentru sifilis și HIV, cu o consiliere adecvată înainte și după testarea HIV. Studiile randomizate au arătat că această consiliere aplicată pacienților cu BTS în scopul scăderii riscului de infectare are efect semnificativ în scăderea riscului ulterior de dobândire a unei infecții cu transmitere sexuală; o astfel de consiliere ar trebui să fie considerată acum o componentă standard a managementului BTS. Testarea serologică pentru anticorpi anti-VHB anterioară vaccinării este indicată pentru persoanele nevaccinate cunoscute ca fiind la risc înalt, precum bărbații homosexuali cu activitate sexuală și utilizatorii de droguri injectabile. La majoritatea persoanelor, totuși, vaccinarea anti-VHB este mai cost-eficientă fără testare serologică anterioară. Este important de notat că, în timp ce imunizarea împotriva HVB a contribuit la scăderea seminificativă a infecției cu acest virus, majoritatea cazurilor noi de infecție sunt contractate pe cale sexuală. În 2006, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) al CDC a recomandat următoarele: (1) vaccinarea universală împotriva hepatitei B ar trebui implementată pentru toți adulții nevaccinați în zonele în care un procent crescut de adulți prezintă factori de risc pentru infecția cu VHB (de exemplu, clinici BTS, instituții specializate în testarea și tratamentul pentru infecția cu HIV, în tratamentul și profilaxia consumului de droguri, centrele de asistență medicală ce oferă servicii consumatorilor de droguri sau BSB și centrele corecționale); (2) în alte centre de asistență medicală primară și de specialitate în care adulții la risc de infecție HVB primesc îngrijiri medicale, angajații ar trebui să-i informeze pe pacienți privind beneficiile pentru sănătate pe care le oferă vaccinarea, factorii de risc pentru infecția HVB și persoanele pentru care se recomandă vaccinarea, după cum ar trebui să îi vaccineze pe adulții care declară existența unor factori de risc pentru infecție HVB, precum și pe oricare adult care dorește protecție împotriva HVB. Pentru a promova vaccinarea în orice cadru, furnizorii de servicii de sănătate ar trebui să implementeze ghiduri pentru identificarea adulților la care se recomandă vaccinarea anti-HVB, ar trebui să administreze vaccinul antihepatitic B ca parte a serviciilor de rutină, nu ar trebui să solicite, în vederea vaccinării adulților, declararea existenței unui factor de risc pentru infecția HVB și ar trebui să folosească mecanismele disponibile de rambursare pentru a face posibilă vaccinarea din punct de vedere financiar.

În 2007, ACIP a recomandat imunizarea de rutină a fetelor și femeilor cu vârste între 9 și 26 de ani cu vaccin anti-HPV tetravalent (împotriva tipurilor 6, 11, 16 și 18) aprobat de FDA; vârsta optimă pentru vaccinare este 11-12 ani, din cauza riscului foarte înalt de infecție HPV după începerea vieții sexuale. În 2009, ACIP a adăugat vaccinul bivalent (împotriva tipurilor 6 și 11) ca opțiune și a mărit grupurile în care imunizarea (fie cu vaccin tetravalent, fie cu vaccin bivalent) este sigură și eficientă, incluzând astfel băieții și bărbații cu vârste între 9 și 26 de ani. Sunt așteptate vaccinurile HPV care oferă o protecție mai amplă, împotriva și a altor tipuri de HPV oncogen.

Informarea partenerului reprezintă procesul de identificare și informare a partenerilor pacienților infectați despre posibila expunere la o BTS și examinarea, testarea și tratarea partenerilor, după caz. Într-o serie de 22 de rapoarte privind informarea partenerului în anii 1990, pacienții index cu gonoree sau infecție chlamydială au declarat o medie de 0,75-1,6 parteneri, dintre care au fost descoperiți infectați între un sfert și o treime; cei cu sifilis au declarat o medie de 1,8-6,3 parteneri, dintre care s-au dovedit a fi infectați între o treime și o jumătate; iar cei cu infecție cu HIV au numit 0,76-5,31 parteneri, cu până la un sfert infectați. Persoanele care transmit infecția sau care au fost recent infectate și sunt încă în perioada de incubație de obicei nu prezintă simptome ori au numai manifestări ușoare, astfel că ajung la medic doar dacă sunt informați că au fost expuși. De aceea, clinicianul trebuie să-și încurajeze pacienții să participe la acest proces de informare a partenerilor, să se asigure că persoanele expuse sunt anunțate și tratate și trebuie să garanteze confidențialitatea tuturor celor implicați. În SUA, departamentele locale de sănătate oferă adeseori asistență în ceea ce privește informarea partenerilor, precum și tratarea și consilierea lor. Pare a fi fezabilă și de maximă utilitate informarea partenerilor care au fost expuși în timpul perioadei probabile de infecțiozitate, considerată adeseori a fi, în cazul gonoreei, perioada de o lună anterioară, 1-2 luni

pentru infecția cu *Chlamydia* și până la 3 luni pentru sifilisul timpuriu.

Persoanele cu o BTS nou instalată au întotdeauna un contact *sursă* de la care au contractat infecția; în plus, ei pot avea un contact *secundar* (*expus* sau *contaminat*) cu care au avut contact sexual după ce au fost infectați. Identificarea și tratarea acestor două tipuri de contacte au obiective diferite. Tratarea contactului-sursă (adesori un contact întâmplător) aduce beneficii comunității pentru că previne transmiterile ulterioare; tratarea contactului secundar recent expus (la modul tipic un soț sau un alt partener sexual stabil) previne atât dezvoltarea unor complicații grave (precum BIP) la partener, cât și reinfectarea pacientului index. Un studiu realizat pe un eșantion de medici aleși aleatoriu în SUA a descoperit că majoritatea instruiau pacienții să practice abstinența sexuală pentru o vreme, să folosească prezervativul și să-și informeze partenerii sexuali după ce au fost diagnosticați cu gonoree, infecție chlamydială sau sifilis; uneori, medicii puneau la dispoziția pacienților medicamente pentru partenerii lor. Totuși, urmărirea partenerilor de către medici avea loc de puține ori. Un studiu randomizat a comparat frecvența cu care pacienții ofereau tratamentul partenerilor expuși la gonoree sau la infecție cu *Chlamydia*, împreună cu informarea acestora și cu îndrumarea lor de a solicita un consult în vederea BTS; furnizarea de către pacienți a tratamentului către parteneri, cunoscută și sub numele de *expedited partner therapy (EPT, tratament accelerat ce vizează partenerul)*, a redus semnificativ ratele combinate ale reinfecției pacientului index cu *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis*. Nu au fost stabilite complet variațiile de la un stat la altul privind regulile ce controlează această abordare, dar ghidurile de tratament CDC din 2010 și raportul final privind EPT din 2006 (http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf) descriu utilitatea potențială a acestuia. În prezent, EPT este folosit în mod frecvent de numeroși practicieni. Statutul său legal variază de la un stat la altul, dar EPT este acum admis în 22 de state și posibil permis în alte 20 (informații la zi despre statutul legal al EPT sunt disponibile la http://www.cdc.gov/std/ept.)

Rezumând, clinicienii și instituțiile de sănătate publică împart responsabilitatea prevenirii și controlării BTS. În actualul mediu al îngrijirilor pentru sănătate, rolul medicilor care acordă asistență primară a devenit tot mai important în prevenirea BTS, precum și în diagnosticarea și tratarea lor, iar recrudescența unor bacterii implicate în BTS precum sifilisul și LGV în rândul BSB – mai ales al celor coinfectați cu HIV – subliniază nevoia de evaluare a riscului și de efectuare a screeningului de rutină.

CAPITOLUL 31
MENINGITA, ENCEFALITA, ABCESELE CEREBRALE ȘI EMPIEMUL

Karen L. Roos ■ Kenneth L. Tyler

Infecțiile acute ale sistemului nervos sunt printre cele mai importante probleme medicale, întrucât recunoașterea precoce, luarea deciziilor medicale corecte și instituirea rapidă a unui regim terapeutic sunt esențiale pentru evitarea decesului. Aceste sindroame clinice distincte includ meningita bacteriană acută, meningita virală, encefalita, infecțiile focale, precum abcesele cerebrale și empiemul subdural, și tromboflebita infecțioasă. Fiecare dintre acestea poate avea o prezentare nespecifică, cu febră și cefalee, tablou care la pacientul fără antecedente patologice poate să pară benign, până când (cu excepția meningitei virale) apar alterarea stării de conștiență, semnele neurologice focale sau crizele convulsive. Țintele principale ale managementului precoce constau în diagnosticul corect de sindrom, în identificarea patogenului cauzal și în inițierea terapiei antimicrobiene.

ABORDAREA PACIENTULUI **Meningita, encefalita, abcesul cerebral și empiemul**

(Fig. 31-1) În primul rând trebuie stabilit dacă infecția afectează predominant spațiul subarahnoidian (*meningita*) sau dacă există dovezi ale afectării focale sau generalizate a țesutului cerebral al emisferelor cerebrale, al cerebelului sau al punții. Când țesutul cerebral este

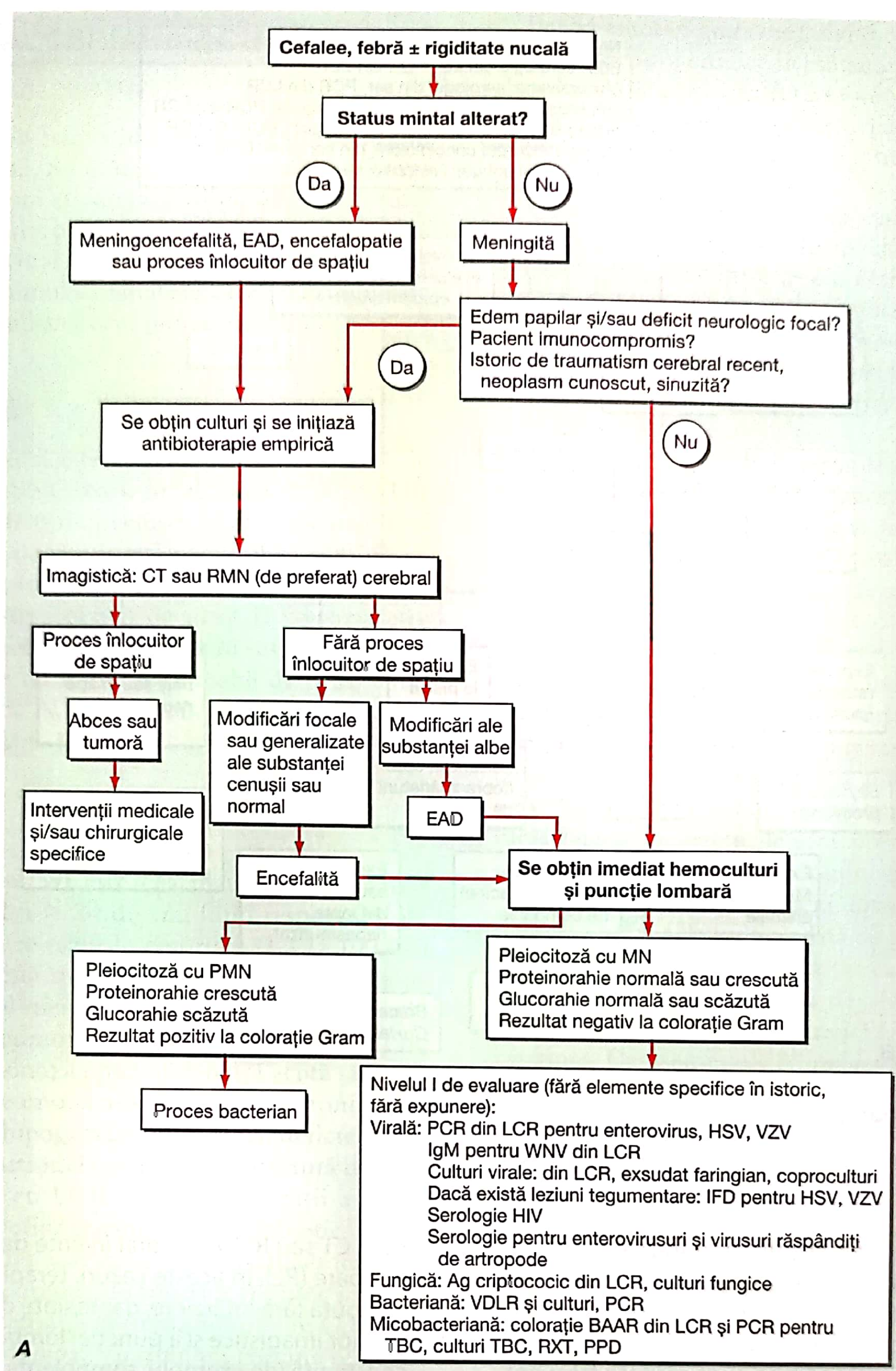


FIGURA 31-1

Managementul pacienților suspectați cu infecție SNC. EAD, encefalită acută diseminată; BAAR, bacilii acid-alcool-rezistenți; Ag, antigen; LCR, lichid cefalorahidian; CT, tomografie computerizată; CTFV, virusului febrei căpușei de Colorado; RXT, radiografie toracică; IFD, imunofluorescență directă; EBV, virusul Epstein-Barr; HHV, herpesvirusul uman; HSV, virusul herpes simplex; LCMV, virusul choriomeningitei limfocitare; MN, celule mononucleare; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică; PCR, reacție de polimerizare în lanț; PMN, polimorfonucleare; PPD, derivat proteic purificat; TBC, tuberculoză; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VZV, virus varicella-zoster; WNV, virusul West Nile.

afectat direct de către o infecție virală, boala se numește *encefalită*, în timp ce infecția focală a țesutului cerebral este denumită *cerebrită* sau *abces*, în funcție de prezența sau de absența capsulei.

Rigiditatea nucală („gâtul înțepenit") este semnul patognomonic al iritației meningeale și este prezent atunci când regiunea cervicală opune rezistență la extensia pasivă. Semnele Kernig și Brudzinski sunt și ele semne clasice de iritație meningeală. *Semnul Kernig* se pune în evidență cu pacientul în decubit dorsal. Coapsa este flectată pe abdomen, cu genunchiul flectat; încercările de a realiza extensia pasivă a genunchiului provoacă durere

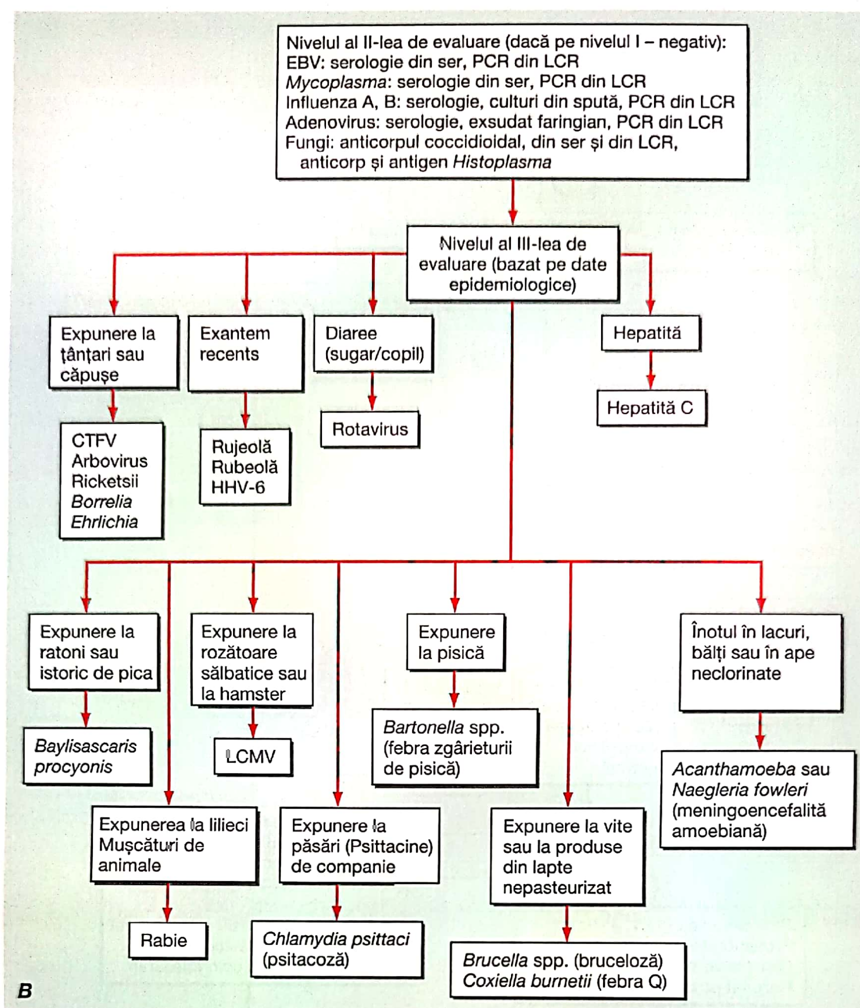


FIGURA 31-1 *(Continuare)*

atunci când este prezentă iritaţia meningeală. *Semnul Brudzinski* se caută, de asemenea, cu pacientul în decubit dorsal, fiind pozitiv în cazul în care flexia pasivă a regiunii cervicale conduce la flectarea reflexă a coapselor şi a genunchilor. Deşi aceste semne sunt căutate frecvent la examenul obiectiv, sensibilitatea şi specificitatea acestora nu sunt clare. Ambele pot fi reduse sau chiar absente la pacienţii foarte tineri sau foarte bătrâni, pacienţi imunocompromişi sau pacienţi cu status mintal sever deprimat. Prevalenţa crescută a afectărilor coloanei cervicale în populaţia vârstnică poate duce la rezultate fals pozitive la probele de rigiditate nucală.

Managementul iniţial poate fi ghidat după următoarele considerente: (1) terapia empirică trebuie iniţiată prompt ori de câte ori se suspicionează meningita bacteriană; (2) toţi pacienţii care au suferit un traumatism cerebral recent, sunt imunocompromişi, au leziuni maligne cunoscute sau neoplasme ale sistemului nervos central (SNC) sau au semne neurologice de focar, edem papilar sau tulburări de conştienţă ar trebui să fie supuşi unui examen CT sau RMN cerebral înainte de efectuarea puncţiei lombare (PL). În aceste cazuri, terapia antibiotică trebuie începută fără întârziere, dar înainte de efectuarea investigaţiilor imagistice şi a puncţiei lombare; (3) tulburările de conştienţă (de exemplu, somnolenţa, coma), convulsiile şi semnele focale neurologice nu apar în cadrul meningitei virale; pacienţii cu astfel de simptome trebuie spitalizaţi pentru evaluarea ulterioară şi tratament empiric pentru cauzele virale şi bacteriene de meningoencefalită; (4) pacienţii imunocompetenţi fără tulburări de conştienţă, fără tratament antibiotic anterior şi cu o compoziţie a lichidului cefalorahidian (LCR) sugestivă pentru meningita virală (pleiocitoză limfocitară cu glicorahie normală) pot fi frecvent trataţi în regim ambulatoriu dacă se poate stabili o relaţie bună cu pacientul şi o monitorizare eficientă. Dacă starea pacientului cu suspiciune de meningită virală nu se ameliorează în 48 de ore, se impune reevaluarea prin examen neurologic, examen clinic general şi repetarea analizelor de laborator şi de imagistică, necesitând frecvent o a doua puncţie lombară.

MENINGITA BACTERIANĂ ACUTĂ

DEFINIȚIE

Meningita bacteriană este o infecție acută purulentă în spațiul subarahnoidian. Se asociază cu o reacție inflamatoare a SNC, care poate să conducă la tulburări de conștiență, convulsii, creșterea presiunii intracraniene (PIC) și la accident vascular cerebral (AVC). Meningele, spațiul subarahnoidian și parenchimul cerebral sunt frecvent implicate împreună în reacția inflamatoare (*meningoencefalită*).

EPIDEMIOLOGIE

Meningita bacteriană este cea mai frecventă formă de infecție supurativă a SNC, cu o incidență anuală în SUA de >2,5 cazuri/100.000 de persoane. Bacteriile cele mai frecvent responsabile de meningita comunitară sunt *Streptococcus pneumoniae* (aproximativ 50%), *Neisseria meningitidis* (aproximativ 25%), streptococii de grup B (aproximativ 15%) și *Listeria monocytogenes* (aproximativ 10%). *Haemophilus influenzae* de tip b este responsabil de < 10% din cazurile de meningită. *N. meningitidis* generează epidemii de meningită o dată la 8-12 ani.

ETIOLOGIE

S. pneumoniae (cap. 39) este cea mai frecventă cauză de meningită la adulții > 20 de ani, fiind responsabil de aproape jumătate dintre cazurile raportate (1,1 la 100.000 de persoane/an). Există un număr de condiții predispozante care cresc riscul meningitei pneumococice, cea mai importantă fiind pneumonia pneumococică. Factorii de risc adiționali includ sinuzita pneumococică acută sau cronică, otita medie pneumococică, alcoolismul cronic, diabetul, splenectomia, hipogamaglobulinemia, deficiența de complement și traumatismele cerebrale cu fractură de bază de craniu și rinoree cu LCR. Rata mortalității a rămas aproximativ 20% în pofida tratamentului antibiotic.

Incidența meningitei cauzate de *N. meningitidis* (cap. 48) a scăzut odată cu imunizarea de rutină a copiilor între 11 și 18 ani cu vaccinul tetravalent (serogrupurile A, C, W-135 și Y) meningococic conjugat. Vaccinul nu conține serogrupul B, care este responsabil de o treime dintre cazurile de meningită meningococică. Prezența leziunilor tegumentare peteșiale sau purpurice oferă un indiciu diagnostic valoros. La unii pacienți boala urmează un parcurs fulminant, ducând la deces în câteva ore după debutul simptomelor. Infecția poate fi inițiată secundar colonizării nazofaringiene, care poate duce fie la statusul de purtător asimptomatic, fie la infecția meningococică invazivă. Riscul de boală invazivă depinde atât de factorii de virulență bacterieni, cât și de mecanismele de apărare imunitară ale gazdei, inclusiv de capacitatea gazdei de a produce anticorpi antimeningococici și să distrugă meningococii pe căile clasică și alternă ale complementului. Indivizii cu deficiențe ale complementului la orice nivel, inclusiv deficiențele properdinei, sunt extrem de susceptibili la contractarea unei infecți meningococice.

Bacilii enterici gram-negativi produc meningită la indivizii cu afecțiuni cronice debilitante, precum diabet, ciroză, alcoolism și la cei cu infecții cronice de tract urinar (ITU cronice). Meningita cu gram-negativi poate apărea și ca o complicație a procedurilor neurochirurgicale, mai ales după craniotomie.

Otita, mastoidita și sinuzita sunt afecțiuni asociate și predispozante meningitei cu specia *Streptococcus*, anaerobi gram-negativi, *S. aureus*, specia *Haemophilus* și Enterobacteriaceae. Meningita care complică endocardita poate fi cauzată de streptococi viridans, *S. aureus*, *S. bovis* sau grupul HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) sau enterococi.

În trecut, streptococii de grup B sau *S. agalactiae* (cap. 39) au fost considerați agenți patogeni preferențiali ai meningitei neonatale, însă au început să fie raportați cu frecvență crescută ca agenți etiologici ai meningitei la pacienți peste 50 de ani, mai ales la cei care asociază comorbidități.

L. monocytogenes (cap. 43) este o cauză din ce în ce mai frecventă a meningitei neonatale (< o lună de viață), a meningitei la femeia gravidă, la indivizii > 60 de ani și la cei imunocompromiși la orice vârstă. Infecția este dobândită pe cale alimentară, prin ingerarea unor alimente contaminate cu *Listeria*. Toxiinfecția alimentară listeriană la om a fost raportată din alimente contaminate precum salata de varză, laptele, brânzeturile moi, precum și diferite alimente semipreparate, precum hotdogs negătiți sau mezeluri.

Frecvența meningitei cu *H. Influenzae* de tip b (cap. 50) la copii a scăzut dramatic odată cu introducerea vaccinului conjugat Hib, deși s-au raportat cazuri rare de meningită cu această bacterie la copiii deja vaccinați. Mai frecvent, *H. Influenzae* provoacă meningită la copiii nevaccinați și la vârstnici. De asemenea, *H. influenzae* non-b se întâlnește din ce în ce mai frecvent.

Staphyloccocus aureus și stafilococii coagulazo-negativi (cap. 38) sunt cauze importante de meningită care complică procedurile neurochirurgicale invazive, cu precădere intervențiile de șuntare utilizate în tratamentul hidrocefaliei, sau complicații ale utilizării rezervoarelor subcutanate Ommaya utilizate pentru administrarea de chimioterapie intratecală.

FIZIOPATOLOGIE

Cele mai frecvente bacterii cauzatoare de meningită, *S. pneumoniae* și *N. meningitidis*, colonizează într-o etapă inițială nazofaringele prin atașarea la celulele epiteliale nazofaringiene. Bacteriile sunt transportate prin celulele epiteliale în vacuole legate de membrane către spațiul intravascular sau invadează spațiul intravascular, creând spații la nivelul joncțiunilor strânse apicale dintre celulele epiteliale columnare. Odată pătrunse în fluxul sanguin, bacteriile sunt capabile să evite atât fagocitarea de către neutrofile, cât și distrugerea prin activarea căii clasice a complementului datorită prezenței unei capsule polizaharidice. Bacteriile din sânge pot să ajungă la nivelul plexului coroid, să infecteze direct celulele epiteliale de la acest nivel și să pătrundă pe această cale în LCR. Unele bacterii, precum

S. pneumoniae, pot adera la celulele endoteliale capilare cerebrale și să migreze apoi prin sau printre aceste celule până în LCR. Bacteriile se pot multiplica rapid în LCR din cauza absenței la acest nivel a mecanismelor imunitare eficiente. LCR normal conține puține leucocite și cantități relativ mici de proteine ale complementului și de imunoglobuline. Nivelurile scăzute ale celor două din urmă previn opsonizarea eficientă a bacteriilor, opsonizare care reprezintă un pas esențial în fagocitarea de către neutrofile a bacteriilor. Fagocitoza bacteriilor este împiedicată și de natura fluidă a LCR-ului, care facilitează mai puțin procesul fagocitozei decât ar putea să o facă un substrat solid.

Un eveniment important în patogeneza meningitei bacteriene este reacția inflamatoare indusă de bacteria invadatoare. Multe dintre manifestările neurologice și complicațiile meningitei sunt cauzate în principal de răspunsul imun al gazdei împotriva patogenului, efectele distructive tisulare exercitate direct de bacterie jucând un rol secundar. În consecință, injuria neurologică poate să progreseze chiar și după sterilizarea microbiologică a LCR-ului prin antibioterapie.

Primul pas al inducției răspunsului inflamator constă în lizarea bacteriei, cu eliberarea consecutivă de componente ale peretelui bacterian la nivelul spațiului subarahnoidian, ceea ce conduce la producerea unui exsudat purulent la acest nivel **(fig. 31-2)**. Componente din peretele bacteriei, precum lipopolizaharidul din peretele bacteriilor gram-negative, acidul teicoic și peptidoglicanii din peretele *S. pneumoniae,* induc inflamație meningeală prin stimularea microgliilor, a astrocitelor, a monocitelor, a celulelor endoteliale microvasculare și a leucocitelor din LCR, care produc citokine și chemokine. Pe modele experimentale de meningită s-a demonstrat că inocularea LCR cu LPS la nivel ventricular conduce la apariția factorului de necroză tumorală α (TNF-α) și a interleukinei 1 β (IL-1β) în LCR la 1-2 ore după inoculare. Acest răspuns citokinic este urmat rapid de o creștere a proteinelor și a leucocitozei în LCR. Stimularea leococitelor și a celulelor tisulare locale prin IL-1β și TNF-α conduce la secreția de chemokine (citokine care induc migrația chemotaxică a leucocitelor) și de alte citokine proinflamatoare. În plus, bacteriemia și citokinele inflamatoare induc producția unor aminoacizi excitatori, a speciilor

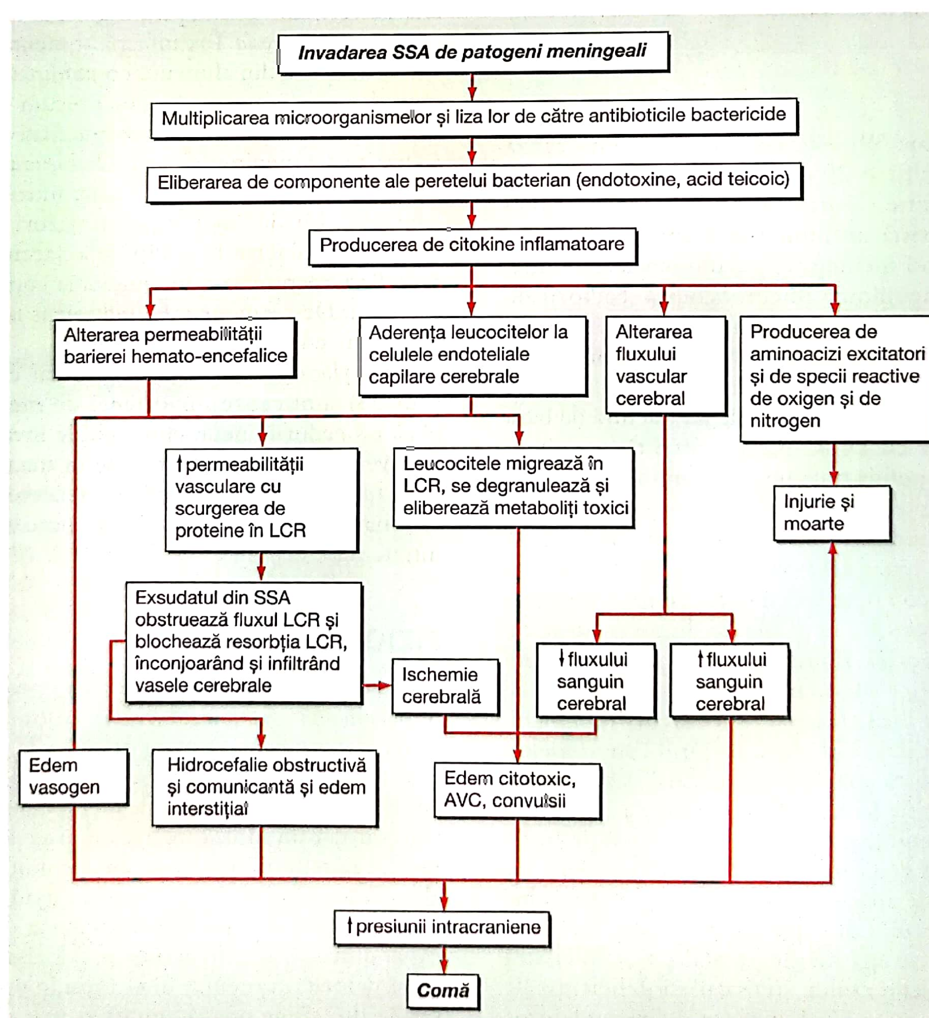


FIGURA 31-2
Fiziopatologia complicațiilor neurologice ale meningitei bacteriene. LCR, lichid cefalorahidian; SSA, spațiu subarahnoidian.

reactive de oxigen și de nitrogen (radicali liberi ai oxigenului, oxid nitric și peroxinitriți) și ai altor mediatori care pot induce, la rândul lor, moartea celulelor cerebrale, mai ales a celor de la nivelul girusului dințat al hipocampului.

În mare parte, modificările fiziopatologice din meningita bacteriană sunt determinate de nivelurile crescute de citokine și chemokine la nivelul LCR. TNF-α și IL-1β acționează sinergic, crescând permeabilitatea barierei hemato-encefalice (BHE) și provocând, astfel, edem vasogen și „scurgerea" (leak) proteinelor serice către spațiul subarahnoidian (fig. 31-2). Exsudatul alcătuit din proteine și leucocite provoacă obstrucția fluxului normal al LCR prin sistemul ventricular cerebral și scade capacitatea resorbtivă a granulațiilor arahnoidiene, ducând concomitent la hidrocefalie obstructivă și la edem interstițial.

Citokinele inflamatoare cresc expresia de selectine la nivelul celulelor endoteliale capilare și al leucocitelor, promovând aderarea leucocitelor la celulele endoteliale vasculare și migrarea acestora către LCR. Aderarea leucocitelor la celulele endoteliale duce, de asemenea, la creșterea permeabilității vasculare, permițând scurgerea de proteine plasmatice în LCR, care se adaugă la exsudatul inflamator. Degranularea neutrofilelor determină eliberarea de metaboliți toxici care contribuie la edemul citotoxic și la lezarea și distrugerea celulară. Contrar opiniilor anterioare, leucocitele din LCR contribuie într-o măsură redusă la epurarea bacteriilor din LCR.

În primele stadii ale meningitei, are loc o creștere a fluxului sanguin cerebral, urmată mai apoi de o scădere a fluxului sanguin și de pierderea autoreglării vasculare cerebrale. Apare și o scădere a calibrului arterelor mari de la baza craniului din cauza efectului constrictiv, exercitat de exsudatul purulent de la nivelul spațiului subarahnoidian și de infiltrarea parietală arterială cu celule inflamatoare, cu îngroșarea intimei (vasculită); aceste fenomene pot conduce la ischemie și chiar infarctare, la obstrucția ramurilor arterei cerebrale medii prin tromboză, la tromboza sinusurilor venoase cerebrale majore și la tromboflebita venelor cerebrale corticale. Efectele aditive ale edemului interstițial, vasogen și citotoxic duc la creșterea PIC și la comă. Hernierea creierului apare ca o consecință a edemului cerebral, fie acesta localizat sau generalizat; hidrocefalia și tromboza sinusurilor durale sau a venelor corticale pot contribui și ele la inducerea herniei.

PREZENTARE CLINICĂ

Meningita se poate prezenta atât sub forma unei afecțiuni acute cu evoluție fulminantă pe parcursul a câtorva ore, cât și sub forma unei infecții subacute care se agravează progresiv pe parcursul mai multor zile. Triada clinică clasică a meningitei constă în febră, cefalee și rigiditatea nucală, însă triada clasică poate să nu fie prezentă. Tulburările de conștiență apar la > 75% dintre pacienți, putând varia de la letargie și până la comă. Febra și cefaleea, rigiditatea nucală sau tulburările de conștiență vor fi prezente la aproape toți pacienții cu meningită bacteriană. Greața, vărsăturile și fotofobia sunt, de asemenea, modalități frecvente de prezentare.

Convulsiile apar fie ca prim semn, fie ulterior la 20-40% din pacienții cu meningită bacteriană. Crizele focale sunt cauzate în mod obișnuit de ischemia arterială focală sau de infarctizare, de trombozele venelor corticale cu sângerare sau de edemul localizat. Convulsile generalizate și statusul epileptic sunt cauzate de hiponatremie, de hipoxia cerebrală sau, mai puțin frecvent, de efectele toxice ale antibioticelor, precum în cazul administrării penicilinei în doză mare.

Creșterea PIC reprezintă o complicație comună a meningitei bacteriene și principala cauză a obnubilări și a comei meningitice. Peste 90% din pacienți vor avea o presiune de deschidere a LCR > 180 mmH_2O și 20% vor avea presiuni de deschidere > 400 mmH_2O. Semnele de PIC constau în alterarea stării de conștiență, edem papilar, pupile dilatate și puțin reactive, pareze ale nervului VI, postură de decerebrare și reflex Cushing (bradicardie, hipertensiune și respirații neregulate). Cea mai gravă complicație a creșterii PIC este hernierea cerebrală. Incidența acesteia la pacienții cu meningită bacteriană variază între 1 și 8%.

Anumite semne clinice pot oferi indicii referitoare la agentul etiologic al meningitei bacteriene; acestea sunt discutate în detaliu în capitolele dedicate diferitelor specii bacteriene. Cele mai importante astfel de semne sunt erupția din meningococemie, care se prezintă la debut ca un rash difuz eritematos maculo-papular, asemănător unui exantem viral; spre deosebire de acesta din urmă, leziunile tegumentare din meningococemie se transformă rapid în peteșii. Peteșiile se pot găsi mai ales la nivelul trunchiului și al membrelor inferioare, al mucoaselor și al conjunctivei, și doar ocazional pe palme și plante.

DIAGNOSTIC

Odată ridicată suspiciunea de meningită bacteriană, hemoculturile trebuie recoltate imediat, cu administrarea fără întârziere a antibioterapiei empirice și a terapiei adjuvante cu dexametazonă **(tabelul 31-1)**. Diagnosticul meningitei bacteriene este stabilit prin examinarea LCR **(tabelul 31-2)**. Nevoia de a obține studii de neuroimagistică (CT sau RMN) înainte de efectuarea puncției lombare (PL) este dictată de raționamentul clinic. La pacientul imunocompetent, fără istoric de traumatism cerebral recent, fără alterarea conștienței, fără edem papilar și fără semne neurologice de focar, se consideră sigură efectuarea PL fără neuroimagistică anterioară procedurii. Dacă, însă, PL este temporizată în vederea efectării investigațiilor de imagistică, antibioterapia empirică ar trebui inițiată imediat după ce se recoltează hemoculturile. Terapia antibiotică administrată la câteva ore înainte de PL nu modifică semnificativ leucorahia, glicorahia și nici nu previne vizualizarea bacteriilor la frotiul gram sau detectarea acizilor nucleici bacterieni prin reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Modificările clasice în compoziția LCR în meningita bacteriană (tabelul 31-2) sunt: (1) leucocitoză cu polimorfonucleare (PMN) (> 100 celule/μL la 90% din cazuri), (2) glicorahie scăzută [< 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) și/sau raportul glucoză LCR/glucoză serică < 0,4 în 60% din cazuri], (3) proteinorahie crescută [> 0,45 g/L

TABELUL 31-1

ANTIBIOTICELE UTILIZATE ÎN TERAPIA EMPIRICĂ A MENINGITEI BACTERIENE ȘI A INFECȚIILOR FOCALE ALE SNC[a]

INDICAȚIE	ANTIBIOTIC
Nou-născuți prematuri până la nou-născuți < o lună	Ampicilină + cefotaxim
Sugari 1-3 luni	Ampicilină + cefotaxim sau ceftriaxonă
Copii imunocompetenți >3 luni și adulți < 55 ani	Cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină
Adulți > 55 ani sau adulți de orice vârstă alcoolici sau cu alte comorbidități semnificative	Ampicilină + cefotaxim, ceftriaxonă sau cefepim + vancomicină
Meningită nosocomială, posttraumatică sau postintervenție neurochirurgicală, pacienți neutropenici, pacienți cu deficite ale imunității celulare	Ampicilină + ceftazidim sau meropenem + vancomicină

	DOZĂ ZILNICĂ TOTALĂ ȘI INTERVAL DE DOZARE	
ANTIBIOTIC	**COPIL (> O LUNĂ)**	**ADULT**
Ampicilină	200 (mg/kg)/zi, la 4 ore	12 g/zi, la 4 ore
Cefepim	150 (mg/kg)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Cefotaxim	200 (mg/kg)/zi, la 6 ore	12 g/zi, la 4 ore
Ceftriaxonă	100 (mg/kg)/zi, la 12 ore	4 g/zi, la 12 ore
Ceftazidim	150 (mg/kg)/zi, la 8 ore	6 g/zi, la 8 ore
Gentamicină	7,5 (mg/kg)/zi, la 8 ore[b]	7,5 (mg/kg)zi, la 8 ore
Meropenem	120 (mg/kg)/zi, la 8 ore	3 g/zi, la 8 ore
Metronidazol	30 (mg/kg)/zi, la 6 ore	1.500-2.000 mg/zi, la 6 ore
Nafcilină	100-200 (mg/kg)/zi, la 6 ore	9-12 g/zi, la 4 ore
Penicilină G	400.000 (U/kg)/zi, la 4 ore	20-24 de milioane U/zi, la 4 ore
Vancomicină	60 (mg/kg)/zi, la 6 ore	2 g/zi, la 12 ore[b]

[a] Toate antibioticele se administrează intravenos, dozele indicate presupun prezența unei funcții renale și hepatice normale.

[b] Dozele trebuie ajustate pe baza valorilor serice minime și maxime: nivelul terapeutic al gentamicinei: valoare maximă 5-8 μg/mL, minimă < 2 μg/mL, nivelul terapeutic al vancomicinei: valoare maximă 25-40 μg/mL, minimă 5-15 μg/mL.

(>45 mg/dL) la 90% din cazuri] și (4) presiune de deschidere crescută (> 180 mmH_2O la 90% din cazuri). Culturile din LCR sunt pozitive la > 80% din pacienți, frotiul Gram demonstrând prezența unor patogeni în > 60% din cazuri.

Concentrația glucozei < 2,2 mmol/L (< 40mg/dL) este anormală, în meningita bacteriană putându-se întâlni chiar absența completă a glucozei din LCR. Utilizarea raportului glucoză din LCR/glucoză serică corectează o eventuală hiperglicemie care ar putea masca scăderea relativă a concentrației glucozei din LCR. Glicorahia este scăzută atunci când raportul glucoză din LCR/glucoză serică este < 0,6. Un raport glicemic < 0,4 este foarte sugestiv pentru meningita bacteriană, dar poate fi întâlnit și în alte condiții, precum meningitele de cauză tuberculoasă, fungică sau carcinomatoasă. Echilibrarea nivelului glicemic din LCR cu cel din sânge durează de la 30 de minute la câteva ore, astfel încât administrarea de 50 mL de glucoză 50% (D50) înainte de PL, așa cum se administrează frecvent în departamentele de primiri urgențe, este puțin probabil să altereze concentrațiile glucozei în mod semnificativ, dacă nu au trecut mai mult de câteva ore între administrarea de glucoză și PL.

PCR al unei secvențe conservate a fragmentului 16S ARNr este capabil să detecteze cantități mici de patogeni viabili sau neviabili în LCR și se anticipează ca această analiză să se dovedească utilă în stabilirea diagnosticului de meningită bacteriană la pacienții tratați anterior cu antibiotice oral sau parenteral și la care frotiul Gram și culturile bacteriene sunt negative. Când testele PCR cu viză

TABELUL 31-2

MODIFICĂRILE LCR ÎN MENINGITA BACTERIANĂ

Presiune de deschidere	> 180 mmH2O
Leucocite	10/μL până la 10.000/μL, predomină neutrofilele
Hematii	Absente în PL netraumatică
Glucoză	< 2,2mmol/L (< 40 mg/dL)
LCR/glucoză serică	< 0,4
Proteine	> 0,45 g/L (> 45 mg/dL)
Frotiu Gram	Pozitiv în > 60%
Culturi	Pozitive în > 80%
Latex aglutinare	Poate fi pozitivă la pacienți cu meningită cu *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b, *E. coli*, streptococi de grup B
Lizat Limulus	Pozitiv în caz de meningită cu germeni gram-negativi
PCR	Detecția ADN bacterian

Abrevieri: PCR, reacție de polimerizare în lanț.

bacteriană extinsă sunt pozitive, se continuă cu probe specifice – PCR care folosesc primeri bacterieni specifici pentru detetarea acidului nucleic al *S. pneumoniae, N. meningitidis, Escherichia coli, L. monocytogenes, H. influenzae, S. agalactiae,* în funcție de suspiciunea clinică. Testul de latex aglutinare (LA) pentru detectarea antigenelor *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tip b, streptococii de grup B și tulpinile K1 de *E. coli* au fost utilizate în trecut în stabilirea diagnosticului de meningită bacteriană, dar sunt în prezent în curs de înlocuire cu testele de tip PCR. LA LCR are o specificitate de 95-100% pentru *S. pneumoniae* și *N. meningitidis*, astfel că un test pozitiv este un diagnostic aproape sigur de meningită bacteriană cauzată de acești patogeni. Totuși, sensibilitatea PCR din LCR este de doar 70-100% pentru detectarea *S. pneumoniae* și doar 33-70% pentru detectarea *N. meningitidis*, astfel încât un test negativ nu exclude infecția cu acești patogeni. Testul Limulus cu lizat de amoebocite este un test rapid de diagnostic pentru endotoxina bacteriilor gram-negative din LCR. Acest test are o specificitate de 85-100% și o sensibilitate aproape de 100%. Un test pozitiv apare la aproape toți pacienții cu meningită gram-negativă, însă pot să apară rezultate fals pozitive.

Aproape tuturor pacienților cu meningită bacteriană li se vor realiza studii de neuroimagistică pe parcursul bolii. RMN este preferat în detrimentului CT datorită capacității sporite de a evidenția edemul cerebral și ischemia. La pacienții cu meningită bacteriană, se poate remarca frecvent hipersemnal meningeal difuz după adminstrarea de gadoliniu. Hipersemnalul meningeal nu este diagnostic strict pentru meningită, apărând în orice afectare SNC asociată cu creșterea permeabilității BHE.

Dacă sunt prezente leziuni tegumentare peteșiale, acestea ar trebui biopsiate. Rash-ul din meningococemie rezultă secundar diseminării bacteriilor în derm, cu lezarea endoteliului vascular la acest nivel, biopsia putând demonstra prezența microorganismelor prin efectuarea colorației Gram.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Meningoencefalita virală, mai ales encefalita cu virus herpes simplex (HSV), poate mima din punct de vedere clinic meningita bacteriană (vezi „Encefalita virală", în continuare). Encefalita cu HSV se prezintă clasic cu cefalee, febră, stare de conștiență alterată, semne neurologice de focar (de exemplu, afazie, hemipareză) și convulsii focale sau generalizate. Rezultatele investigațiilor LCR, de neuroimagistică și ale electroencefalografiei (EEG) diferențiază encefalita cu HSV de meningita bacteriană. Profilul tipic al LCR în cazul infecției virale a SNC este de pleiocitoză limfocitară cu glicorahie normală, spre deosebire de meningita bacteriană în care apar în mod obișnuit pleiocitoză cu PMN și glicorahie scăzută. Nu se remarcă modificări pe RMN (altele decât hipersemnal meningeal) în cadrul meningitei bacteriene necomplicate. Spre deosebire de aceasta, în encefalita HSV, pe secvențe T2 și FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) RMN, se remarcă leziuni cu hipersemnal în lobii orbitofrontali, anteriori și temporali medial la majoritatea pacienților în primele 48 de ore de la debutul simptomatologiei. Unii dintre pacienții cu encefalită HSV prezintă un pattern caracteristic la EEG.

Infecția cu rickettsii poate să se asemene cu meningită bacteriană (cap. 79). Febra pătată a Munților Stâncoși se transmite prin intermediul mușcăturii de căpușă și este cauzată de bacteria *Rickettsia rickettssii*. Afecțiunea se poate prezenta în mod acut, cu febră înaltă, stare de prostație, mialgii, cefalee, greață și vărsături. Majoritatea pacienților dezvoltă rash-ul caracteristic în primele 96 de ore de la debutul simptomelor. Rash-ul este inițial difuz eritematos, maculopapular, care poate fi greu diferențiat de rash-ul din meningococemie. Evoluează spre un rash peteșial, apoi purpuric, apoi spre necroză tegumentară și cangrenă, dacă nu este tratat. Culoarea leziunilor se modifică de la roșu aprins la roșu foarte închis, apoi verde-gălbui și negru. Rash-ul începe tipic la nivelul articulațiilor pumnului și al gleznelor, extinzându-se distal și proximal în doar câteva ore, ocupând palmele și tălpile. Diagnosticul este pus prin imunohistochimie a fragmentelor bioptice. Ehrlichiozele se transmit și ele prin mușcătura de căpușă. Există două specii din acești cocobacili gram-negativi de mici dimensiuni care provoacă infecții umane: *Anaplasma phagocytophilum* provoacă ehrlichioza umană granulocitară (anaplasmoza) și *Ehrlichia chaffeensis* produce ehrlichioza monocitară umană. Manifestările clinice și de laborator ale celor două boli sunt similare. Pacienții prezintă febră, cefalee, greață și vărsături. Dintre pacienți, 20% prezintă un rash maculopapular sau pateșial. Analizele de laborator pot decela leucopenie, trombocitopenie și anemie, și sunt prezente creșteri mici până la moderate ale alanin aminotransferazei, ale fosfatazei alcaline și ale lactic-dehidrogenazei. Pacienții cu febra pătată a Munților Stâncoși și cei cu infecții ehrlichiene pot prezenta tulburări de conștiență, de la letargie la comă, confuzie, semne neurologice de focar, pareze de nervi cranieni, hiperreflexie și convulsii.

Infecțiile focale supurative ale SNC (urmează în continuare), inclusiv empiemul subdural și epidural și abcesele cerebrale, ar trebui, de asemenea, luate în considerare, mai ales când sunt prezente semne neurologice de focar. RMN trebuie efectuat de urgență la toți pacienții suspecți de meningită care prezintă semne de focar, atât pentru detectarea semnelor de infecție intracraniană, cât și pentru cercetarea unor infecții asociate, precum cele de la nivelul sinsurilor sau al osului mastoid.

Există mai multe afecțiuni neinfecțioase ale SNC care pot imita meningita bacteriană. Hemoragia subarahnoidă (HSA) este considerata ca principala afecțiune de acest gen. Alte posibile cauze sunt meningita chimică, cauzată de deversarea conținutului unei tumori în LCR (de exemplu, dintr-un gliom chistic, un craniofaringiom epidermoid sau un chist dermoid), meningita prin hipersensibilitate indusă de medicamente, meningita din afecțiunile autoimune, precum sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic (LES) și sindromul Behçet, apoplexia pituitară și sindroamele uveomeningitice (sindromul Vogt-Koyanagi-Harada).

Ocazional, meningita subacută (cap. 32) poate fi luată în considerare în diagnosticul diferențial al meningite acute. Principalele cauze sunt *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 70), *Cryptococcus neoformans* (cap. 109), *Histoplasma capsulatum* (cap. 107), *Coccidioides immitis* (cap. 107) și *Treponema pallidum* (cap. 74).

TRATAMENT Meningita acută bacteriană

TERAPIA ANTIBIOTICĂ EMPIRICĂ (tabelul 31-1) Meningita bacteriană este o urgenţă medicală. Ţinta terapeutică este de a iniţia tratamentul în primele 60 de minute de la sosirea pacientului la departamentul de primiri urgenţe. Antibioterapia empirică se administrează pacienţilor cu suspiciune de meningită bacteriană fără să se aştepte rezultatele frotiului Gram sau ale culturilor bacteriene. *S. pneumoniae* (cap. 37) şi *N. meningitidis* (cap.38) sunt cei mai frecvenţi agenţi etiologici ai meningitei comunitare. Din cauza apariţiei tulpinilor de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină şi cefalosporine, terapia empirică a meningitei bacteriene comunitare suspectate la copii şi adulţi trebuie să includă o combinaţie de dexametazonă, o cefalosporină de generaţia a treia sau a patra (de exemplu, ceftriaxonă, cefotaxim sau cefepim) şi vancomicină, împreună cu aciclovir (întrucât encefalita cu HSV reprezintă principalul diagnostic diferenţial al meningitei bacteriene) şi cu doxiciclină (în perioadele anului în care sunt prevalente căpuşele pentru a trata infecţiile bacteriene trasmise de capuşe). Ceftriaxona sau cefotaximul acoperă bine tulpinile susceptibile de *S. pneumoniae*, streptococii de grup B şi *H. Influenzae* şi o acoperire adecvată pentru *N. menigitidis*. Cefepimul este o cefalosporină de generaţia a patra cu spectru larg, cu activitate *in vitro* similară cu cefotaximul sau ceftriaxona împotriva *S. pneumoniae* şi *N. menigitidis* şi activitate mai puternică asupra speciilor de *Enterobacter* şi *Pseudomonas aeruginosa*. Studii clinice au demonstrat că cefepimul este echivalent cefotaximului în tratamentul meningitei cu pneumococi sensibili la penicilină şi al meningitei meningococice, fiind utilizat cu succes şi la unii pacienţi cu meningită cauzată de *Enterobacter* sau *Pseudomonas aeruginosa*. Ampicilina ar trebui adăugată regimului empiric pentru a acoperi *L. monogytogenes* la indivizii cu vârstă < 3 luni, > 55 de ani sau la cei la care se suspicionează deficite ale imunităţii celulare din cauza unor afecţiuni cronice, a transplantului de organ, a sarcinii, a malignităţii sau în cazul utilizării de medicaţie imunosupresivă. Metronidazolul se adaugă regimului empiric pentru a acoperi anaerobi gram-negativi la pacienţii cu otită, sinuzită sau mastoidită. În cazul meningitei nosocomiale şi mai ales în cazul meningitei după intervenţiile neurochirurgicale, cei mai frecvenţi agenţi etiologici sunt stafilococii şi microorganismele gram-negative, inclusiv *P. aeruginosa*. La aceşti pacienţi, terapia empirică trebuie să conţină o combinaţie de vancomicină şi ceftazidim, cefepim sau meropenem. Ceftriaxonă sau cefotaxim ar trebui înlocuite cu ceftazidim, cefepim sau meropenem în cazul pacienţilor care au suferit intervenţii neurochirurgicale, cât şi la pacienţii neutropenici, întrucât ceftriaxona şi cefotaximul nu sunt suficient de active împotriva infecţiilor SNC cu *P. aeruginosa*. Meropenem este un carbapenem cu activitate puternică *in vitro* împotriva *L. monocytogenes*; s-a demonstrat că este foarte eficientşi în tratarea meningitei cu *P. aeruginosa* şi are o activitate bună şi împotriva pneumococilor rezistenţi la penicilină. În cazul meningitei pneumococice experimentale, meropenem a demonstrat capacitatea de a steriliza culturile din LCR comparabilă cu ceftriaxona şi inferioară vancomicinei. Numărul de pacienţi cu meningită bacteriană înscrişi în studii clinice în care s-a administrat meropenem nu a fost suficient de mare pentru a certifica eficienţa acestui antibiotic.

ANTIBIOTERAPIA ŢINTITĂ

Meningita meningococică (tabelul 31-3) Deşi ceftriaxona şi cefotaximul utilizate ca tratament empiric acoperă *N. meningitidis*, penicilina G rămâne antibioticul de elecţie pentru tratarea meningitei meningococice cauzate de tulpini sensibile. S-au descris tulpini cu rezistenţă moderată la penicilină, însă chiar şi aceste cazuri au fost tratate eficient cu penicilină. *N. meningitidis izolat din LCR ar trebuit testat pentru sensibilitatea la penicilină şi ampicilină, şi* dacă se depistează o rezistenţă crescută la penicilină, antibioticul de elecţie va fi ceftriaxona sau cefotaximul. Un regim antibiotic intravenos pentru şapte zile este adecvat în cazul meningitei meningococice necomplicate. Atât cazul index, cât şi contacţii apropiaţi trebuie să primească chimioprofilaxie pentru două zile cu rifampicină (600 mg la 12 ore, două zile pentru adulţi şi 10 mg/kg la 12 ore, două zile pentru copiii sub

TABELUL 31-3

TERAPIA ANTIBIOTICĂ A INFECŢIILOR BACTERIENE ALE SNC ÎN FUNCŢIE DE BACTERIA INDENTIFICATĂ[a]

MICROORGANISM	ANTIBIOTIC
Neisseria meningitidis	
Sensibil la penicilină	Penicilină G sau ampicilină
Rezistent la penicilină	Ceftriaxonă sau cefotaxim
Streptococcus pneumoniae	
Sensibil la penicilină	Penicilină G
Sensibilitate intermediară la penicilină	Ceftriaxonă, cefotaxim sau cefepim
Rezistent la penicilină	(Ceftriaxonă, cefotaxim sau cefepim) + Vancomicină
Bacilii gram-negativi (cu excepţia *Pseudomonas* spp.)	Ceftriaxonă sau cefotaxim
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim, cefepim sau meropenem
Staphylococcus spp.	
Sensibil la meticilină	Nafcilină
Rezistent la meticilină	Vancomicină
Listeria monocytogenes	Ampicilină + gentamicină
Haemophilus influenzae	Ceftriaxonă, cefotaxim sau cefepim
Streptococcus agalactiae	Penicilină G sau ampicilină
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Fusobacterium spp.	Metronidazol

[a] Dozele sunt cele indicate în tabelul 31-1.

un an). Rifampicina este contraindicată gravidelor. Ca alternativă terapeutică, adulților li se poate administra o doză unică de azitromicină (500 mg) sau o doză unică de ceftriaxonă intramuscular (250 mg). Contacții apropiați se definesc drept acei indivizi care au fost în contact cu secrețiile orofaringeale ale cazului index, prin sărut sau prin împărtășirea jucăriilor, a băuturilor sau a țigărilor.

Meningita pneumococică Tratamentul meningitei pneumococice se începe cu o cefalosporină (ceftriaxonă, cefotaxim sau cefepim) și vancomicină. Toate izolatele din LCR de *S. pneumoniae* ar trebui testate pentru sensibilitate la penicilină și cefalosporine. Odată cunoscute rezultatele antibiogramei, terapia poate fi modificată în consecință (tabelul 31-3). În cazul meningitei cu *S. pneumoniae*, bacteria este considerată sensibilă la penicilină dacă se găsește o concentrație minimă inhibitorie (CMI) < 0,06 µg/mL, cu sensibilitate intermediară dacă CMI 0,1-1 µg/mL și foarte rezistent atunci când CMI > 1 µg/L. Tulpinile de *S. pneumoniae* împotriva cărora CMI a cefalosporinelor este ≤ 0,5 µg/mL sunt considerate sensibile la cefalosporine (cefatoxim, ceftriaxonă, cefepim). Cele cu CMI de 1 µg/mL sunt considerate cu rezistență intermediară, iar cele care prezintă CMI ≥ 2 µg/mL sunt considerate rezistente. Pentru meningita cauzată de pneumococi cu CMI ≤ 0,5 µg/mL, terapia cu cefotaxim sau ceftriaxonă este considerată adecvată; dacă CMI este > 1 µg/mL, vancomicina este antibioticul de elecție. Rifampicina poate fi adăugată la tratamentul cu vancomicină datorită efectului sinergic, dar nu este adecvată în monoterapie, întrucât bacteriile dezvoltă rapid rezistență la aceasta.

Pentru meningita pneumococică se recomandă tratament antibiotic intravenos pentru două săptămâni.

Pacienții cu meningită cu *S. pneumoniae* necesită repetarea PL la 24-36 de ore după inițierea terapiei antibiotice pentru a determina sterilizarea LCR. Eșecul în a steriliza LCR în 24-36 de ore de tratament antibiotic ar trebui să fie considerată o dovadă de rezistență la acel antibiotic. Pacienților cu tulpini de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină și cefalosporine și care nu răspund la vancomicină IV li se poate administra vancomicină intraventricular. Se preferă administrarea intraventriculară celei intratecale, întrucât nu se realizează mereu concentrații eficiente ale vancomicinei în ventriculele cerebrale în cazul administrării intratecale.

Meningita cu *Listeria* Meningita cu *L. monocytogenes* se tratează cu ampicilină pentru cel puțin trei săptămâni (tabelul 31-3). Gentamicina se poate adăuga în cazul pacienților în stare foarte gravă (doză de încărcare de 2 mg/kg, apoi 7,5 mg/kg pe zi la fiecare 8 ore și ajustată în funcție de nivelul seric și de funcția renală). Combinația de trimetoprim (10-20 mg/kg/zi) și sulfametoxazol (50-100 mg/kg/zi) administrată la 6 ore este o alternativă de tratament la pacienții alergici la penicilină.

Meningita stafilococică Meningita cu tulpini sensibile de *S. aureus* sau de stafilococi coagulazo-negativi se tratează cu nafcilină (tabelul 31-3). Vancomicina este agentul de elecție pentru tratarea stafilococilor meticilino-rezistenți (MRSA). La acești pacienți se recomandă monitorizarea LCR în timpul tratamentului. Dacă acesta nu se sterilizează în 48 de ore de tratament IV cu vancomicină, este necesară adăugarea de vancomicină intraventriculară sau intratecală, în doză de 20 mg, o dată pe zi.

Meningita cu bacili gram-negativi Cefalosporinele de generația a treia (cefotaxim, ceftriaxonă și ceftazidim) au eficiență similară în tratamentul meningitei bacilare cu gram-negativi, cu excepția meningitei cu *P. aeruginosa*, care nu ar trebui tratată cu ceftazidim, cefepim sau meropenem (tabelul 31-3). Se recomandă tratament antibiotic IV pentru trei săptămâni.

TERAPIA ADJUVANTĂ Administrarea de antibiotice bactericide conduce la eliberarea de componente ale peretelui bacterian, care la rândul lor stimulează producerea de citokine inflamatoare IL-1β sau TNFα la nivelul spațiului subarahnoidian. Dexametazona își exercită efectul benefic inhibând producerea IL-1β și TNFα la nivelul ARN-ului mesager, scăzând rezistența la curgere a LCR și stabilizând BHE. Raționamentul pentru care se administrează dexametazonă cu 20 de minute înainte de administrarea terapiei antibiotice este că aceasta inhibă producția de TNF-α de către macrofage și celule microgliale doar dacă este administrată înainte ca aceste celule să fie activate de endotoxină. Odată indusă sinteza de TNF-α, aceasta nu mai poate fi inhibată de către dexametazonă. Studii clinice asupra terapiei cu dexametazonă la copii, în special în caz de meningită cu *H. influenzae* sau cu *S. pneumoniae* au demonstrat eficiența acesteia în a scădea inflamația meningeală și incidența sechelelor neurologice, precum hipoacuzia neurosenzorială.

Un trial european prospectiv care investiga terapia adjuvantă cu dexametazonă în 301 cazuri de meningită acută bacteriană la adulți a demonstrat că aceasta a redus numărul evenimentelor nefavorabile (15 vs. 25%, $p = 0{,}03$), inclusiv mortalitatea (7 vs. 15%, $p = 0{,}04$). Beneficiile au fost cele mai evidente în cazul meningitei pneumococice. Dexametazona a fost administrată IV în doză de 10 mg cu 15-20 de minute înainte de prima doză de antibiotic, apoi s-a repetat administrarea aceleiași doze la fiecare șase ore pentru patru zile. Aceste rezultate au fost confirmate de un al doilea trial cu dexametazonă utilizată la adulți cu meningită pneumococică. Terapia cu dexametazonă trebuie inițiată în mod ideal cu 20 de minute înainte și nu mai târziu decât simultan cu prima doză de antibiotic. Este puțin probabil să fie eficientă dacă se administrează la mai mult de șase ore de la debutul antibioterapiei. Dexametazona ar putea scădea pătrunderea vancomicinei în LCR și amână

sterilizarea LCR în modele experimentale de meningită cu *S. pneumoniae*. În consecință, beneficiul potențial trebuie judecat cu atenție în cazul asocierii cu vancomicina. O alternativă ar fi administrarea intraventriculară a vancomicinei.

Una dintre îngrijorări privind utilizarea dexametazonei la adulții cu meningită bacteriană este că modele experimentale de meningită bacteriană au arătat că administrarea de dexametazonă se asociază cu amplificarea injuriei celulelor din hipocamp și cu scăderea ulterioară a capacității de învățare. Acestea nu au putut fi observate și în serii de cazuri clinice. Eficiența dexametazonei în prevenirea sechelelor neurologice diferă între țările cu venituri ridicate și, respectiv, joase. Trei studii randomizate de mari dimensiuni în țări cu venituri scăzute (Africa sub-sahariană, Asia de Sud-Est) nu au demonstrat niciun beneficiu în analiza pe subgrupe de pacienți. Lipsa eficienței dexametazonei în aceste studii a fost atribuită prezentării tardive la spital, incluzând astfel cazuri mai severe de boală, tratament antibiotic anterior sosirii la spital, malnutriție, infecție cu HIV și tratamentul unor pacienți cu meningită bacteriană probabilă, dar nu confirmată microbiologic. Rezultatele acestor studii clinice sugerează că pacienții din Africa sub-sahariană și cei din țări cu venituri reduse cu rezultate negative la frotiul Gram și la culturile bacteriene nu ar trebui tratați cu dexametazonă.

CREȘTEREA PRESIUNII INTRACRANIENE Tratamentul de urgență al PIC crescute include ridicarea capului pacientului la $30-45^0$, intubare și hiperventilare (Pa_{CO_2} 25-30 mmHb) și administrare de manitol. Pacienții cu PIC crescută ar trebui îngrijiți în unități de terapie intensivă; se recomandă ca măsurători precise ale PIC să fie obținute cu un dispozitiv de monitorizare a PIC.

PROGNOSTIC

Rata de mortalitate este de 3-7% pentru meningitele cu *H. influenzae, N. meningitidis* sau streptococii de grup B; 15% pentru cea cauzată de *L. monocytogenes* și 20% pentru *S. pneumoniae.* În general, riscul de deces consecutiv meningitei bacteriene crește cu (1) tulburări de conștiență la internare, (2) convulsii debutate în primele 24 de ore de la internare, (3) semne de PIC crescută, (4) vârstă tânără (sugari) și vârstă > 50 ani, (5) prezența comorbidităților, precum șocul și/sau necesitatea ventilației mecanice, și (6) întârzierea inițierii tratamentului. Scăderea glicorahiei LCR (< 2,2 mmol/L sau < 40 mg/dL) și creșterea marcată a proteinorahiei (> 3 g/L sau > 300 mg/dL) sunt factori de prognostic pentru deces sau evoluție nefavorabilă în țări cu venituri reduse. Sechele moderate sau severe apar la aproximativ 25% din supraviețuitori, deși incidența variază în funcție de germenele incriminat. Sechele frecvente sunt scăderea capacității intelectuale, tulburări de memorie, convulsii, hipoacuzie și amețeli, și tulburări ale echilibrului.

MENINGITA ACUTĂ VIRALĂ

MANIFESTĂRI CLINICE

Adulții imunocompetenți cu meningită virală se prezintă cu cefalee, febră și semne de iritație meningeală asociate cu un profil LCR inflamator (vezi mai departe). Cefaleea este aproape mereu prezentă, fiind frecvent localizată frontal sau retroorbital și asociată cu fotofobie și durere la mișcarea globilor oculari. Rigiditatea nucală este prezentă în majoritatea cazurilor, dar poate fi ușoară, apărând doar în anteflexie maximă. Semnele generale includ o stare de rău, mialgii, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale și/sau diaree. Pacienții prezintă frecvent o letargie ușoară sau somnolență; totuși, alterări severe ale nivelului conștienței precum stupoarea, coma sau confuzia marcată nu apar în tabloul clinic al meningitei virale, prezența lor sugerând encefalită sau alte diagnostice alternative. Similar, convulsii, alte semne neurologice de focar sau modificări ale parenchimului la examenele neuroimagistice nu sunt tipice pentru meningita virală și sugerează prezența encefalitei sau a altei infecții SNC sau a unui proces inflamator.

ETIOLOGIE

Utilizând o varietate de tehnici de diagnostic, precum PCR din LCR, culturi virale sau serologiei, se poate depista cauza virală exactă în 75-90% din cazurile de meningită virală. Cei mai importanți agenți cauzali sunt enterovirusurile (inclusiv echovirusuri și virusurii coxsackie, pe lângă

TABELUL 31-4

VIRUSURI CARE PROVOACĂ MENINGITĂ ACUTĂ ȘI ENCEFALITĂ ÎN AMERICA DE NORD

MENINGITĂ ACUTĂ	
Frecvenți	**Rari**
Enterovirusuri (coxsackie, echovirusuri, enterovirusuri umane 68-71)	Virusul varicela-zoster
Virusul herpes simplex 2	Virusul Ebstein-Barr
Virusuri răspândite de artropode	Virusul coriomeningitei limfocitare
HIV	
ENCEFALITĂ ACUTĂ	
Frecvenți	**Rari**
Virusuri herpes	Virusul rabiei
Virusul herpes simplex 1	Virusul encefalitei cabaline estice
Virusul varicela-zoster	Virusul encefalitei cabaline vestice
Virusul Ebstein-Barr	Virusul Powassan
Virusuri răspândite de artropode	Citomegalovirus[a]
Virusul La Crosse	Enterovirusuri[a]
Virusul West Nile	Virusul febrei căpușei de Colorado
Virusul encefalitei St. Louis	Virusul urlian

[a] La gazde imunocompromise.

enterovirusurile numerotați), HSV tip 2 (HSV-2), HIV și arborivirusurilei **(tabelul 31-4)**. Culturile LCR sunt pozitive la 30-70% din pacienți, această frecvență depinzând de agentul viral. Aproximativ două treimi din cazuri cu meningită presupusă aseptică din cauza culturilor bacteriene negative sunt de fapt meningite virale, care pot fi identificate prin analiza PCR din LCR (vezi mai departe).

EPIDEMIOLOGIE

Meningita virală nu este o boală cu raportare națională (în SUA); totuși, estimările arată că incidența meningitei este de aproximativ 75.000 de cazuri/an. În zonele cu climă temperată există o creștere substanțială a cazurilor în cursul verii și la începutul toamnei, reflectând caracterului sezonier al enterovirusurilor și al virusurilor răspândite de artropode (arbovirusuri), cu o incidență lunară maximă de un caz raportat la 100.000 de locuitori.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Examinarea LCR

Cel mai important test de laborator în diagnosticul meningitei virale este examinarea LCR. Profilul tipic include pleiocitoză limfocitară (25-500 celule/μL), proteinorahie normală sau ușor crescută (0,2-0,8 g/L sau 20-80 mg/dL), glicorahie normală și o presiune de deschidere normală sau moderat crescută (100-350 mmH_2O). Microorganismele nu se văd pe frotiul Gram de LCR. Rareori se poate întâlni o predominanță a PMN în primele 48 de ore de boală, mai ales în cazul infecțiilor cu echovirus 9, virusul West Nile (WNV), virusul encefalitei cabaline de est sau oreion. Pleiocitoza PMN apare la 45% dintre pacienții cu meningită WNV, putând persista o săptămână sau mai mult până la trecerea într-o predominanță limfocitară. În ciuda acestor excepții, prezența pleiocitozei PMN în LCR la un pacient cu suspiciune de meningită virală la care nu s-a stabilit un diagnostic specific ar trebui să conducă la considerarea diagnosticelor alteranative, inclusiv meningita bacteriană sau infecțiile parameningeale. Numărul de elemente în LCR în caz de meningită virală este în mod normal între 25-500/μL deși se pot întâlni și mii de elemente/μL în mod ocazional, mai ales în infecțiile cauzate de virusul coriomeningitei limfocitare (LCMV) sau al oreionului. Glicorahie este de obicei normală în infecțiile virale, deși poate fi crescută la 10-30% din cazurile de oreion sau LCMV. În situații rare se pot întâlni cazuri de glicorahie scăzută în caz de meningită cauzată de echovirusuri sau alte enterovirusuri, HSV-2 sau virusul varicelo-zosterian (VZV). Ca regulă, pleoiocitoză limfocitară cu glicorahie scăzută ar trebui să sugereze meningită tuberculoasă sau fungică, meningoencefalita cu *Listeria* sau afecțiuni neinfecțioase (de exemplu, sarcoidoză sau meningită neoplazică).

S-a propus un număr de teste pentru diferențierea etiologiilor virală și bacteriană de meningită sau ca markeri ai unor infecții virale specifice – proteina C reactivă, acidul lactic, lactic dehidrogenaza, neopterina, quinolinat, IL-1β, IL6, receptorul IL2 solubil, β_2-microglobulina și TNF – însă sensibilitatea și specificitatea lor este incertă, nefiind utilizate pe scară largă în scopuri diagnostice.

Amplificarea acidului nucleic viral prin reacția de polimerizare în lanț (PCR)

Ampificarea ADN-ului și a ARN-ului viral specific din LCR prin PCR a devenit cea mai importantă metodă de diagnostic a infecțiilor virale SNC. Atât în infecțiile cu enterovirusuri, cât și în cele cu HSV ale SNC, PCR este procedura de diagnostic preferată și este substanțial mai sensibilă decât culturile virale. HSV PCR este un test de diagnostic important și la pacienții cu episoade recurente de meningită „aseptică", mulți dintre aceștia având ADN de HSV amplificabil în ciuda culturilor virale negative. PCR din LCR este utilizat de rutină și pentru diagnosticul infecțiilor virale SNC produse de citomegalovirus (CMV), virusul Ebstein-Barr (EBV),VZV și virusul herpetic uman 6 (HHV-6). Există teste PCR din LCR pentru WNV, însă sunt mai puțin sensibile decât testele de detecție ale IgM specific WNV din LCR. PCR este, de asemenea, util în diagnosticul infecțiilor SNC cauzate de *Mycoplasma pneumoniae*, care poate să imite meningita virală sau encefalita.

Culturi virale

Sensibilitatea culturilor din LCR pentru diagnosticul meningitei virale și al encefalitei, spre deosebire de utilitatea acestora în cazurile de meningită bacteriană, este în general redusă. Pe lângă LCR, anumite virusuri pot fi izolate și din exsudate faringiene, scaun, sânge sau urină. Enterovirusurile și adenovirusurile pot fi prezente în materiile fecale; arbovirusurile, unele enterovirusuri și LCMV în sânge; virusul urlian și CMV în urină; enterovirusurile, virusul urlian și adenovirusurile în lavajul faringian. În timpul infecțiile enterovirale, eliberarea de virioni în scaun poate persista câteva săptămâni. Prezența enterovirusurilor în scaun nu reprezintă un test diagnostic și poate fi o consecință a eliminării reziduale a unei infecții enterovirale anterioare; apare, de asemenea, și la indivizi asimptomatici în perioada epidemiilor enterovirale.

Studii serologice

Studiile serologice rămân principala metodă de diagnostic a infecțiilor cu arbovirusuri precum WNV. Determinarea de anticorpi serici este mai puțin utilă pentru virusurile cu rate mari de seroprevalență în populația generală, precum HSV, VZV, CMV și EBV. Pentru virusurile cu seroprevalență redusă, diagnosticul infecției acute virale poate fi făcut prin documentarea seroconversiei la trecerea din faza acută în faza de convalescență (cea din urmă fiind obținută la 2-4 săptămâni) sau prin depistarea de anticorpi IgM virali specifici. Documentarea sintezei de anticorpi specifici virali în LCR, prin măsurarea indexului IgG sau prin prezența anticorpilor IgM în LCR, este mai utilă ca serologia singură și poate oferi dovezi prezumptive ale unei infecții SNC. Deși anticorpii IgM din ser și din LCR persistă în

general doar câteva luni după infecția acută, există excepții de la această regulă. De exemplu, IgM WNV poate persista până la peste un an după infecția acută la anumiți pacienți. Din păcate, decalajul dintre debutul unei infecții și producerea de anticorpi de către gazdă înseamnă că datele serologice sunt utile în mod special pentru stabilirea retrospectivă a diagnosticului, nefiind de ajutor pentru managementul pacientului în fază acută.

Benzile de gamaglobuline oligoclonale din LCR apar în asociere cu mai multe infecții virale. De obicei, anticorpii asociați sunt direcționați împotriva proteinelor virale. Benzile oligoclonale apar frecvent și în boli neurologice neinfecțioase (de exemplu, scleroza multiplă) și se pot întâlni în infecții nevirale (de exemplu, neurosifilis, neuroborelioză Lyme).

Alte teste de laborator

Tuturor pacienților cu suspiciune de meningită virală ar trebui să li se efectueze hemoleucogramă și formulă leucocitară, teste pentru funcția renală și hepatică, viteză de sedimentare a eritrocitelor și proteina C reactivă, electroliți, glucoză, creatinin kinază, aldoză, amilază și lipază. Neuroimagistica (RMN, CT) nu este necesară la pacienții cu meningită necomplicată, dar este indicată pacienților cu alterarea stării de conștiență, convulsii, semne sau simptome neurologice de focar sau modificări atipice ale compoziției LCR.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Cea mai importantă problemă în diagnosticul diferențial al meningitei virale este luarea în considerare a bolilor ce pot mima meningita virală, incluzând (1) meningita bacteriană netratată sau parțial tratată, (2) stadiile precoce ale meningitei de etiologie fungică, micobacteriană sau cu *Treponema pallidum* (neurosifilisul), în cadrul căreia limforahia este frecventă, culturile cresc greu sau pot fi negative și hipoglicoragia poate să nu fie prezentă la început, (3) meningita produsă de agenți precum *Mycoplasma*, *Listeria* spp., *Brucella* spp., *Coxiella* spp., *Leptospira* spp. și *Rickettsia* spp., precum și infecțiile parameningeale, (5) meningita neoplazică și (6) meningita secundară afecțiunilor inflamatoare neinfecțioase, inclusiv meningita prin hipersensibilitate, LES și alte boli reumatologice, sarcoidoza, sindromul Behçet și sindroamele uveomeningiene. Studii efectuate la copii cu vârsta > 28 de zile au arătat că o proteinorahie > 0,5 g/L (sensibilitate 89%, specificitate 78%) și niveluri crescute ale procalcitoninei serice > 0,5 ng/mL (sensibilitate 89%, specificitate 89%) pledează mai ales pentru o cauză bacteriană de meningită și mai puțin pentru cauza aseptică. Au fost propuși diverși algoritmi clinici pentru diferențierea meningitei bacteriene de cea aseptică, însă niciunul nu a fost validat. Un astfel de algoritm, denumit *scorul meningitei bacteriene*, sugerează că probabilitatea meningitei bacteriene este de 0,1% sau mai puțin (valoare predictivă negativă 99,9%, 95% CI 99,6-100%) la copiii cu pleiocitoză LCR care prezintă (1) rezultat negativ la frotiul Gram, (2) < 1.000 de neutrofile/μL în LCR, (3) proteine în LCR < 80 mg/dL, (4) neutrofilie în sângele periferic < 10.000 de celule/μL și (5) absența convulsiilor în prezent sau în istoricul medical.

ETIOLOGII VIRALE SPECIFICE

Enterovirusurile (EV) (cap. 97) sunt cea mai frecventă cauză a meningitei virale, reprezentând etiologia a > 85% din cazurile în care se identifică o etiologie virală specifică. Cazurile de meningită pot să apară sporadic sau în grupuri. Epidemii recente de meningită cu EV în SUA s-au asociat cu infecția coxsackievirus B5 și tulpinile 6, 9 și 30 de echovirus. Tulpinile de coxsackie A9, B3 și B4 se asociază mai frecvent cu cazuri individuale de meningită. EV71 a produs mari epidemii de boli neurologice în afara SUA, mai ales în Asia de Sud-Est, dar cazurile raportate recent în Statele Unite au fost doar sporadice. Enterovirusurile sunt cea mai probabilă cauză a meningitei virale vara și toamna, mai ales la copiii (< 15 ani), deși cazurile apar cu o frecvență mai scăzută pe tot parcursul anului. Deși incidența meningitei enterovirale scade cu înaintarea în vârstă, unele epidemii au afectat preferențial copiii mari și adulții. Meningita în afara perioadei neonatale este de obicei benignă. Pacienții se prezintă cu febră cu debut brusc, cefalee, rigiditate nucală și deseori cu semne generale precum vărsături, anorexie, diaree, tuse, faringită și mialgii. Examenul clinic ar trebui să cerceteze stigmatele de infecție enterovirală, precum exantemul, boala mână-picior-gură, herpangina, junghiul pleural, miopericardita și conjunctivita hemoragică. Profilul LCR tipic constă în pleoiocitoză limfocitară (100-1.000 celule/μL) cu glicorahie și proteinorahie normale sau puțin crescute. Totuși, până la 15% din pacienți, mai ales sugarii de vârstă mică față de copiii mai mari sau adulții, se prezintă cu leucorahie normală. Rareori, apare o predominanță a PMN în primele 48 de ore de boală. Testul diagnostic de elecție este PCR prin reverstranscriere (RT-PCR) din LCR, fiind atât sensibil (> 95%), cât și specific (> 100%). PCR din LCR are cea mai mare sensibilitate dacă este efectuat în 48 de ore de la debutul simptomelor, sensibilitatea scăzând rapid după cinci zile de la debut. Tratamentul este suportiv, pacienții vindecându-se de obicei fără sechele. Infecții cronice sau severe pot să apară la nou-născuți sau la indivizii cu hipo- sau agamaglobulinemie.

Infecțiile cu *Arbovirus* (cap. 102) apar mai ales vara și la începutul toamnei. Meningita cu arbovirus ar trebui să fie luată în considerare când apar focare de meningită sau encefalită în zone geografice bine delimitate în timpul verii sau la începutul toamnei. În SUA, cel mai frecvent agent etiologic al meningitei sau al encefalitei arbovirale este virusul West Nile (WNV), virusul encefalitei St. Louis și grupul de virusuri responsabile pentru encefalita de California. În epidemiile cu WNV, decesul păsărilor poate servi ca rezervor santinelă pentru trasmiterea boalii la om. Un istoric de expunere la căpușe, călătorie sau rezidență într-o zonă geografică specifică acestor infecții ar trebui să conducă la considerarea virusului febrei căpușei de Colorado sau a virusului Powassan, deși alte boli nevirale răspândite de căpușe, precum RMSF și neuroborelioza Lyme

se pot prezenta similar. Meningoencefalita cu arbovirus se asociază clasic cu profil LCR de limforahie crescută, glicorahie și proteinorahie normale sau ușor crescute. Totuși, 40-45% din pacienții cu meningoencefalită WNV prezintă neutrofilie LCR, care poate să persiste o săptămână sau chiar mai mult. Diferențierea meningitei WNV de o cauză bacteriană este facilitată de absența microorganismelor pe frotiul Gram, de culturile bacteriene negative și de faptul că hipoglicorahia este foarte rară în infecția WNV. Prezența unui număr mare de celule plasmocitoide sau celule mononucleare mari Mollaret-like în LCR poate fi un indiciu pentru diagnosticul infecției cu WNV. Diagnosticul de certitudine este pus pe baza depistării IgM virale specifice în LCR sau seroconversiei. Există kituri PCR din LCR pentru unele virusuri în anumite laboratoare și cele ale Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dar în cazul WNV, sensibilitatea (aproximativ 70%) a PCR din LCR este mai mică decât cea a serologiei din LCR.

Meningita cu *HSV-2* (cap. 84) este din ce în ce mai recunoscută ca o cauză majoră a meningitei virale la adulți și, per total, este probabil a doua ca importanță după etiologia enterovirală în mengita virală, fiind responsabilă de 5% din toate cazurile de meningita virală și fără îndoială o proporție mai mare a acestor cazuri apărând la adulți și/sau în afara perioadei vară-toamnă, când infecțiile cu enterovirusuri sunt în creștere. Meningita cu HSV apare la 25-35% din femei și la 10-15% din bărbați în momentul episodului inițial (primar) de herpes genital. Dintre acești pacienți, aproximativ 20% vor prezenta recurențe ale meningitei. De obicei, diagnosticul meningitei cu HSV se face prin PCR al HSV din LCR, culturile fiind adesea negative, mai ales la pacienții cu meningită recurentă. Este utilă și identificarea anticorpilor specifici anti-HSV la nivel intratecal, însă sensibilitatea și specificatatea acestor teste este mai redusă decât cea a testelor PCR, acestea putând să nu devină pozitive decât după prima săptămână de infecție. Spre deosebire de encefalita HSV la adulți, la care > 90% din cazuri sunt produse de HSV-1, cea mai mare parte a cazurilor de meningită HSV sunt cauzate de HSV-2. Deși reprezintă un indiciu diagnostic important, cel mai frecvent pacienții nu prezintă nici semne genitale de infecție HSV, nici istoric clinic de infecție. Cele mai multe cazuri de meningită recurentă virală sau „aseptică", inclusiv cazurile diagnosticate anterior ca meningită Mollaret, sunt cauzate, cel mai probabil, de HSV.

Meningita cu VZV (cap. 85) trebuie suspicionată dacă pacientul prezintă semne de varicelă sau zona zoster. Totuși, este important de recunoscut că în anumite serii, până la 40% din cazurile de meningită cu VZV au fost raportate ca apărând fără rash. Frecvența VZV ca etiologie a meningitei este extrem de variabilă, fiind raportate valori între 3 și 20%. Diagnosticul se bazează pe PCR din LCR, deși sensibilitatea testului nu este la fel de mare ca pentru celelalte herpesvirusuri. La pacienții cu rezultat negativ la acest test, diagnosticul infecției sistemului nervos central cu VZV poate fi stabilit prin demonstrarea sintezei anticorpilor specifici anti-VZV intratecali și/sau prezența anticorpilor IgM anti-VZV în LCR sau prin pozitivarea culturilor din LCR.

Infecțiile EBV (cap. 86) pot produce și ele meningită aseptică, cu sau fără asocierea mononucleozei infecțioase. Prezența limfocitelor atipice în LCR sau sângele periferic sugerează infecția cu EBV, dar poate fi observată ocazional și în alte infecții virale. EBV nu crește aproape niciodată pe culturile din LCR. Serologia LCR stabilește diagnosticul de infecție acută, prin prezența anticorpilor IgM împotriva capsidelor virale (VCA), anticorpii împotriva antigenelor precoce (EA) și absența anticorpilor împotriva antigenului nuclear asociat EBV (EBNA). PCR din LCR este un alt test diagnostic important, însă rezultatele pozitive pot indica reactivare virală asociată cu alte procese infecțioase sau inflamatorii.

Meningita cu HIV ar trebui suspicionată la oricare pacient care se prezintă cu meningită virală și este cunoscut cu infecție cu HIV sau prezintă factori de risc pentru această infecție. Meningita poate să apară la 5-10% din cazurile de infecție primară cu HIV și mai puțin frecvent în stadii mai tardive ale infecției. Parezele de nervi cranieni sunt mai frecvente în meningita cu HIV decât în alte infecții virale, fiind afectați mai ales nervii V, VII sau VIII. Diagnosticul se confirmă prin detectarea genomului HIV în sânge sau LCR. Seroconversia poate să întârzie, fiind indicat ca pacienții suspicionați cu meningită HIV să fie monitorizați pentru depistarea seroconversiei. Mai multe detalii asupra infecției cu HIV se pot găsi în capitolul 93.

Parotidita epidemică (cap. 100) ar trebui luată în considerare ca etiologie în cazurile de meningită care apare iarna tardiv sau la începutul primăverii, mai ales la bărbați (raport bărbați/femei 3:1). Utilizarea pe scară largă a vaccinului viu atenuat în SUA încă din anul 1967 a redus incidența meningitei cu virus urlian cu > 95%. Totuși, oreionul a rămas o sursă posibilă de infecție la populații și indivizi neimunizați. S-au descris cazuri rare (10-100/100.000 de indivizi vaccinați) de meningită cu virus urlian asociată vaccinării, cu debut la 2-4 săptămâni după efectuarea vaccinului. Prezența parotiditei, a orhitei, a ooforitei, a pancreatitei sau creșterea lipazei sau a amilazei serice sugerează meningita cu virus urlian; totuși absența acestor semne nu exclude însă diagnosticul. S-a estimat în trecut că meningita clinică apare la 10-30% din pacienții cu parotidită epidemică; totuși, în cadrul unei epidemii recente de oreion în SUA, s-au diagnosticat doar 11 cazuri de meningită la aproape 2.600 de cazuri de oreion, ceea ce sugerează că incidența acestei forme de meningită este mai rară decât se credea anterior. Parotidita epidemică oferă imunitate pe viață după prima infecție, astfel încât istoricul de infecție anterioară exclude diagnosticul de meningită cu virus urlian. Pacienții cu meningită prezintă pleiocitoză LCR care poate depăși 1.000 de celule/μL la 25% din cazuri. Limfocitoza predominantă se întâlnește la 75%, în timp ce neutrofilia, la 25%. Hipoglicorahia apare la 10-30% din pacienți și sugerează diagnosticul atunci când este prezentă. Diagnosticul este stabilit prin culturi virale din LCR sau prin detectarea anticorpilor IgM sau seroconversiei. PCR din LCR este disponibil în unele laboratoare de diagnostic și de cercetare.

Infecțiile cu LCMV (cap. 102) trebuie luate în considerare în cazul meningitelor aseptice care apar tardiv toamna sau în timpul iernii la indivizii expuși la rozătoare de casă (*Mus musculus*), domestice sau de laborator (de exemplu, hamsteri, șobolani, șoareci) sau la excrementele acestora. Unii pacienți

prezintă şi rash asociat, infiltrate pulmonare, alopecie, parotidită, orhită şi miopericardită. Indicii de laborator pentru diagnosticul LCMV, în plus faţă de descoperirile clinice notate anterior, pot include prezenţa leucopeniei, a trombocitopeniei sau modificarea probelor hepatice. Unele cazuri se pot prezenta cu pleiocitoză LCR marcată (> 1.000 de celule/µL) şi cu hipoglicorahie (< 30%). Diagnosticul se bazează pe serologie şi/sau pe culturi virale din LCR.

TRATAMENT **Meningita acută virală**

Pentru aproape toate cazurile de meningită virală tratamentul este în principal simptomatic şi include administrarea de analgezice, antipiretice şi antiemetice. Electroliţii şi statusul fluidic necesită monitorizare. Pacienţii la care se suspicionează o etiologie bacteriană a meningitei ar trebui să fie trataţi cu antibioterapie empirică până la sosirea rezultatelor culturilor. Spitalizarea poate să nu fie necesară la pacienţii imunocompetenţi cu suspiciune de meningită virală, fără semne neurologice de focar, fără alterarea semnificativă a stării de conştienţă şi cu un profil LCR clasic (pleiocitoză limfocitară, glicorahie normală, rezultat negativ la frotiul Gram), dacă poate fi asigurată monitorizarea la domiciliu şi urmărirea medicală ulterioară. Pacienţii imunocompromişi, pacienţii cu alterarea semnificativă a stării de conştienţă, convulsii sau semne de focar şi simptome care sugerează posibilitatea encefalitei sau implicarea parenchimului cerebral, şi pacienţii cu profil LCR atipic ar trebui spitalizaţi. Administrarea de aciclovir oral sau intravenos ar putea fi în beneficiul pacienţilor cu meningită cu HSV-1 sau 2, precum şi în infecţiile severe cu EBV sau VZV. Există foarte puţine date referitoare la tratamentul meningitei cu HSV, EBV sau VZV. Pacienţii grav bolnavi ar trebui să primească aciclovir intravenos (15-30 mg/kg/zi, împărţită în trei doze), care poate fi urmat de un medicament oral precum aciclovirul (800 mg, x 5/zi), famciclovir (500 mg x 3/zi) sau valaciclovir (1.000 mg x 3/zi), cu o durată totală a tratamentului de 7-14 zile. Pacienţii mai puţin gravi pot fi trataţi doar cu medicamente orale. Pacienţii cu meningită HIV ar trebui să primească medicaţie antiretrovirală înalt activă (cap. 93).

Pacienţii cu meningită virală cunoscuţi cu deficite ale imunităţii umorale (de exemplu, agamaglobulinemia X-linkată) şi cărora nu li se administrează deja gamaglobuline intramuscular sau imunoglobuline intravenos (IVIg) ar trebui să fie trataţi în acest mod. Administrarea intraventriculară de imunoglobuline printr-un rezervor Ommaya a fost încercată la pacienţii cu meningită cronică enterovirală care nu au răspuns la tratamentul cu imunoglobuline IM sau IV.

Plecoranil, un medicament în curs de testare, s-a demonstrat eficient împotriva unei multitudini de infecţii enterovirale şi are o biodisponibilitate orală bună şi o penetranţă excelentă în SNC. Studiile clinice cu pacienţi având meningită virală au arătat că plecoranil a scăzut durata simptomelor în comparaţie cu placebo; totuşi, este puţin probabil ca acest medicament să fie pus pe piaţă din cauza eficienţei modeste în studiile cu infecţii EV non-SNC.

Vaccinarea reprezintă o metodă eficientă de prevenire a dezvoltării meningitei şi a altor complicaţii neurologice asociate infecţiei cu poliovirus, parotiditei epidemice şi rujeolei. Un vaccin viu atenuat VZV (Varivax) este disponibil în SUA. Studiile clinice sugerează o eficienţă de 70-90% pentru acest vaccin, însă este posibil să fie necesar un rapel pentru a menţine imunitatea. Un vaccin antivaricelă inactivat este disponibil pentru pacienţii care au primit transplanturi.

PROGNOSTIC

La adulţi, prognosticul recuperării complete după meningita virală este excelent. Puţini pacienţi se plâng de cefalee persistentă, deficite cognitive uşoare, deficit de coordonare sau astenie generalizată pentru săptămâni până la câteva luni. Prognosticul la sugari sau la nou-născuţi (< un an) este mai puţin clar; în unele studii au fost raportate deficite cognitive, dificultăţi de învăţare, pierderea auzului şi alte sechele de durată.

ENCEFALITA VIRALĂ

DEFINIŢIE

Spre deosebire de meningita virală, unde procesul infecţios şi răspunsul inflamator asociat sunt limitate în mare parte la foiţele meningeale, encefalita presupune afectarea parenchimului cerebral. Mulţi dintre pacienţii cu encefalită prezintă şi semne de meningită asociată (meningoencefalită) şi, în unele cazuri, implicarea măduvei spinării sau a rădăcinilor nervoase (encefalomielita, encefalomieloradiculita).

MANIFESTĂRI CLINICE

În plus faţă de febră cu prezentare acută, cu dovezi ale implicării meningeale caracteristice meningitei, pacienţii cu encefalită prezintă în mod caracteristic alterarea stării de conştienţă (confuzie, tulburări de comportament) sau deprecierea nivelului acesteia, de la letargie discretă la comă, cu semne şi simptome neurologice de focar sau difuze. Pacienţii cu encefalită pot prezenta halucinaţii, agitaţie, modificări de personalitate, tulburări de comportament şi, uneori, chiar stări psihotice. Convulsiile focale sau generalizate apar la mulţi dintre pacienţii cu encefalită. Au fost raportate toate tipurile posibile de semne neurologice focale; semnele şi simptomele reflectă localizarea infecţiei şi a inflamaţiei. Cele mai frecvente semne focale sunt afazia, ataxia, patternurile de slăbiciune motorie joasă sau înaltă (de exemplu, mioclonii, tremor) şi deficitele de nervi cranieni (de exemplu, pareze oculare, faciale). Implicarea axei hipotalamo-hipofizare poate să se manifeste sub forma tulburărilor de control a temperaturii corpului, diabet insipid sau sindrom de secreţie inadecvată de ADH (SIADH). Deşi

virusurile neurotrope afectează preferențial anumite zone din SNC, variabilitatea manifestărilor clinice face imposibilă stabilirea unei etiologii doar pe fundamente clinice (vezi „Diagnostic diferențial" în continuare).

ETIOLOGIE

În SUA sunt raportate în jur de 20.000 de cazuri de encefalită pe an, deși numărul real de cazuri este probabil mai mare. În ciuda eforturilor susținute de depistare a etiologiei, majoritatea cazurilor de encefalită suspicionată virală rămân de etiologie necunoscută. Sute de virusuri sunt capabile să producă encefalită, însă doar un subset limitat este responsabil de majoritatea cazurilor în care o cauză specifică a fost identificată (tabelul 31-4). Virusurile cel mai frecvent identificate în cazurile de encefalită acută sporadică la adulți imunocompetenți sunt herpesvirusurile (HSV, VZV, EBV). Epidemiile de encefalită sunt generate de arbovirusuri care aparțin unor diferite grupuri taxonomice virale, incluzând *alphavirusurile* (de exemplu, virusul EEE, virusul encefalitei cabaline vestice), *flavivirusurile* (de exemplu, WNV, virusul encefalitei St. Louis, virusul encefalitei japoneze, virusul Powassan, și *bunyavirusurile* (de exemplu, serogrupul virusului encefalitei de California, virusul LaCrosse). Din punct de vedere istoric, cel mai mare număr de cazuri de encefalită cu arbovirus înregistrat în SUA a fost cauzat de virusul encefalitei St. Louis și de serogrupul virusului encefalitei de California. Totuși, din 2002, WNV a fost responsabil pntru majoritatea meningitelor și a encefalitelor arbovirale apărute în SUA. Epidemia de boală neuroinvazivă (encefalită + meningită) arbovirală din 2003 a fost cea mai mare epidemie înregistrată vreodată în SUA, cu 2.866 de cazuri și 264 de decese. Între 2004-2007, WNV a fot responsabil de 1.142-1.459 de cazuri confirmate de boală neuroinvazivă pe an în SUA și 100-177 de decese. În 2008 și 2009, a fost o scadere neașteptată și dramatică atât a numărului de cazuri neuroinvazive cu WNV (2008 = 687, 2009 = 335), cât și a numărului de decese (2008 = 44, 2009 = 30). Cauze noi de infecții virale SNC apar în mod constant, astfel de exemple fiind epidemia recentă de encefalită virală din Asia de Sud-Est, produsă de virusul Nipah, un membru nou al familiei Paramyxoviridae, cazuri de meningită în Europa produse de virusul Toscana, un arbovirus care aparține familiei Bunyavirus, cât și afecțiunile neurologice asociate epidemiilor majore cu togavirusul chikungunya în Africa, India și Asia de Sud-Est.

DIANOSTIC DE LABORATOR

EXAMINAREA LCR

Examinarea compoziției LCR se recomandă la toți pacienții la care s-a ridicat suspiciunea de encefalită virală, dacă nu este contraindicată PL din cauza presiunii sever crescute intracraniene. Profilul LCR caracteristic este același care se întâlnește în meningita virală, constând tipic din pleiocitoză limfocitară, proteinorahie discret crescută și glicorahie normală. Pleiocitoza LCR (> 5 celule/μL) apare la peste 95% din indivizii imunocompetenți cu encefalită virală documentată. Rareori, pleiocitoza poate lipsi la PL inițială, dar este prezentă la puncții lombare ulterioare. Pacienții sever imunocompromiși prin infecția cu HIV, secundar tratamentului cu glucocorticoizi sau alte medicații imunosupresoare, chimioterapie sau procese maligne limforeticulare pot să nu producă un răspuns inflamator la nivelul LCR. Celularitatea LCR depășește 500 de celule/μL la doar 10% din pacienții cu encefalită. În infecția cu anumite arbovirusuri (de exemplu, virusul EEE sau virusul encefalitei de California), oreion și LCMV poate câteodată să apară pleiocitoză > 1.000/μL, dar în general o asemenea magnitudine a celularității ar trebui să sugereze o infecție nevirală sau alte procese inflamatoare. În infecția cu EBV, pot să apară limfocite atipice în LCR, acestea fiind mai puțin comune în alte infecții virale, precum cele cu CMV, HSV sau cu enterovirusuri. Valori crescute ale celulelor plasmocitoide sau ale celulelor mononucleare de mari dimensiuni Mollaret-like au fost descrise în encefalita WNV. Pleiocitoza PMN apare la aproximativ 45% din pacienții cu encefalită WNV, fiind întâlnită și la pacienții imunocompromiși cu mieloradiculită CMV. Valori crescute ale PMN în LCR pot fi prezente la pacienții cu encefalită cu virus EEE, echovirus 9 și mai rar în cazul encefalitei cu alte enterovirusuri. Totuși, neutrofilia LCR persistentă ar trebui să sugereze infecția bacteriană, leptospiroza, infecția amoebiană sau procese neinfecțioase, precum leukoencefalita acută hemoragică. Aproximativ 20% din pacienții cu encefalită vor prezenta hematii în LCR (> 500/μL) în afara situațiilor de PL traumatică. Acestea ar putea fi determinate de prezența encefalitei hemoragice, așa cum este cazul în infecțiile HSV, însă hematii în LCR pot să apară cu aceiași frecvență și în același număr și în cazul encefalitelor focale neherpetice. O glicorahie LCR scăzută este foarte neobișnuită în caz de encefalită virală și ar trebui să sugereze posibilitatea unei cauze bacteriene, fungice, tuberculozice, parazitice, leptospirale, sifilitice, a sarcoidozei sau a meningitei neoplazice. Mulți pacienți cu mieloradiculită CMV și rareori pacienții infectați cu virus urlian, LCMV sau encefalită HSV avansată, pot să prezinte glicorahie scăzută.

PCR din LCR

PCR din LCR a devenit testul diagnostic principal pentru infecțiile SNC cauzate de CMV, EBV, HHV-6 și enterovirusuri (vezi „Meningita virală" anterior în capitol). În caz de infecție cu VZV a SNC, diagnosticul se bazează atât pe PCR din LCR, cât și pe depistarea anticorpilor specifici virali IgM sau pe demonstrarea sintezei de anticorpi intratecală. Sensibilitatea și specificitatea PCR din LCR este variabilă în funcție de virusul testat. Ca sensibilitate (aproximativ 96%) și specificitate (aproximativ 99%), PCR din LCR pentru HSV este similară sau superioară biopsiei cerebrale. Trebuie ținut cont că rezultatele PCR HSV din LCR trebuie interpretate în contextul probabilității infecției la pacientul testat, momentului testării în raport cu debutul simptomelor, cât și dacă s-au administrat anterior antivirale. Un test PCR HSV din LCR cu rezultat negativ și care a fost efectuat la un laborator calificat, la momentul corect în cadrul evoluției bolii la un pacient cu probabilitate înaltă de encefalită HSV, bazată pe semne clinice și

de laborator, reduce semnificativ probabilitatea de infecție HSV, însă nu o exclude complet. De exemplu, la un pacient cu probabilitate pretest de 35% de a prezenta encefalită HSV, o testare negativă reduce probabilitatea posttest de infecție la aproximativ 2%, iar pentru un pacient cu probabilitate pretest de 60%, un test negativ reduce probabilitatea posttest la aproximativ 6%. În ambele situații, un rezultat pozitiv pune diagnosticul aproape cert de infecție (aproximativ 98-99%). Au fost raportate recent mai multe cazuri cu PCR HSV din LCR obținute precoce (≤ 72 de ore) de la debutul simptomelor cu rezultat negativ și care s-au pozitivat în 1-3 zile. Frecvența pozitivării PCR HSV din LCR la pacienții cu encefalită HSV scade în funcție de durata bolii, doar 20% din cazuri rămânând pozitive după mai mult de 14 zile. Rezultatele PCR nu sunt în general afectate de mai mult de o săptămână de tratament antiviral. Într-un studiu, 98% din specimene de LCR au rămas pozitive la proba PCR în timpul primei săptămâni de la inițierea terapiei antivirale, însă doar 50% din ele au rămas pozitive după 8-14 zile și doar 21% după 15 zile.

Sensibilitatea și specificitatea testelor PCR din LCR pentru alte etiologii decât cele cu HSV nu au fost definite și caracterizate. Se pare că PCR enteroviral din LCR are o sensibilitate și o specificitate de > 95%. Specificitatea PCR EBV din LCR nu a fost determinată. S-au raportat rezultate pozitive la PCR din LCR în asociere cu alte teste pozitive pentru alți patogeni, astfel încât acestea ar putea să reflecte reactivarea unei infecții EBV aflate în stare de latență la nivelul limfocitelor care pătrund în SNC ca urmare a unui proces infecțios sau inflamator diferit. În cazul pacienților cu infecție SNC cauzată de VZV, anticorpii și studiile PCR ar trebui luate în considerare ca fiind complementare, întrucât pacienții pot să prezinte sinteză intratecală de anticorpi specifici anti-VZV și rezultate negative la PCR din LCR. În cazul infecției WNV, PCR din LCR pare să fie mai puțin sensibil (aproximativ 70%) decât detectarea anticorpilor specifici IgM din LCR, deși testarea PCR rămâne utilă la pacienții imunocompromiși care pot să nu producă un răspuns imun ca urmare a infecției WNV.

Culturi din LCR

În general, culturile din LCR au valoare limitată în diagnosticul encefalitei virale. Culturile pot avea sensibilitate redusă (de exemplu, > 95% din pacienții cu encefalită virală au culturi LCR negative, precum și majoritatea covârșitoare a pacienților cu infecție SNC cu EBV) și intervalul de timp mare necesar pentru pozitivarea acestora înseamnă că rezultatele lor nu pot influența terapia imediată.

Studiile serologice și detectarea de antigene

Abordarea serodiagnostică a encefalitei virale este identică cu cea descrisă mai devreme în caz de meningită virală. Prezența de anticorpi IgM împotriva WNV intratecal stabilește diagnosticul de encefalită WNV, întrucât anticorpii IgM nu trec bariera hemato-encefalică și prezența lor în LCR este astfel indicatorul sintezei intratecale. Este important momentul recoltării anticorpilor, întrucât rata de seropozitivare crește cu 10% pe zi în timpul primei săptămâni după debutul simptomelor, atingând niveluri de 80% sau mai mult în ziua a șaptea de boală. La pacienții cu encefalită HSV, se pot depista în LCR atât anticorpi împotriva glicoproteinelor HSV-1, cât și antigenele glicoproteice. Detectarea optimală a anticorpilor HSV și a antigenelor se face după prima săptămână de boală, limitând impactul diagnostic al acestora în acut. Totuși, anticorpii anti-HSV din LCR sunt utili la pacienții selecționați cu evoluție a bolii mai mult de o săptămână și care au probe PCR din LCR negative pentru HSV. În cadrul infecției cu VZV, testarea anticorpilor din LCR poate fi pozitivă când PCR eșuează în a detecta ADN viral, și aceste teste ar trebui să fie considerate mai degrabă complementare decât exclusive.

RMN, CT, EEG

Pacienții cu suspiciune de encefalită, aproape invariabil vor fi supuși unor studii neuroimagistice și deseori unui EEG. Aceste teste pot să identifice sau să excludă diagnosticele alternative și să diferențieze între o encefalită focală sau difuză. Descoperiri focale la un pacient cu encefalită ar trebui mereu să ridice posbilitatea unei encefalite cu HSV. Exemple de descoperiri focale includ (1) hipersemnal la nivel frontotemporal, cingulat sau la nivelul regiunilor insulare pe secvențe T2, FLAIR sau diffusion weighted-MRI **(fig. 31-3)**, (2) zone focale de absorbție scăzută, efect de masă și creșterea contrastului pe CT, sau (3) spike-uri periodice în lobii temporali pe un fundal de activitate lentă și de amplitudine joasă („aplatizată“) pe EEG. Aproximativ 10%

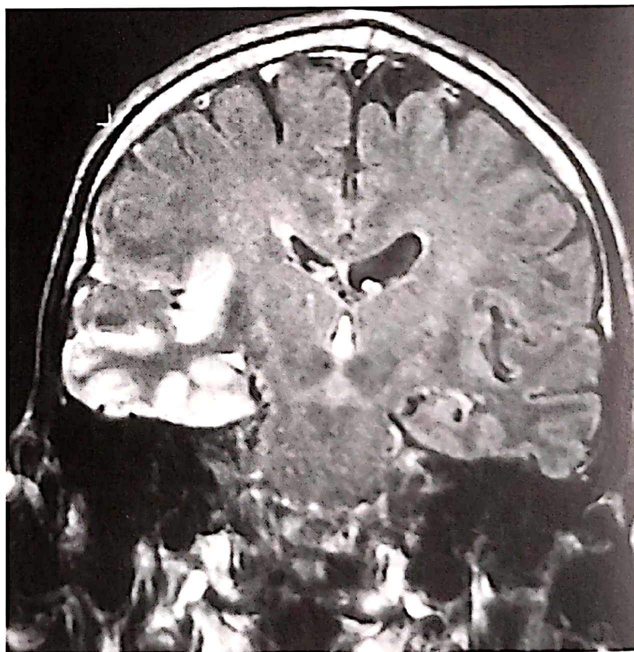


FIGURA 31-3
RMN, plan coronal, secvență FLAIR la un pacient cu encefalită cu herpes simplex. Se observă o zonă de hipersemnal la nivelul lobului temporal drept (*partea stângă a imaginii*), prezentă mai ales la nivelul substanței cenușii. Acest pacient avea predominant afectare unilaterală; leziunile bilaterale sunt mai frecvente, dar sunt asimetrice în intensitate.

din pacienții cu encefalită cu HSV documentată PCR vor avea imagini RMN normale, deși aproape 80% au modificări la nivelul lobilor temporali și alți 10% în regiunile extratemporale. Leziunile tipice sunt hiperintensități pe secvențe T2. Adăugarea secvențelor FLAIR și a imaginilor diffusion-weighted crește sensibilitatea imaginilor standard RMN. Copiii cu encefalită HSV pot prezenta patternuri atipice ale leziunilor RMN și frecvent o afectarea cerebrală în afara zonelor frontotemporale. Examenul CT este mai puțin sensibil decât examenul RMN, fiind normal în până la 20-35% din cazuri. Modificări EEG apar la > 75% din cazurile de encefalită HSV documentată prin PCR, în mod tipic la nivelul lobilor temporali, dar sunt frecvent nespecifice. Unii pacienți cu encefalită HSV au un pattern EEG distinctiv, stereotipic, cu complexe ascuțite și lente cu originea în unul sau în ambii lobi temporali, cu repetare la intervale regulate de 2-3 s. Complexele periodice se observă tipic între zilele 2-15 de boală și sunt prezente la două treimi dintre cazurile de encefalită HSV.

Modificări semnificative pe RMN apar la doar două treimi dintre pacienții cu encefalită WNV, mai rar decât în cazul pacienților cu encefalită HSV. Când sunt prezente, modificările apar pe secvențele FLAIR la nivelul zonelor cerebrale profunde precum talamusul, ganglionii bazali și trunchiul cerebral și mai puțin la nivelul cortexului. Modificările tipice ale EEG constau într-o încetinire generalizată cu o oarecare predominanță anterioară, spre deosebire de aspectul întâlnit în HSV, unde în dreptul lobilor temporali apare un pattern de spike-uri sau descărcări periodice. Pacienții cu encefalită VZV pot prezenta multiple zone de hemoragii și de infarcte ischemice, ceea ce reflectă capacitatea virusului de a produce vasculopatie SNC mai degrabă decât encefalopatie. Adulții imunocompromiși cu CMV prezintă frecvent ventricule mărite de volum, cu zone de hipersemnal care conturează ventriculele în secvențele T2 și gadofilie subependimară post-contrast pe imaginile T1. **Tabelul 31-5** face un rezumat al testelor de diagnostic care pot ghida clinicianul în procesul decizional.

TABLE 31-5

UTILIZAREA TESTELOR DIAGNOSTICE ÎN ENCEFALITĂ

Cel mai bun test de diagnostic pentru encefalita WNV este detectarea *antigenului IgM din LCR*. Prevalența pozitivării acestui test crește cu 10% pe zi din prima și până în a șaptea zi de infecție, ajungând la 70-80% până la finalul primei săptămâni. IgM seric anti-WNV dovedește o infecție recentă cu WNV, dar nu pune singur diagnosticul de boala neuroinvazivă (meningită, encefalită, paralizie acută flacidă).

Aproximativ 80% dintre pacienții cu encefalită HSV demonstrată au modificări la nivelul lobilor temporali la examenul *RMN*. Acest procent crește la 90% când se utilizează secvențe FLAIR și DWI MR. Absența leziunilor la nivelul lobilor temporali reduce probabilitatea encefalitei HSV și ar trebui să conducă la luarea în considerare a unor diagnostice alternative.

PCR HSV din LCR poate fi negativă în primele 72 de ore de la debutul simptomelor encefalitei HSV. Repetarea testului trebuie luată în considerare la pacienții cu PCR inițial negativ (efectuat timpuriu) la care suspiciunea de encefalită HSV rămâne înaltă și nu au fost încă stabilite alte diagnostice alternative.

Detectarea *sintezei intratecale* (raportul dintre anticorpii anti-HSV din LCR *versus* ser crescut, după corecție pentru afectarea barierei hemato-encefalice) a *anticorpilor anti-HSV specifici* poate fi utilă în diagnosticul encefalitei HSV la pacienții la care se obțin târziu probe LCR (> o săptămână de la debut) și la care studiile PCR sunt negative. Detectarea doar a anticorpilor în ser nu prezintă valoare diagnostică în encefalita HSV din cauza seroprevalenței înalte a virusului în populația generală.

Culturile LCR virale nu au valoare în excluderea diagnosticelor de encefalită HSV sau EBV.

Anticorpii IgM anti-VZV din LCR pot fi prezenți la pacienții cu PCR negativ pentru VZV din LCR. Ambele teste trebuie efectuate la pacienții cu suspiciune de afectare VZV a SNC.

Nu se cunoaște specificitatea testului *PCR pentru EBV din LCR* în infecțiile SNC. Teste pozitive pot apărea la pacienții cu pleiocitoză LCR de altă cauză. Detectarea IgM anti-EBV din LCR sau sinteza intratecală de anticorpi anti-VCA sprijină diagnosticul de encefalită EBV. Studiile serologice care indică infecția acută cu EBV (de exemplu, IgM VCA, anticorpi anti-EA, dar nu anti-EBNA) pot să sprijine diagnosticul.

Abrevieri: SNC, sistem nervos central; LCR, lichid cefalorahidian; DWI, imagistică de difuziune ponderată; EA, antigenul precoce; EBNA, anticorpii împotriva antigenului asociat nucleului EBV; EBV, virusul Ebstein-Barr; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; HSV, virusul herpes simplex; IgM, imunoglobulina M; RMN, rezonanță magnetică nucleară; PCR, reacție de polimerizare în lanț; VCA, anticorpi împotriva capsidelor virale; VZV, virusul varicelo-zosterian; WNV, Virusul West Nile.

Biopsia cerebrală

Biopsia cerebrală este în prezent rezervată pacienților care nu pot fi diagnosticați prin PCR din LCR, care prezintă modificări focale pe RMN sau care se deteriorează clinic în continuare în ciuda terapiei suportive și cu aciclovir.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Infecțiile cu o multitudine de agenți patogeni pot imita aspectul clinic al encefalitei virale, precum infecțiile cu micobacterii, fungi, rickettsiae, *Listeria, Mycoplasma* și alte bacterii (inclusiv *Bartonella* spp.).

Infecțiile produse de amoeba *Naegleria fowleri* pot produce și ele meningoencefalită acută (meningoencefalită amoebiană primară), în timp ce infecțiile cu *Acanthamoeba* și *Balamuthia* produc mai degrabă meningoencefalită granulomatoasă subacută sau cronică. *Naegleria* se dezvoltă foarte bine în ape calde, bogate în fier, inclusiv cele din scurgeri, canale, piscine interioare sau exterioare sau lacuri. De obicei, infecția apare la copiii imunocompetenți cu istoric de îmbăiere în apă infectată. LCR are caractere aseamănătoare unei meningite bacteriene, cu pleiocitoză cu neutrofilie și hipoglicorahie. Trofozoiții imaturi se pot evidenția pe un frotiu realizat din LCR proaspăt. Se raportează din ce în ce mai multe cazuri de encefalită amoebiană cu *Balamuthia mandrillaris,* care imită encefalita virală la copii și adulți

imunocompetenți. Acest microorganism poate produce encefalită și la pacienții transplantați cu organe de la un donator care avea o infecție necunoscută cu acest agent. Nu există tratament eficient, iar mortalitatea se apropie de 100%.

Encefalita poate fi produsă și de oxiurii ratonului *Baylisascaris procyonis*. Diagnosticul este sugerat de elemente de istoric precum expunerea la ratoni, mai ales jocul în sau consumul pământului contaminat cu fecalele acestor animale. Cei mai mulți pacienți sunt copii și mulți au eozinofilie asociată.

Odată ce s-au exclus cauzele nevirale de encefalită, provocarea majoră de diagnostic este diferențierea infecției HSV de alte infecții virale care produc encefalită. Această distincție este importantă mai ales datorită faptului că toate celelalte terapii sunt suportive, pe când infecția cu HSV beneficiază de tratament antiviral specific, care este cu atât mai eficient, cu cât este început precoce în cursul evoluției bolii. Encefalita HSV ar trebui luată în considerare atunci când clinica sugerează afectarea regiunilor inferomediale ale lobilor frontotemporali, pacientul prezentând halucinații olfactive sau gustative, precum anosmia, comportamente bizare, tulburări de personalitate sau ale memoriei. Encefalita HSV ar trebui să fie suspicionată mereu la pacienții cu semne și simptome sugestive pentru encefalita acută, precum semnele de focar evidențiabile la examenul neurologic, pe studiile neuroimagistice și pe EEG. Procedura diagnostică preferată la acești pacienți este analiza PCR HSV din LCR. Un rezultat pozitiv stabilește diagnosticul, în timp ce unul negativ reduce dramatic probabilitatea encefalitei HSV (vezi în continuare).



Distribuția anatomică a leziunilor poate aduce un alt indiciu diagnostic. Pacienții cu encefalită rapid progresivă și cu semne de afectare importantă a trunchiului cerebral, clinică sau pe examenele neuroimagistice, pot fi infectați cu flavivirusuri (WNV, virusul encefalitei St. Louis, virusul encefalitei japoneze), HSV, rabie sau *L. monocytogenes.* Afectarea marcată a structurilor cerebrale profunde, precum ganglionii bazali sau a talamusul, ar trebui să sugereze, de asemenea, posibilitatea infecției flavivirale. Acești pacienți pot prezenta tulburări de mișcare marcate (tremor, mioclonii) sau caracteristici parkinsoniene. Pacienții cu infecție WNV pot prezenta și paralizie flacidă acută asemănătoare celei întâlnite în poliomielită, la fel ca pacienții infectați cu enterovirusul 71 și, mai puțin frecvent, cu alte enterovirusuri. Paralizia acută flacidă se caracterizează prin debutul acut al unui sindrom de motoneuron inferior, cu flaciditate, reflexe reduse sau absente, dar cu sensibilitate relativ păstrată. În pofida inițiativei agresive de eradicare a virusului poliomielitic a OMS, în anul 2009 s-au raportat la nivel mondial 1.733 de cazuri de poliomielită indusă de tulpini sălbatice ale virusului polio, 73% din aceste cazuri apărând în India și în Nigeria. Au fost înregistrate și focare de infecție produsă de tulpini virale utilizate în vaccinului antipoliomielitic, consecutiv reactivării virale prin mutații sau recombinări genetice cu tulpini sălbatice ale enterovirusurilor aflate în circulație în Spaniola (insulă din arhipeleagul Antilelor), China, Filipine, Indonezia, Nigeria și Madagascar.

Factorii epidemiologici pot aduce indicii importante pentru diagnosticul de meningită sau encefalită virală. Atenție sporită ar trebui acordată anotimpului, locației geografice și istoricului de călătorii, precum și posibilei expuneri la căpușe, înțepături de insecte, mușcături sau alte plăgi produse de animale. Deși contractarea rabiei prin mușcătura unui câine infectat este cea mai frecventă cauză de rabie la nivel global, în SUA apar foarte puține cazuri de rabie transmisă de câini, iar cel mai frecvent factor de risc este expunerea la lilieci, deși lipsește adesea istoricul de zgârietură sau mușcătură. Prezentarea clinică clasică a encefalitei rabice (furioasă) este cu febră, fluctuarea nivelului de conștiență și hiperactivitatea sistemului nervos autonom. Spasme fobice laringiene, faringiene, ale mușchilor cervicali și ale diafragmei pot fi declanșate de încercarea de a înghiți apă (*hidrofobie*) sau prin inspirație (*aerofobie*). Pacienții pot să prezinte și forma paralitică de rabie (mută), cu paralizie acută ascendentă. Rabia produsă de mușcătura de liliac are o prezentare clinică diferită de cea produsă clasic prin mușcătura de câine sau de lup. Pacienții se prezintă cu deficite neurologice focale, mioclonii, convulsii și halucinații, spasmele fobice nefiind tipice. Pacienții cu rabie prezintă pleiocitoză limfocitară în LCR și zone de hipersemnal pe secvențele T2 la nivelul trunchiului cerebral, al hipocampului sau al hipotalamusului. Diagnosticul poate fi stabilit prin evidențierea antigenului virusului rabic în țesutul cerebral sau la nivelul nervilor foliculilor piloși de la nivelul cefei. Amplificarea PCR a acidului nucleic viral din LCR, salivă sau lacrimi poate, de asemenea, să stabilească diagnosticul. Serologia este frecvent negativă atât în ser, cât și în LCR în prima săptămână după debutul infecției, ceea ce limitează utilitatea diagnostică în acut a acestei metode. Nu există terapie specifică disponibilă, boala evoluând de cele mai multe ori cu deces, puținii supraviețuitori prezentând sechele neurologice devastatoare.

Autoritățile de sănătate publică statale reprezintă o sursă valoroasă de informații referitoare la concentrarea unor agenți patogeni particulari în anumite zone. Informații actualizate asupra numărului, a tipului și a distribuției cazurilor de encefalită arbovirală pot fi găsite pe website-urile CDC și ale U.S. Geological Survey (USGS) (*http://www.cdc.gov* și *http://diseasemaps.usgs.gov)*.

Principalele etiologii neinfecțioase care ar trebui incluse în diagnosticul diferențial al encefalitei acute sunt: meningoencefalita autoimună inflamatoare nevasculară, care este frecvent asociată cu anticorpi serici antitiroidieni microzomali și anticorpi antitiroglobulină (encefalopatia Hashimoto), encefalita paraneoplazică și neparaneoplazică asociată cu anticorpi antineuronali, encefalomielita acută diseminată și afecțiunile demielinizante fulminante, și limfomul. Boala Creutzfeldt-Jakob poate rareori să se prezinte într-o manieră explozivă, imitând encefalita virală.

TRATAMENT **Encefalita virală**

Terapia antivirală specifică se recomandă când este necesară. Este necesară monitorizarea continuă a funcțiilor vitale, a respirației și a tensiunii arteriale, pentru a putea oferi terapia suportivă în caz de nevoie. În stadiile inițiale ale encefalitei, mulți pacienți necesită îngrijire

într-o unitate de terapie intensivă. Managementul de bază și suportiv ar trebui să vizeze monitorizarea atentă a PIC, restricția de lichide, evitarea administrării intravenoase de soluții hipotone și supresia febrei. Convulsiile trebuie tratate cu medicație anticonvulsivantă standard și terapia profilactică ar trebui luată în considerare, întrucât frecvența convulsiilor este mare în cazurile severe de encefalită. Asemeni tuturor pacientilor grav bolnavi, imobilizați, cu alterarea stării de conștiență, pacienții cu encefalită se află la risc de pneumonie de aspirație, ulcere de decubit, contracturi musculare, tromboză venoasă profundă și complicațiile acesteia, precum și la risc de infectare a liniilor și cateterelor montate.

Administrarea de aciclovir este benefică în tratamentul pacienților cu HSV și ar trebui să fie inițiat empiric la pacienții la care s-a ridicat suspiciunea de encefalită virală, mai ales dacă sunt prezente semne de focar, în timp ce se așteaptă rezultatele testelor virologice. Tratamentul trebuie oprit la pacienții la care se infirmă encefalită HSV, cu excepția posibilă a pacienților cu encefalită severă cauzată de VZV sau EBV. HSV, VZV și EBV codifică enzima deoxipirimidin (timidin) kinază, care fosforilează aciclovirul pentru a produce aciclovir-5'-monofosfat. Enzimele celulei gazdă fosforilează apoi acest compus pentru a forma un derivat trifosfat. Acest trifosfat acționează ca agent antiviral, prin inhibarea ADN-polimerazei virale, care duce la stoparea prematură a sintezei noilor lanțurilor ADN virale. Specificitatea de acțiune depinde de faptul că celulele neinfectate nu fosforilează cantități suficiente de aciclovir la aciclovir-5'-monofosfat. Un al doilea factor de specificitate este că aciclovir trifosfat este un inhibitor mai potent al ADN-polimerazei virale decât al enzimelor celulei gazdă.

Adulții ar trebui să primească aciclovir 10 mg/kg IV la fiecare opt ore (doză totală de 30 mg/kg/zi), 14-21 de zile. Se poate repeta testarea PCR din LCR după tratament, pacienții cu rezultat pozitiv primind tratament suplimentar, urmat de repetarea testului PCR. Infecțiile neonatale ale SNC cu HSV răspund mai slab la terapia cu aciclovir decât encefalita HSV la adulți, astfel încât recomandarea de tratament la nou-născuții cu encefalită HSV este de 20 mg/kg aciclovir la opt ore (doză totală de 60 mg/kg/zi) pentru minimum 21 de zile.

Aciclovirul trebuie diluat la concentrație de ≤ 7 mg/mL înainte de administrare IV (un pacient de 70 kg ar trebui să primească o doză de 700 mg, care ar trebui diluată în 100 mL). Fiecare doză ar trebui perfuzată lent, în 60 de minute, nu în perfuzie rapidă sau bolus, pentru a scădea riscul disfuncției ranale. Trebuie evitată administrarea intramusculară, subcutanată sau extravazarea perivasculară. pH-ul alcalin al aciclovirului poate să producă inflamație și flebită locală (9%). Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu rată de filtrare glomerulară scăzută. Penetrarea în LCR este excelentă, concentrația medie fiind în jur de 50% din cea măsurabilă în ser. Complicațiile principale ale tratamentului constau în creșterea ureei și a creatininei (5%), trombocitopenie (6%), toxicitate gastrointestinală (greață, vărsături, diaree) (7%) și neurotoxicitate (letargie, obnubilare, dezorientare, confuzie, agitație, halucinații, tremur, convulsii) (1%). Rezistența la aciclovir poate să apară consecutiv modificărilor la nivelul deoxipirimidin kinazei virale sau a ADN-polimerazei. Până acum, speciile de HSV rezistente la aciclovir nu au reprezentat o problemă în cazul indivizilor imunocompetenți. Totuși, s-au înregistrat cazuri de HSV virulent clinic rezistent la aciclovir, recoltat din situsuri în afara SNC de la indivizi imunocompromiși, inclusiv cei infectați cu HIV.

Antiretroviralele orale eficiente împotriva HSV, VZV și EBV, precum aciclovir, famciclovir și valaciclovir, nu au fost evaluate ca opțiuni terapeutice în encefalită, nici ca terapie primară, nici ca terapie adjuvantă, administrată în continuarea unei cure de aciclovir parenteral. Un studiu clinic de fază a III-a, realizat de National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)/National Institute of Neurological Disorders and Stroke, evaluează administrarea de valaciclovir oral (2 g x 3/zi, trei luni) în continuarea curei inițiale parenterale cu aciclovir de 14-21 de zile la pacienții cu encefalită HSV (*www.clinicaltrials.gov*, identificator NCT00031486); este posibil ca acest studiu să clarifice rolul terapiei antiretrovirale orale extinse.

Ganciclovir și foscarnet, fie singuri, fie în combinație, sunt utilizați frecvent în tratamentul infecțiilor SNC cauzate de CMV, deși eficiența lor rămâne nedemonstrată. Cidofovir (vezi mai departe) poate fi o alternativă la pacienții care nu răspund la ganciclovir și foscarnet, deși există foarte puține date în legătură cu utilizarea acestuia în infecțiile cu CMV ale SNC.

Ganciclovir este un analog nucleosidic sintetic al 2'-deoxiguanozinei. Acesta este fosforilat preferențial de kinaze celulare induse de virus. Ganciclovir trifosfat acționează ca inhibitor competitiv al ADN-polimerazei virusului CMV, încorporarea acestuia la nivelul lanțurilor de ADN nou sintetizate ducând la oprirea prematură a sintezei ADN. După administrarea IV, concentrațiile de ganciclovir în LCR ating 25-70% din cele de la nivel plasmatic. Doza obișnuită de tratament în caz de afectare neurologică severă este de 5 mg/kg IV, la fiecare 12 ore, cu o rată constantă de o oră. Terapia de inducție este urmată de terapia de întreținere, cu doze de 5 mg/kg în fiecare zi pentru o perioadă de timp nedefinită. Terapia de inducție trebuie continuată până când se observă reducerea pleiocitozei LCR și redcerea numărului de copii ADN CMV la nivelul LCR, prin PCR cantitativ (acolo unde este disponibil). Dozele necesită ajustare la pacienții cu insuficiență renală. Tratamentul este frecvent limitat de apariția granulocitopeniei și a trombocitopeninei (20-25%), care pot necesita reducerea sau oprirea terapiei. Reacții adverse gastrointestinale precum greață, vărsături, diaree sau dureri abdominale apar la aproximativ 20% din pacienți. Unii dintre pacienții tratați cu ganciclovir pentru retinită CMV dezvoltă dezlipire de retină, însă relația de cauzalitate cu terapia cu gancivlorir este incertă. Valganciclovir este un prodrog cu biodisponibilitate orală care poate

produce niveluri plasmatice înalte de ganciclovir, deși există puține studii care evaluează eficacitatea sa în tratamentul infecțiilor SNC cu CMV.

Foscarnet este un analog pirofosfat care inhibă ADN-polimerazele virale prin atașarea la situsul de legare de la nivelul acestora pentru pirofosfat. În continuarea terapiei IV, concentrațiile LCR ajung la 15-100% din concentrațiile plasmatice. Doza uzuală pentru infecțiile SNC severe cu CMV este de 60 mg/kg la fiecare opt ore, în perfuzie continuă o oră. Terapia de inducție administrată 14-21 de zile este urmată de terapia de întreținere (60-120 mg/kg/zi). Terapia de inducție poate necesita extensie la pacienții la care nu se remarcă scăderea pleiocitozei LCR și reducerea numărului de copii virale CMV din LCR la testele PCR cantitative (când pot fi făcute). Aproximativ o treime dintre pacienți dezvoltă disfuncție renală în timpul tratamentului, disfuncție reversibilă la stoparea tratamentului la majoritatea pacienților, dar nu la toți. Se asociază frecvent cu creșterea creatininei serice și a proteinuriei și este mai rară la pacienții hidratați corespunzător. Mulți pacienți declară fatigabilitate și greață. Scăderea calcemiei serice, a magneziemiei și a potasemiei apare la aproximativ 15% dintre pacienți și se pot asocia cu tetanie, tulburări de ritm cardiac și convulsii.

Cidofovir este un analog nucleotidic eficient în tratamentul retinitei CMV și echivalent sau mai eficient ca ganciclovirul în unele modele experimentale de encefalită murină cu CMV, deși datele referitoare la eficiența acestuia în infecția umană a SNC cu CMV sunt limitate. Doza uzuală este de 5 mg/kg IV, o dată pe săptămână pentru două săptămâni, apoi o dată la două săptămâni pentru încă două sau mai multe doze, în funcție de răspunsul la tratament. Sunt necesare prehidratarea pacienților cu clorură de sodiu 0,9% (de exemplu, 1 L în 1-2 ore) înainte de fiecare cură terapeutică și tratament cu probenecid (de exemplu, 1 g la 3 ore înainte de cidofovir și 1 g la 2 și la 8 ore după cidofovir). Nefrotoxicitatea este frecventă; doza ar trebui redusă dacă funcția renală se degradează.

Administrarea IV de ribavirină (15-25 mg/kg zilnic, împărțite în trei doze la fiecare opt ore) a fost raportată ca fiind eficientă în cazuri izolate de encefalită severă cu virusul encefalitei California (virusul LaCrosse). Ribavirina ar putea fi utilă în situații rare, mai ales la sugari și copii mici cu encefalită severă cu adenovirus sau rotavirus sau pentru pacienți cu encefalită LCMV sau alte arenavirusuri. Totuși, lipsesc studii clinice. Principala reacție adversă care limitează tratamentul este hemoliza, cu anemie consecutivă.

Nu există tratament antiretroviral specific eficient împotriva encefalitei cu WNV. Pacienții sunt tratați cu α-interferon, ribavirină, oligonucleotide antisens specifice WNV (*ClinicalTrials.gov*, indentificator NCT0091845), un preparat israelian de imunoglobuline administrat IV conținând un titru înalt de anticorpi anti-WNV (Omr-IgG-am) (*ClinicalTrials.gov*, indentificator NCT00069316 și 0068055), și cu anticorpi monoclonali umanizați împotriva glicoproteinei anvelopei virale (*ClinicalTrials.gov*, indentificator NCT00927953 și 00515385). Vaccinuri himerice WNV, obținute prin inserarea proteinelor din anvelopa virală și proteinele premembranare într-un alt flavivirus, se află deja în studii clinice de siguranță și imunogenicitate (*ClinicalTrials.gov*, indentificator NCT00746798 și 00442169). Atât formele himerice, cât și cele cu virusuri WNV inactivate s-au demonstrat sigure și eficiente în prevenirea infecției cabaline cu WNV și există mai multe vaccinuri flavivirus eficiente deja utilizate clinic, ceea ce crește doza de optimism în legătură cu producerea unui vaccin uman WNV sigur și eficient.

SECHELELE INFECȚIEI

Sechelele produse de encefalita virală pot lua numeroase forme, cu incidență și severitate variate. În cazul infecției cu virus EEE, aproape 80% din supraviețuitori prezintă sechele neurologice severe. La cealaltă extremă sunt infecțiile cu EBV, virusul encefalitei de California și virusul encefalitei cabaline venezuelene, în cazul cărora sechelele severe sunt rare. De exemplu, 5-15% din copiii infectați cu virusul LaCrosse prezintă un sindrom convulsiv rezidual, iar la 1% persistă hemipareza. Informații detaliate referitoare la sechelele consecutive encefalitei HSV tratate cu aciclovir sunt oferite de trialurile realizate de NIAID – Collaborative Antiviral Study Group (CASG). Dintre cei 32 de pacienți tratați cu aciclovir, 26 au supraviețuit (81%). Din cei 26 de supraviețuitori, 12 (46%) nu au prezentat sechele sau au prezentat sechele minore, 3 (12%) sechele moderate (puteau să continue lucrul, însă nu funcționau la același nivel ca înainte de boală) și 11 (42%) au prezentat sechele severe (necesitând îngrijiri permanente). Incidența și severitatea sechelelor au fost direct legate de vârsta pacienților și de severitatea alterării stării de conștiență în momentul inițierii terapiei. Pacienții cu deficit neurologic sever (scor de comă Glasgow 6) la inițierea tratamentului fie au decedat, fie au supraviețuit cu deficite neurologice majore. Pacienții tineri (< 30 de ani) cu status neurologic favorabil la inițierea terapiei au evoluat semnificativ mai bine (supraviețuire 100%, 62% fără sechele sau cu sechele minore) comparativ cu omologii lor mai în vârstă (> 30 ani; supraviețuire 64%, 57% fără sechele sau cu sechele minore). Studii mai recente care utilizează teste PCR cantitative pentru HSV din LCR sugerează că rezultatul clinic în urma terapiei se corelează și cu cantitatea de ADN HSV din LCR la momentul prezentării. Mulți pacienți cu infecții WNV prezintă sechele, inclusiv deficit cognitiv, slăbiciune musculară, tulburări de mișcare hiper- sau hipokinetice, incluzând tremor, mioclonii și parkinsonism. Într-un studiu amplu longitudinal, care evalua prognosticul în cadrul a 156 de pacienți cu infecție WNV, timpul mediu pentru recuperarea pacienților (definit ca 95% din valoarea maximă prezisă la teste validate specific) a fost 112-148 de zile pentru fatigabilitate, 121-175 de zile pentru recuperarea funcțiilor fizice, 131-139 de zile pentru recuperarea dispoziției și 302-455 de zile pentru funcția mintală (intervalul mai lung din fiecare caz reprezentând pacienții cu boală neuroinvazivă).

MENINGITA SUBACUTĂ

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții cu meningită subacută se prezintă tipic cu cefalee persistentă, rigiditate nucală, febră mică și letargie pentru zile – săptămâni înainte de a se prezenta la medic. Pot fi prezente transpirațiile nocturne sau afectarea nervilor cranieni. Acest sindrom se suprapune peste cel al meningitei cronice, discutat în detaliu în cap. 32.

ETIOLOGIE

Agenții patogeni frecvenți sunt reprezentați de *M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis* și *T pallidum*. Infecția inițială cu *M. tuberculosis* este dobândită prin inhalarea de aerosoli infecțioși (droplet nuclei). Meningita tuberculoasă acută la adulți nu apare prin diseminarea hematogenă a bacililor la nivelul meningelor. Mai degrabă, tuberculi miliari de tuberculoză apar în parenchimul cerebral ca urmare a diseminării hematogene a bacililor tuberculoși în timpul primonfecției TBC. Acești tuberculi se măresc și devin de obicei cazeoși. Probabilitatea ca o leziune cazeoasă să producă meningită depinde de apropierea acesteia de spațiul subarahnoidian (SAS) și de rapiditatea dezvoltării unei capsule fibroase. Focarele cazeoase subependimare produc meningită prin eliberarea de bacili și antigene tuberculoase în SAS. Antigenele micobacteriene produc o reacție inflamatoare intensă, care conduce la producția unui exsudat dens ce umple cisternele bazilare și înconjoară nervii cranieni și vasele majore de la baza craniului.



Infecțiile fungice sunt, de obicei, contractate prin inhalarea de spori. Infecția pulmonară inițială poate fi asimptomatică sau să se manifeste cu febră, tuse, spută și dureri toracice. Infecția pulmonară este, de obicei autolimitată. O infecție localizată cu fungi poate rămâne apoi inactivă în plămâni până când apare un deficit de imunitate mediată celular, care va permite reactivarea fungilor și diseminarea la nivelul SNC. Cel mai frecvent patogen care produce meningita fungică este *C. neoformans*. Acest fung este prezent peste tot în lume, în sol și în excrementele păsărilor. *H. capsulatum* este endemic în văile râurilor Ohio și Mississippi din zona centrală a Statelor Unite, cât și în anumite regiuni din America Centrală și de Sud. *C. immitis* este endemic în regiunile deșertice din partea de sud-vest a Statelor Unite, nordul Mexicului și Argentina.

Sifilisul este o boală cu transmitere sexuală care se manifestă prin apariția unui șancru nedureros la poarta inițială de intrare. *T. pallidum* invadează SNC precoce în cursul bolii. Nervii cranieni VII și VIII sunt afectați cel mai frecvent.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Modificările LCR tipice întâlnite în meningita tuberculoasă sunt: (1) presiune de deschidere crescută, (2) pleiocitoză limfocitară (10-500 celule/μL), (3) proteinorahie crescută (1-5 g/L), (4) glicorahie scăzută (1,1-2,2 mmol/L sau 20-40 mg/dL). *Combinația cefalee severă, rigiditate nucală, fatigabilitae, transpirații nocturne și febră cu pleiocitoză limfocitară în LCR și glicorahie ușor scăzută este înalt sugestivă pentru suspiciunea de meningită tuberculoasă.* Dintre tuburile în care s-a recoltat LCR, ultimul tub este cel mai adecvat pentru frotiul Ziehl-Neelsen. Dacă se observă o peliculă în LCR sau un cheag ca o pânză de păianjen la suprafața fluidului, bacilii tuberculoși vor fi găsiți cu precădere la acest nivel. Doar în 10-40% din cazurile de meningită tuberculoasă la adulți se reușește identificarea bacililor prin frotiu. Este necesar un interval de 4-8 săptămâni pentru identificarea patogenului prin culturile din LCR, acestea pozitivându-se doar la 50% din adulți. Culturile rămân standardul de aur al diagnosticului meningitei tuberculoase. Dacă este disponibil, se poate efectua analiza PCR a LCR pentru evidențierea ADN-ului de *M. tuberculosis*, dar sensibilitatea și specificitatea acestui test nu au fost stabilite. CDC recomandă folosirea testelor PCR pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare.

Modificările caracteristice ale LCR în meningita fungică constau în pleiocitoză mononucleară sau limfocitară, proteinorahie crescută și glicorahie scăzută. Se pot găsi eozinofile în LCR în caz de meningită cu *C. immitis*. Frecvent sunt necesare volume mari de LCR pentru depistarea microorganismelor cu frotiu tuș de India sau pentru a realiza o cultură fungică. Dacă nu se reușește identificarea patogenului prin examinarea LCR prelevat prin PL în două ocazii diferite, se recomandă obținerea de LCR prin puncție cervicală înaltă sau puncție ventriculară.

Testul pentru antigenul polizaharidic criptococic este foarte sensibil și specific pentru meningita criptococică. Un test reactiv din LCR pentru antigenul criptococic stabilește diagnosticul. Detectarea antigenului polizaharidic *Histoplasma* în LCR stabilește diagnosticul de meningită fungică, dar nu este specific pentru meningita cu *H. capsulatum*. Poate fi fals-pozitiv în meningita coccidoidală. Testul de fixare a complementului pentru anticorpii din LCR are o specificitate raportată de 100% și o sensibilitate de 75% pentru meningita coccidiană.

Diagnosticul meningitei sifilitice se pune prin pozitivarea unui test seric reactiv treponemal [fluorescent treponemal antibody absorbtion test (FTA-ABS) sau prin testul de microhemaglutinare *T. pallidum* (MHA-TP)] în asociere cu descrierea unei pleiocitoze LCR limfocitare sau mononucleare și a unei hiperproteinorahii sau atunci când testul VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) din LCR este pozitiv. Un test reactiv FTA-ABS din LCR nu este suficient pentru diagnosticul neurosifilusului, acesta putând fi fals-pozitiv din cauza contaminării cu sânge. Un VDRL negativ din LCR nu exclude neurosifilusul. Un FTA-ABS din LCR sau un MHA-TP negativ exclud neurosifilisul.

TRATAMENT **Meningita subacută**

Tratamentul empiric al meningitei tuberculoase este frecvent inițiat pe criteriul unui index înalt de suspiciune a infecției, fără diagnostic de certitudine de laborator. Terapia inițială constă în combinația dintre izoniazidă (300 mg/zi), rifampicină (10 mg/kg/zi), pirazinamidă (30 mg/kg/zi în mai multe doze), etam-

butol (15-25 mg/kg/zi în mai multe doze) și piridoxină (50 mg/zi). Când se cunoaște sensibilitatea antibiotică a tulpinii de *M. tuberculosis* responsabilă, se poate opri etambutolul. În caz de răspuns clinic favorabil, se oprește pirazinamida după opt săptămâni și izoniazida și rifampicina se continuă pentru încă 6-12 luni. Deși o cură terapeutică de șase luni este acceptabilă, terapia ar trebui prelungită pentru 9-12 luni la pacienții care nu prezintă rezoluție completă a simptomelor de meningită sau care au culturi pozitive din LCR pentru micobacterii în cursul terapiei. Se recomandă administrarea de dexametazonă la pacienții cu meningită tuberculoasă HIV negativi. Doza este de 12-16 mg/zi, trei săptămâni, apoi se oprește treptat pe parcursul a trei săptămâni.

Meningita cauzată de *C. neoformans* la pacienții neinfectați HIV și la cei care nu au primit vreun transplant se tratează prin terapie de inducție cu amfotericină B (AmB, 0,7 mg/kg IV/zi) și flucitozină (100 mg/kg/zi împărțit în patru doze) pentru minimum patru săptămâni dacă rezultatele culturilor se negativează după două săptămâni de tratament. Terapia ar trebui prelungită pentru șase săptămâni la pacientul care prezintă complicații neurologice. Terapia de inducție este urmată de terapia de consolidare cu fluconazol (400 mg/zi), opt săptămâni. Pacienții cu transplant de organ trebuie tratați cu AmB lipozomală (3-4 mg/kg/zi) sau cu complex lipidic AmB (ABLC) (5 mg/kg/zi) plus flucitozină (100 mg/kg/zi, împărțit în patru doze) pentru cel puțin două săptămâni sau până la sterilizarea culturilor din LCR, care este mai relevantă din punctul de vedere al răspunsului la tratament ca titrul antigenului criptococic. Acest tratament ar trebui urmat de o cură de 8-10 săptămâni cu fluconazol 400-800 mg/zi (6-12 mg/kg) PO. Când cultura din LCR este sterilă după 10 săptămâni de terapie acută, fluconazolul este scăzut la 200 mg/zi pentru 6-12 luni. Pacienții infectați cu HIV ar trebui tratați cu AmB sau o formulă lipidică plus flucitozină pentru cel puțin două săptămâni, urmate de fluconazol pentru minimum opt săptămâni. Acești pacienți ar putea necesita terapie pe termen lung cu fluconazol (200 mg/zi). Meningita produsă de *H. capsulatum* se tratează cu AmB (0,7-1 mg/kg/zi), 4-12 săptămâni. Se recomandă o doză totală de 30 mg/kg. Terapia cu AmB nu trebuie întreruptă înainte de sterilizarea culturilor. După terminarea curei de AmB, se va iniția terapia de întreținere cu itraconazol (200 mg x 2/zi) pentru minimum 6-12 luni. Meningita cu *C. immitis* se tratează cu fluconazol în doză mare (1.000 mg/zi) în monoterapie sau cu AmB IV (0,5-0,7 mg/kg/zi) pentru mai mult de patru săptămâni. Este posibil să fie necesară administrarea intratecală de AmB (0,25-0,75 mg/zi x 3/săptămână) pentru a eradica infecția. Pentru prevenirea recăderilor se recomandă terapia cronică cu fluconazol (200-400 mg/zi). În cazul pacienților care dezvoltă sau pot dezvolta disfuncție renală semnificativă, AmB poate fi înlocuită cu AmBisome (5 mg/kg/zi) sau cu complex lipidic AmB (5 mg/kg/zi). Cea mai frevență complicație a meningitei fungice este hidrocefalia. Pacienții care dezvoltă hidrocefalie necesită instalarea unui șunt ventricular. Ventriculostoma poate fi utilizată până la sterilizarea LCR, moment în care aceasta va fi înlocuită de un șunt ventriculoperitoneal.

Meningita sifilitică se tratează cu penicilină G IV, în doze de 3-4 milioane unități (MU) la fiecare patru ore, 10-14 zile. O alternativă la acest regim este administrarea IM de procain penicilină G, 2,4 MU zilnic, împreună cu 500 mg de probenecid PO x 4/zi, 10-14 zile. Oricare dintre aceste două regimuri terapeutice trebuie urmat de benzatinpenicilină G 2,4 MU IM, o dată pe săptămână, trei săptămâni. Succesul terapeutic se stabilește prin reexaminarea LCR, care trebuie realizată la intervale de 6 luni până la 2 ani. Celularitatea ar trebui să se normalizeze în 12 luni, iar titrul VDRL ar trebui să scadă cu două diluții și să devină nonreactiv în maximum doi ani de la finalizarea curei terapeutice. Dacă pleiocitoza LCR nu se normalizează sau titrurile VDRL din LCR cresc cu două sau mai multe diluții, este necesară reinstituirea terapiei.

ENCEFALITA CRONICĂ

LEUCOENCEFALOPATIA PROGRESIVĂ MULTIFOCALĂ

Manifestări clinice și morfopatologie

Leucoencefalopatia progresivă multifocală (LPM) se caracterizează din punct de vedere morfopatologic prin prezența la nivelul creierului a multiple zone de demielinizare de dimensiuni variabile, cu cruțarea măduvei spinării sau a nervilor optici. Pe lângă demielinizare se descriu și modificări citologice caracteristice la nivelul astrocitelor și al oligodendrocitelor. Astrocitele apar mărite de volum și conțin nuclei hipercromatici, deformați, bizari cu mitoze frecvente. Oligodendrocitele prezintă nuclei măriți, hipercromi care conțin incluziuni virale, formate din rețele cristaline alcătuite din particule ale virusului JC (JCV). Pacienții se prezintă frecvent cu deficit vizual (45%), de obicei hemianopsie omonimă, cu tulburări mintale (38%) (demență, confuzie, alterarea personalității), slăbiciune, hemi- sau monopareze și ataxie. Convulsiile apar la aproximativ 20% din pacienți, mai ales la cei cu leziuni adiacente cortexului.

Aproape toți pacienții prezintă o cauză subiacentă de imunosupresie. În serii de cazuri recente, cele mai frecvente patologii asociate au fost SIDA (80%), malignitățile hematologice (13%), pacienții transplantați (5%) și maladiile inflamatoare cronice (2%). Se estimează că aproximativ 5% din pacienții cu SIDA vor dezvolta LPM. De asemenea, s-au raportat peste 30 de cazuri de LPM la pacienți cu scleroză multiplă sau boli inflamatoare intestinale în tratament cu natalizumab, un anticorp monoclonal umanizat care inhibă traficul limfocitelor înspre SNC și mucoasa intestinală prin legarea la integrinele α_4. S-a aproximat că riscul acestor pacienți de a dezvolta LPM este de un caz la 1.000 de pacienți tratați după o medie de 18 luni de tratament. S-au raportat și cazuri de LPM la pacienți care erau tratați cu alți anticorpi monoclonali cu activitate imunomodulatoare, precum efalizumab și rituximab.

Aspectele clinice și diagnostice de bază par a fi similare cu cele văzute la pacienții cu LPM produsă de HIV și alte forme de imunosupresie.

Diagnostic de laborator

Diagnosticul LPM este frecvent sugerat de aspectul RMN cerebral, care decelează leziuni multifocale, asimetrice și coalescente ale substanței albe cerebrale, la nivel periventricular, în centrum semiovale, în regiunea parieto-occipitală și în cerebel. Aceste leziuni prezintă hipersemnal pe secvențele T2 și FLAIR și hiposemnal în T1. Clasic, se consideră că leziunile din LPM nu fac priză de contrast (90%), dar pot rareori să prezinte o conturare în inel, mai ales la indivizii mai imunocompetenți. În mod normal, leziunile de LPM nu se asociază cu edem sau efect de masă. Pe imaginile CT, care sunt mai puțin sensibile decât RMN pentru diagnostic, se observă frecvent hipodensități care nu se încarcă cu contrast în substanța albă.

LCR este de obice normal, deși este posibilă o discretă hiperproteinorahie sau prezența de IgG. Pleiocitoza apare la < 25% din cazuri, fiind predominant mononucleară și rareori depășind 25 de celule/μL. Amplificarea ADN-ului JCV prin PCR din LCR a devenit un test diagnostic important. Prezența unui PCR pozitiv din LCR pentru ADN JCV în asociere cu leziuni tipice pe RMN, în contextul clinic adecvat, este diagnostic pentru PMN, reflectând specificitatea relativă înaltă a testului (92-100%); totuși, există un grad de variabilitate a sensibilității și un PCR negativ pentru JCV nu exclude diagnosticul. La pacienții HIV-negativi și la cei pozitivi, dar care nu primesc terapie antivirală înalt activă (HAART), sensibilitatea este cel mai probabil 70-90%. La pacienții tratați cu HAART, sensibilitatea este aproximativ 60%, datorită unei încărcări virale a LCR cu JCV mai scăzute în cazul acestor pacienți relativ imunocompetenți. Studii cu PCR cantitativ ale ADN JCV din LCR au arătat că pacienții cu o încărcătură virală redusă (< 100 copii/μL) prezintă un prognostic mai bun decât cei cu încărcare virală mai mare. Pacienții cu rezultate negative la proba PCR pot necesita biopsie cerebrală pentru stabilirea diagnosticului. În probe bioptice sau necroptice, antigenul și acidul nucleic JCV se evidențiază prin imunohistochimie, hibridizare *in situ* sau amplificare PCR. Detectarea antigenului JCV sau a materialului genetic ar trebui considerată diagnostică pentru LPM doar dacă sunt prezente și modificările morfopatologice caracteristice, deoarece atât antigenul, cât și materialul genomic se pot evidenția și în creierul pacienților normali.

Studiile serologice sunt lipsite de utilitate diagnostică întrucât există o seroprevalență bazală înaltă (> 80%).

TRATAMENT **Leucoencefalopatia progresivă funcțională**

Nu există tratament eficient pentru LPM. S-au raportat cazuri de beneficiu terapeutic în caz de administrarea a mirtapizinei, antagonist al receptorului 5-HT2a, care inhibă legarea JCV de receptorul său la nivelul oligodendrocitelor. Studii retrospective necontrolate sugerează că și interferonul α ar putea fi util. Niciunul dintre acești agenți nu a fost testat în studii clinice randomizate și controlate. Un studiu clinic aflat în desfășurare evaluează eficacitatea terapiei antimalarice (mefloquine), care inhibă replicarea JCV în culturi (*www.clinicaltrials.gov*, identificator NCT00746941). Într-un studiu clinic randomizat și controlat pe pacienți HIV-pozitivi cu LPM, administrarea IV sau intratecală de citarabină nu s-a dovedit eficientă, deși unii experți sugerează că aceasta ar putea fi eficientă în cazurile în care BHE este suficient de afectată pentru a permite trecerea citarabinei în LCR. Un studiu clinic randomizat și controlat cu cidofovir la pacienți cu LPM asociată infecției cu HIV nu a demonstrat niciun beneficiu. Întrucât LPM apare aproape doar la pacienți imunocompromiși, ar trebui luată în considerare orice metodă care poate să restaureze sau să crească răspunsul imun la acești pacienți. Probabil cel mai dramatic exemplu este stabilizarea sau, rareori, regresia afecțiunii asociată cu îmbunătățirea statusului imun la pacienții HIV-pozitivi cu SIDA după instituirea HAART. Supraviețuirea la un an a pacienților HIV+ cu LPM care primesc HAART este de circa 50%, deși până la 80% din supraviețuitori pot prezenta sechele neurologice semnificative. Pacienții HIV+ cu LPM cu număr crescut de celule CD4 (> 300/μL) și titruri HIV joase sau nedetectabile au un prognostic mai bun decât cei cu număr scăzut de CD4 și încărcătură virală crescută. Deși instituirea HAART la pacienții HIV+ crește supraviețuirea, reactivarea sistemului imunitar la pacienți cu infecții oportuniste SNC, precum LPM, poate să conducă la sindrom inflamator grav la nivelul SNC [sindromul inflamator al reactivării imunitare (IRIS)], cu agravare clinică, pleiocitoză LCR și apariția de leziuni noi pe RMN. Pacienții care primesc natalizumab sau alți anticorpi imunomodulatori și la care se suspicionează LPM ar trebui să li se oprească imediat acest tratament și să li se efectueze plasmafereză pentru îndepărtarea anticorpilor circulanți din organism.

PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (SSPE)

SSPE este o formă rară de boală demielinizantă progresivă, cronică a SNC asociată unei infecții a țesutului cerebral cronică non-permisivă cu virusul rujeolic. Frecvența s-a estimat la un caz la 100.000-500.000 de cazuri de rujeolă. Se raportează o medie de cinci cazuri/an în Statele Unite. Incidența a scăzut dramatic consecutiv vaccinării antirujeolice. Majoritatea pacienților au un istoric de infecție primară rujeolică la vârstă mică (2 ani), urmată de un interval de latență de 6-8 ani până la apariția unui sindrom neurologic progresiv. Aproximativ 85% din pacienți au vârste cuprinse între 5 și 15 ani la diagnostic. Manifestările inițiale includ performanțe școlare modeste, tulburări de dispoziție și de personalitate. Lipsesc semnele tipice de infecție SNC virală, precum cefaleea sau febra. Pe măsură ce afecțiunea progresează, pacienții se deteriorează

neurocognitiv, dezvoltă convulsii focale sau generalizate, mioclonii, ataxie și afectare vizuală. În stadiile tardive ale bolii, pacienții sunt nonresponsivi, tetraparetici și spastici, cu reflexe de tendon și extensor plantar hiperactive.

Diagnostic de laborator

RMN este frecvent normal la debutul bolii, deși în cursul evoluției apar zone de hipersemnal T2 în substanța albă a creierului și a trunchiului cerebral. Inițial, EEG poate să prezinte doar modificări nespecifice, cu scăderea frecvenței undelor cerebrale; pe parcursul progresiei bolii, pacienții dezvoltă un pattern caracteristic cu burst-uri de unde lente, cu voltaj înalt, ascuțite, la fiecare 3-8 secunde, urmate de perioade de background atenuat („plat"). LCR este acelular, cu proteinorahie normală sau ușor crescută și cu creștere marcată de gamaglobuline (reprezentând > 20% din cantitatea totală de proteine din LCR). Anticorpii antirujeolici sunt prezenți în cantitate mare în LCR, frecvent fiind prezenți anticorpi monoclonali antirujeolici. Virusul rujeolic poate fi cultivat prin izolare din țesutul cerebral prin tehnici speciale. Antigenul viral poate fi identificat prin imunocitochimie, iar genomul viral poate fi detectat prin hibridizare *in situ* sau amplificare PCR.

TRATAMENT Panencefalita sclerozantă subacută

Nu există terapie curativă pentru SSPE. Tratamentul cu isoprinozină (Inosiplex, 100 mg/kg/zi) singur sau în combinație cu interferon α administrat intratecal sau intraventricular crește supraviețuirea și îmbunătățește starea clinică a unor pacienți, dar nu a fost niciodată testat într-un studiu clinic controlat.

PANENCEFALITA PROGRESIVĂ RUBEOLICĂ

Este o afecțiune extrem de rară care afectează predominant bărbații cu sindrom rubeolic congenital, deși s-au raportat cazuri izolate consecutiv infecției în copilărie. După o perioadă de latență de 8-19 ani, pacienții dezvoltă deteriorare neurologică progresivă. Manifestările clinice seamănă cu cele din SSPE. În LCR se observă pleiocitoză limfocitară ușoară, proteinorahie discret crescută, gamaglobuline mult crescute și benzi oligoclonale specifice virale. Nu există terapie disponibilă. Prevenirea rubeolei congenitale și în copilărie prin administrarea de vaccin viu atenuat antirubeolic ar putea să ducă la dispariția completă a cazurilor noi de boală.

ABCESUL CEREBRAL

DEFINIȚIE

Un abces cerebral este o infecție focală supurativă a parenchimului cerebral, fiind frecvent înconjurat de o capsulă vascularizată. Termenul de *cerebrită* este utilizat atunci când abcesul cerebral nu este încapsulat.

EPIDEMIOLOGIE



Abcesele cerebrale bacteriene sunt infecții intracraniene rare, cu o incidență de aproximativ 0,3-1,3/100.000 de persoane pe an. Condițiile predispozante sunt reprezentate de otită medie, mastoidită, sinuzită paranazală, infecții piogenice la nivelul toracelui sau al altor regiuni ale corpului, plăgi cerebrale penetrante sau proceduri neurochirurgicale, infecții dentare. La indivizii imunocompetenți, cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *Streptococcus* spp. (anaerobi, aerobi, viridans, 40%), Enterobacteriaceae (*Proteus* spp., *E. coli, Klebsiella* spp., 25%), anaerobi (de exemplu, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., 30%) și stafilococii (10%). La indivizii imunocompromiși cu infecție cu HIV subiacentă, majoritatea abceselor cerebrale sunt produse de *Nocardia* spp., *Toxoplasma gondii, Aspergillus* spp., *Candida* spp. și *C. neoformans.* În America Latină și în cazul imigranților de acolo, cea mai freventă cauză de abces cerebral este infecția cu *Taenia solium* (neurocisticercoza). În India și în Orientul Îndepărtat, infecția cu micobacterii (tuberculomul) este principala cauză de leziuni SNC focale.

ETIOLOGIE

Un abces cerebral se poate dezvolta prin (1) extensie directă de la nivelul unui focar de infecție din craniu, precum o sinuzită paranazală, otită medie, mastoidită sau infecție dentară, (2) consecutiv unui traumatism cerebral sau a unei proceduri neurochirurgicale, (3) secundar diseminării hematogene de la un focar distant de infecție. Nu se identifică o infecție primară la până la 25% din cazuri (abces cerebral criptogen).

La aproximativ o treime din abcesele cerebrale se găsește asociată otită medie și mastoidită, frecvent cu colesteatom. Abcesele otogene apar predominant în lobul temporal (55-75%) și cerebel (20-30%). În unele serii de cazuri, aproximativ 90% din abcesele cerebelului erau de cauză otogenă. Patogenii frecvent întâlniți sunt streptococii, *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp. și Enterobacteriaceae. Abcesele care apar consecutiv extensiei directe a infecției de la nivelul sinusurilor frontale, etmoidale sau sfenoidale și cele cauzate de infecții dentare sunt localizate de obicei la nivelul lobilor frontali. Aproximativ 10% din abcesele cerebrale sunt asociate cu sinuzită paranazală, asociere frecventă mai ales la bărbații tineri în decadele a doua sau a treia de viață. În aceste cazuri, cei mai frecvenți agenți implicați sunt streptococii (mai ales *S. milleri), Haemophilus* spp., *Bacteroides* spp., *Pseudomonas* spp. și *S. aureus.* Infecțiile dentare se asociază cu aproximativ ~2% din cazurile de abcese cerebrale, deși se consideră că multe dintre cazurile de abcese cerebrale „criptogene" sunt, de fapt, cauzate de infecții dentare. În acest context, bacteriile cel mai frecvent implicate sunt streptococii, stafilococii, *Bacteroides* spp. și *Fusobacterium* spp.

Abcesele produse prin diseminare hematogenă reprezintă aproximativ 25%. În acest caz, abcesele sunt frecvent multiple (50% din abcesele multiple având origine hematogenă). Aceste abcese au ca teritoriu predilect, artera cerebrală medie (de exemplu, lobii frontal sau parietal). Abcesele hematogene se localizează frecvent la limita dintre substanța cenușie și cea albă, fiind slab încapsulate. Microbiologia

acestor abcese depinde de situsul infecției primare. De exemplu, abcesele cerebrale care complică endocardita infecțioasă sunt cauzate frecvent de streptococi viridans sau *S. aureus.* Abcesele asociate cu infecțiile pulmonare piogene, precum abcesele pulmonare sau broșiectaziile, sunt cauzate mai ales de streptococi, stafilococi, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. sau Enterobacteriaceae. Abcesele care apar consecutiv traumatismelor craniene sau procedurilor neurochirurgicale sunt determinate frecvent de *S.aureus meticilino-rezistent* (MRSA), *S. epidermidis,* Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. și *Clostridium* spp. Enterobacteriaceele și *P. aeruginosa* sunt cauze importante de abcese cerebrale asociate sepsisului urinar. Malformațiile cardiace congenitale care produc un șunt dreapta-stânga, precum tetralogia Fallot, duct arterial patent și defectele septale atrial și ventricular permit bacteriilor hematogene să șunteze circulația capilară pulmonară și să ajungă la creier. Fenomene similare pot să apară și în caz de malformații arterio-venoase pulmonare. Scăderea oxigenării și a saturației arteriale care apare în cazul șunturilor dreapta-stânga și policitemia pot să producă focare de ischemie cerebrală, oferind un situs propice nidării microorganismelor care șuntează circulația pulmonară, unde acestea se pot multiplica și forma un abces. În acest context, streptococii sunt cei mai frecvenți agenți patogeni.

PATOGENEZĂ ȘI HISTOPATOLOGIE

Modele experimentale care studiază formarea abceselor cerebrale sugerează că invazia bacteriană a creierului necesită preexistența unei zone ischemice, necrotice sau hipoxemice la nivelul țesutului cerebral. Parenchimul cerebral intact este relativ rezistent la infecție. După stabilirea infecției bacteriene, abcesele prezintă, de obicei, o evoluție stadială, care este influențată de natura microorganismului infectant și de imunocompetența gazdei. Stadiul precoce de cerebrită (zilele 1-3) se caracterizează printr-un infiltrat perivascular cu celule inflamatoare care înconjoară regiunea de necroza de coagulare din centrul abcesului. Edemul pronunțat înconjoară leziunea în acest stadiu. În stadiul tardiv de cerebrită (zilele 4-9), formarea de puroi conduce la mărirea miezului necrotic, care este mărginit de un infiltrat inflamator cu macrofage și fibroblaști. Treptat, se formează o capsulă fină de fibroblaști și fibre reticulare, cu o diferențiere mai clară a zonei de edem cerebral care înconjoară leziunea. Al treilea stadiu este cel al formării capsulei primitive (zilele 10-13) și se caracterizează prin apariția capsulei, care este mai bine constituită pe partea corticală decât pe partea ventriculară a leziunii. Acest stadiu se suprapune cu aspectul de „contur în inel“ observabil pe studiile de neuroimagistică. În stadiul final de formare a capsulei (din ziua 14), abcesul constă într-un centru necrotic bine reprezentat, înconjurat de o capsulă colagenoasă densă. Zona înconjurătoare de edem cerebral a regresat până în acest stadiu, dar în afara capsulei a apărut glioză marcată, cu un număr mare de astrocite reactive în afara capsulei. Această reacție ar putea să contribuie la apariția convulsiilor ca sechele ale abcesului cerebral.

MANIFESTĂRI CLINICE

Un abces cerebral se prezintă de obicei ca o masa incraniană în creștere și nu ca un proces infecțios. Deși există o variabilitate foarte mare a evoluției semnelor și a simptomelor, pornind de la ore și ajungând la săptămâni sau chiar luni, majoritatea pacienților se prezintă la spital într-o perioadă de 11-12 zile de la debutul simptomelor. Triada clasică constă în cefalee, febră și deficit neurologic focal, fiind prezentă la < 50% din cazuri. Cel mai frecvent simptom în caz de abces cerebral este cefaleea, care apare la > 75% din pacienți. Cefaleea este frecvent descrisă ca o senzație dureroasă constantă și surdă, fie hemicranie, fie generalizată, agravându-se progresiv și devenind refractară la tratament. Febra este prezentă la doar 50% din pacienți în momentul diagnosticului, însă absența sa nu exclude diagnosticul. Convulsiile locale sau generalizate cu debut recent reprezintă motivul prezentării la medic pentru 15-35% din pacienți. Deficitele neurologice focale, precum hemipareza, afazia sau defectele de câmp vizual, reprezintă prima manifestare a bolii la > 60% din pacienți.

Prezentarea clinică a unui abces cerebral depinde de localizarea sa, de natura infecției primare dacă aceasta există și de nivelul PIC. Hemipareza este cel mai frecvent semn de localizare al unui abces în lobul frontal. Un abces de lob temporal se prezintă tipic cu disfazie sau cu hemianopsie omonimă superioară. Nistagmusul și ataxia reprezintă semne de abces cerebelar. Semnele de PIC – edem papilar, greață, vărsături și amețeală sau confuzia. Meningismul nu este prezent decât dacă abcesul s-a rupt intraventricular sau dacă infecția s-a răspândit în spațiul subarahnoidian.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este stabilit de studiile neuroimagistice. RMN-ul **(fig. 31-4)** este superior CT-ului cerebral în depistarea abceselor aflate în stadiul precoce (cerebrită) și este superior CT pentru identificarea abceselor fosei posterioare. Pe RMN, cerebrita apare ca o zonă de hiposemnal pe secvențe T1, cu priză de contrast neomogenă și ca o zonă de hipersemnal pe secvențele T2. Frecvent, cerebrita nu se vizualizează pe CT, iar atunci când se pot observa modificări, acestea apar ca o zonă hipodensă. Pe CT cu contrast, un abces cerebral matur apare ca o zonă hipodensă înconjurată de o hiperdensitate în inel și apoi de o zonă înconjurătoare de edem cerebral (hipodensitate). Pe RMN cu contrast în secvență T1, un abces cerebral matur prezintă capsulă cu priză de contrast care înconjoară un centru hipodens, iar în jurul acestei formațiuni se observă o regiune de edem cerebral (hiposemnal). Pe secvențele T2, există o zona centrală hiperintensă de puroi, înconjurată de o capsula hipointensă bine definită și o zonă înconjurătoare hiperintensă de edem. Este important de știut că aspectele CT și RMN și, mai ales, aspectul capsulei sunt afectate de tratamentul cu glucocorticoizi. Pentru a diferenția un abces cerebral de alte leziuni focale ale SNC, precum de tumorile primare sau metastatice, se pot utiliza secvențele DWI RMN, pe care abcesele prezintă hipersemnal, din cauza restricționării difuziei.

Diagnosticul microbiologic al agentului etiologic se determină cu cea mai mare precizie prin frotiul Gram și prin cultura unei probe bioptice din abces, obținută prin

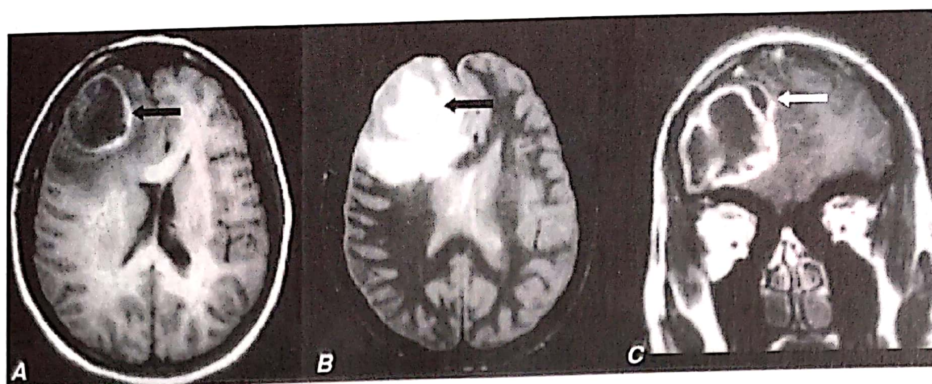


FIGURA 31-4
Abcesul cerebral pneumococic. Se observă că peretele abcesului prezintă hipersemnal pe secvențele axiale T1 de RMN (*A, săgeata neagră*), hiposemnal pe secvențele axiale în densitate de protoni (*B, săgeata neagră*) și că face priză de contrast după administrarea de gadoliniu pe secvențele coronale T1 (*C*). Abcesul este înconjurat de o zonă mare de edem vasogen și prezintă un mic abces „fiică" (*C, săgeata albă*). *(Prin amabilitatea dr. Joseph Lurito; cu permisiune).*

puncție aspirativă stereotactică ghidată CT. Se recomandă obținerea unor culturi bacteriene aerobe și anaerobe, micobacteriene și fungice. Până la 10% din pacienți vor prezenta și hemoculturi pozitive. PL nu ar trebui efectuată la pacienții cu infecții intracraniene focale cunoscute sau suspicionate (precum abcese sau empiem), deoarece analiza LCR nu are rol nici în procesul de diagnostic și nici în terapia acestor infecții, iar PL crește riscul de herniere.

Studii de laborator adiționale pot oferi indicii diagnostice asupra unei etiologii infecțioase în cazul pacienților care prezintă o masă lezională cerebrală. Aproximativ 50% din pacienți prezintă leucocitoză periferică, 60% au VSH crescută și 80% prezintă creșterea nivelului proteinei C reactive. Hemoculturile se pozitivează la aproximativ 10% din cazuri, cu excepția cazurilor de abcese cu *Listeria*, unde pozitivarea hemoculturilor este mult mai mare, la > 85% din pacienți.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Printre afecțiunile care produc cefalee, febră, semne neurologice de focar și convulsii se numără abcesele cerebrale, empiemul subdural, meningita bacteriană, meningoencefalita virală, tromboza sinusului sagital superior și encefalomielita acută diseminată. Când febra lipsește, diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu tumorile cerebrale, primare sau metastatice. Mai puțin frecvent, infarctul cerebral sau hematoamele cerebrale pot prezenta aspecte RMN sau CT asemănătoare abceselor cerebrale.

TRATAMENT Abcesele cerebrale

Terapia optimă a abceselor cerebrale constă într-o combinație de antibiotice parenterale în doză mare și drenaj neurochirurgical. Terapia empirică a abceselor cerebrale de etiologie comunitară la pacientul imunocompetent include în principal o cefalosporină de generația a treia sau a patra (de exemplu, cefotaxim, ceftriaxon sau cefepim) și metronidazol (vezi tabelul 31-1 pentru dozajul antibioticelor). La pacienții cu traumatisme penetrante cerebrale sau proceduri neurochirurgicale recente, tratamentul ar trebui să includă ceftazidim ca cefalosporină de generația a treia, pentru a crește acoperirea asupra *Pseudomonas* spp. și vancomicină pentru acoperirea stafilococilor. Meropenem plus vancomicină oferă, de asemenea, o acoperire adecvată în acest context.

Aspirarea și drenajul abcesului sub ghidaj stereotactic sunt utile atât diagnostic, cât și terapeutic. Antibioterapia empirică trebuie modificată în funcție de rezultatele frotiului Gram și ale culturilor obținute din conținutul abcesului. Excizia completă a abcesului bacterian prin craniotomie sau craniectomie este rezervată abceselor multiloculate sau cazurilor care s-au soldat cu eșecul aspirației stereotactice.

Terapia medicamentoasă singură nu tratează în mod eficient abcesele cerebrale și ar trebui rezervată pacienților la care abcesele sunt inaccesibile din punct de vedere neurochirurgical, pacienților cu abcese de mici dimensiuni (< 2-3 cm) sau neîncapsulate (cerebrită) sau pacienților care sunt prea tarați pentru a fi supuși unei proceduri neurochirurgicale. Toți pacienții ar trebui să primească terapie antibiotică parenterală pentru 6-8 săptămâni. Nu s-a studiat în detaliu rolul suplimentării cu terapie antibiotică orală consecutiv finalizării curei parenterale.

Pe lângă drenajul chirurgical și terapia antibiotică, pacienții ar trebui să primească terapie anticonvulsivantă profilactică din cauza riscului înalt (aproximativ 35%) de crize convulsive focale sau generalizate. Terapia anticonvulsivantă se continuă pentru cel puțin trei luni după rezoluția abcesului, decizia de a opri ulterior tratamentul fiind ghidată de aspectul EEG. Dacă se constată modificări la EEG, terapia anticonvulsivantă se menține. Dacă EEG este normal, terapia anticonvulsivantă poate fi redusă treptat, cu urmărire atentă a pacientului și repetarea EEG-ului după oprirea tratamentului.

Glucocorticoizii nu sunt recomandaţi de rutină la pacienţii cu abcese cerebrale. Terapia cu dexametazonă IV (10 mg la şase ore) este de obicei rezervată pacienţilor cu edem marcat în jurul abcesului care exercită efect de masă şi duce la PIC crescută. Este recomandată începerea descreşterii dozelor de dexametazonă cât mai repede cu putinţă, întrucât aceasta întârzie eforturile organismului de încapsulare a abcesului.

Se recomandă RMN sau CT seriate lunar sau bilunar pentru documentarea rezoluţiei abcesului. La pacienţii trataţi doar cu antibiotice, imagistica ar trebui obţinută mai frecvent (de exemplu, săptămânal). O priză de contrast discret mărită poate să persiste câteva luni după tratamentul eficient al abcesului.

PROGNOSTIC

Rata mortalităţii în abcesele cerebrale a scăzut odată cu îmbunătăţirea tehnicilor imagistice, a procedeelor neurochirurgicale pentru aspiraţie stereotactică şi a antibioterapiei. În serii de pacienţi recente, mortalitatea este < 15%. Sechele semnificative precum convulsii, slăbiciune, afazie sau deficit cognitiv apar la ≥ 20% din supravieţuitori.

CAUZE NEBACTERIENE DE LEZIUNI FOCALE INFECŢIOASE ALE SNC

ETIOLOGIE

Neurocisticercoza este cea mai frecventă boală parazitară a SNC la nivel mondial. Oamenii contractează cisticercoza consecutiv ingestiei de alimente contaminate cu ouă ale parazitului *T. solium*. Toxoplasmoza este o boală parazitară produsă de *T. gondii* şi contractată prin ingestia cărnii insuficient gătite sau prin manipularea de excremente ale felinelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cea mai frecventă manifestare a neurocisticercozei sunt crizele convulsive focale cu debut recent, cu sau fără generalizare secundară. Cisticercii se pot dezvolta în parenchimul cerebral şi produc convulsii sau deficite neurologice focale. Când sunt prezenţi la nivelul spaţiului subarahnoidian sau ventricular, cirsticercii pot duce la creşterea PIC prin împiedicarea fluxului LCR normal. Cisticercii spinali pot să imite prezentarea clinică a tumorilor de la acest nivel. Când cisticercii se localizează pentru prima oară la nivel cerebral, produc de obicei un răspuns inflamator slab. Pe măsură ce chistul cu cisticerci degenerează, se produce un răspuns inflamator care se poate manifesta sub forma unei crize convulsive. În cele din urmă, chistul cisticercal moare, un proces ce poate dura mai mulţi ani, asociindu-se cu rezoluţia răspunsului inflamator şi, frecvent, cu dispariţia convulsiilor.

Infecţia primară cu *Toxoplasma* este frecvent asimptomatică. Totuşi, în timpul acestei faze paraziţii se pot răspândi la nivelul SNC, unde intră în stare de latenţă. Reactivarea acestora apare aproape exclusiv în condiţii de imunodepresie, mai ales la pacienţii infectaţi cu HIV. În timpul acestei faze, pacienţii prezintă cefalee, febră, convulsi şi deficite neurologice focale.

DIAGNOSTIC

Leziunile de neurocisticercoză sunt uşor evidenţiabile pe imagini RMN sau CT. Leziunile care conţin paraziţi viabili apar sub forma leziunilor cistice. Scolecşii pot fi frecvent vizualizaţi pe RMN. După injectarea de substanţă de contrast, leziunile pot să apară accentuate şi înconjurate de o zonă de edem. Un semn foarte precoce de moarte a chistului este hiposemnalul lichidului vezicular pe secvenţe T2, prin comparaţie cu semnalul emis de lichidul cefalorahidian. Când parazitul nu mai este viabil, cea mai frecventă modificare constă în calcificări ale parenchimului cerebral. Pe RMN, toxoplasmoza apare sub forma unor leziuni multiple la nivelul substanţei albe, al talamusului, al nucleilor bazali şi al joncţiunii dintre substanţa albă şi cea cenuşie cerebrală în emisferele cerebrale. După administrarea de contrast, majoritatea leziunilor se accentuează, căpătând un aspect inelar, nodular sau omogen şi sunt înconjurate de edem. În prezenţa acestor modificări se recomandă obţinerea de anticorpi IgG serici anti-*T. gondii* şi, în caz de pozitivare, pacientul necesită tratament.

TRATAMENT **Infecţiile focale ale SNC**

Terapia anticonvulsivantă se iniţiază atunci când pacientul cu neurocisticercoză prezintă convulsii. Administrarea de antihelmintice tuturor pacienţilor este controversată, în prezent recomandarea fiind de a trata în funcţie de stadiul leziunii. Cisticercii care apar sub formă de leziuni chistice în parenchimul cerebral, cu sau fără edem cerebral înconjurător sau în spaţiul subarahnoidian la convexitatea emisferelor cerebrale necesită terapie cisticidă. Antihelminticele au ca rezultat accelerarea distrucţiei paraziţilor, scurtând cursul infecţiei. Se utilizează albendazol şi praziquantel în tratamentul neurocisticercozei. Aproximativ 85% din chisturile din parenchim sunt distruse după o singură cură de albendazol şi 75% după o singură cură de praziquantel. Albendazol se administrează în doză de 15 mg/kg/zi împărţit în două doze, pentru opt zile. Doza de praziquantel este de 50 mg/kg/zi, 15 zile, deşi există şi alte regimuri terapeutice. Ca terapie adjuvantă, se administrează prednison sau dexametazonă pentru a reduce răspunsul inflamator generat de distrugerea chisturilor. Mulţi experţi, dar nu toţi, recomandă tratamentul leziunilor cu contur inelar după injectarea de substanţă de contrast. În cazul leziunilor calcificate, acordul unanim este că nu se recomandă tratament antihelmintic. Terapia anticonvulsivantă poate fi oprită după ce reevaluarea CT indică rezoluţia leziunii. Terapia antiepileptică de lungă durată se recomandă în cazul în care convulsiile persistă după rezoluţia edemului şi resorbţia sau calcificarea chistului degenerat.

Toxoplasmoza SNC se tratează cu o combinaţie de sulfadiazine (1,5-2 g oral, x 4/zi) şi pirimetamină (100 mg încărcare orală, apoi 75-100 mg,zi PO) şi acid folinic

(10-15 mg/zi, PO). Acidul folinic se adaugă terapiei pentru prevenirea anemiei megaloblastice. Se continuă terapia până când dispar toate semnele de activitate a bolii pe testele neuroimagistice, ceea ce durează de obicei în jur de șase săptămâni; apoi, doza de sulfadiazină se reduce la 2-4 g/zi și cea de pirimetamină la 50 mg/zi. Clindamincină plus pirimetamină este o alternativă de tratament pentru pacienții care nu tolerează sulfadiazina, însă combinația pirimetamină și sulfadiazină este mai eficientă.

EMPIEMUL SUBDURAL

Empiemul subdural (ESD) este o colecție de puroi localizată între dura mater și arahnoidă **(fig. 31-5)**.

EPIDEMIOLOGIE

ESD este o afecțiune rară, responsabilă de 15-25% dintre infecțiile supurative focale de SNC. Sinuzita este cea mai frecventă afecțiune predispozantă, mai ales cea frontală, cu sau fără asocierea sinuzitei etmoidale sau maxilare. Empiemul asociat sinuzitei are o predilecție deosebită pentru bărbații tineri, posibil din cauza diferențelor de sex privind anatomia sinusală și dezvoltarea. Se consideră că ESD poate complica 1-2% din cazurile de sinuzită frontală suficient de severe pentru a necesita spitalizare. În consecință, ESD afectează sexele masculin și feminin în raport de aproximativ 3:1, cu 70% din cazuri apărând în decadele a doua sau a treia de viață. ESD poate să apară și secundar traumatismelor cerebrale sau neurochirurgiei. O altă etiologie este reprezentată de infecția secundară a unui hematom subdural, deși aceasta este rară în absența unei intervenții neurochirurgicale este rară.

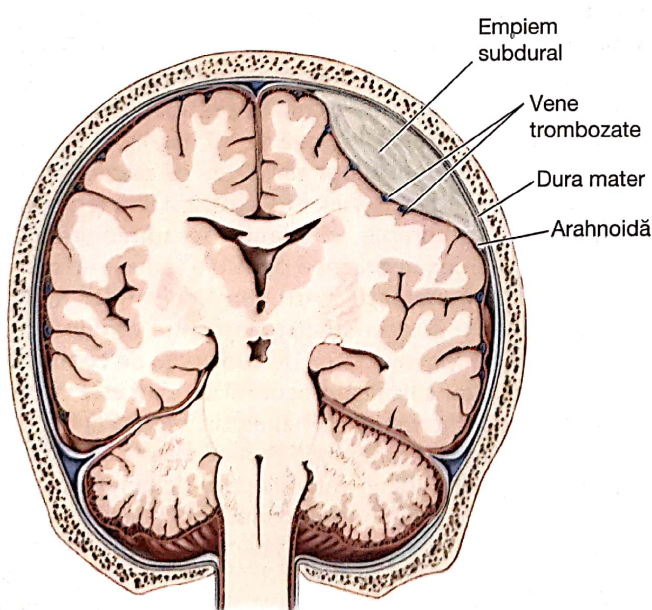


FIGURA 31-5
Empiem subdural.

ETIOLOGIE

Cei mai frecvenți agenți infecțioși responsabili de ESD asociată sinuzitei sunt streptococii aerobi și anaerobi, stafilococii, enterobacteriaceele și bacteriile anaerobe. Stafilococii și bacilii gram-negativi reprezintă principalele bacterii responsabile de empiem în caz de neurochirurgie sau traumatism cranian. Culturile sunt negative la aproximativ o treime dintre pacienți, posibil și din cauza dificultății creșterii culturilor anaerobe.

FIZIOPATOLOGIE

ESD asociată sinuzitei apare fie prin diseminarea retrogradă a infecției de la nivelul unei tromboflebite septice a venelor care drenează sinusurile, fie prin contiguitate de la nivelul unui focar osteomielitic al peretelui posterior al sinusurilor frontale sau al celorlalte sinusuri. ESD poate să apară și după introducerea directă a bacteriilor la nivelul spațiului subdural după o intervenție neurochirurgicală. Evoluția empiemului poate fi extrem de rapidă, întrucât spațiul subdural este un compartiment de dimensiuni mari, care nu prezintă bariere mecanice capabile să împiedice diseminarea infecției. La pacienții cu ESD asociat sinuzitei, supurația începe tipic în zonele superioare și anterioare ale unei emisfere cerebrale și se extinde posterior. ESD este frecvent asociată unei alte infecții intracraniene, precum empiemul epidural (40%), tromboflebita corticală (35%), abcesul intracranian sau cerebrita (> 25%). Infarctizarea cerebrală venoasă produce necroza cortexului subiacent și a substanței albe subcorticale, cu deficite neurologice focale și convulsii (vezi în continuare).

MANIFESTĂRI CLINICE

Un pacient cu ESD se prezintă în mod obișnuit cu febră și cefalee cu agravare progresivă. Diagnosticul de ESD ar trebui suspicionat întotdeauna la un pacient cunoscut cu sinuzită și care prezintă simptome sau semne neurologice noi. Pacienții cu sinuzită au frecvent simptome legate de această infecție. Pe măsura progresiei infecției, apar frecvent deficite neurologice focale, convulsii, rigiditate nucală și semne de PIC crescută. Cefaleea este cea mai frecventă acuză la momentul internării; inițial este localizată de partea infecției subdurale, însă în evoluție se agravează și se generalizează. Hemipareza contralaterală sau hemiplagia este cel mai frecvent deficit neurologic focal și poate să apară secundar efectelor directe ale EDS asupra cortexului sau ca o conseciință a infarctizării venoase. Crizele încep ca niște crize motorii focale, care apoi devin generalizate. Crizele pot fi cauzate de iritația directă a cortexului subiacent de edem sau ca rezultat al infarctizării venelor corticale (vezi mai sus). În caz de ESD netrată, efectul de masă și creșterea PIC conduc la deteriorarea progresivă a stării de conștiență, ducând în cele din urmă la comă.

DIAGNOSTIC

RMN **(fig. 31-6)** este superior CT în identificarea ESD și a oricărei alte infecții intracraniene asociate. Administrarea de gadoliniu îmbunătățește foarte mult acuratețea

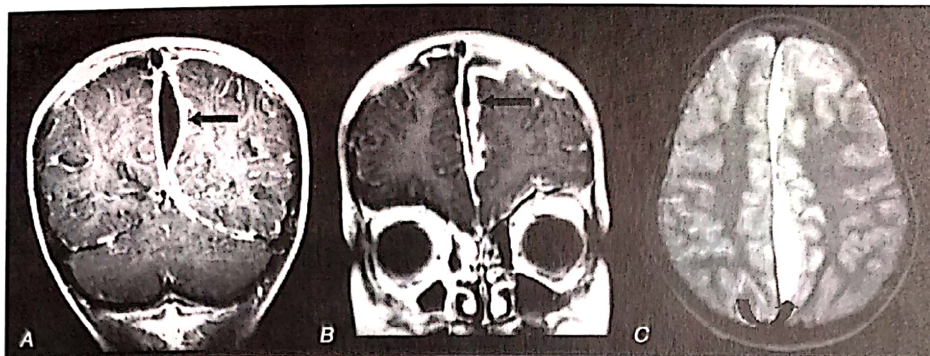


FIGURA 31-6
Empiem subdural. Se remarcă accentuarea pronunțată a durei mater și a leptomeningelor (***A***, ***B***, *săgeți drepte)* de la nivelul emisferei mediale stângi. Puroiul apare ca hiposemnal pe secvențele T1 (***A***, ***B***), dar marcat hiperintens pe secvențele în densitate de protoni (***C***, *săgeata curbată*). (*Prin amabilitatea dr. Joseph Lurito; cu permisiune).*

diagnosticului prin accentuarea conturului empiemului și permiterea diferențierii clare a acestuia de restul parenchimului cerebral. RMN cranian este foarte util și în diagnosticul sinuzitei, al altor infecții focale ale SNC, al infarctizării corticale venoase, al edemului cerebral și al cerebritei. CT poate să evidențieze leziuni hipodense cu formă semilunară deasupra uneia sau a ambelor emisfere cerebrale sau la nivelul fisurii interemisferice. Frecvent se remarcă un efect de masă (cu devierea liniei mediane, compresie ventriculară și ștergerea șanțurilor intergirale) disproporționat de mare în comparație cu masa ESD.

Examinarea LCR ar trebui evitată la pacienți cu ESD cunoscută sau suspicionată, deoarece nu oferă informații suplimentare și crește riscul de herniere cerebrală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al simptomelor de cefalee, febră, al semnelor neurologice de focar și al convulsiilor cu progresie rapidă către deteriorarea stării de conștiență se face cu hematoamele subdurale, meningita bacteriană, encefalita virală, abcesele cerebrale, tromboza sinusului sagital superior și encefalomielita acută diseminată. Prezența rigidității nucale este neobișnuită în cazul abceselor cerebrale sau al empiemului epidural și trebuie să conducă la suspiciune de ESD atunci când se asociază cu semne neurologice de focar și febră semnificative. Pacienții cu meningită bacteriană prezintă și ei rigiditate cervicală, dar nu și semne de focar severe, precum în cazul ESD.

TRATAMENT **Empiemul subdural**

ESD este o urgență medicală. Evacuarea neurochirurgicală de urgență a empiemului prin craniotomie, craniectomie sau drenare prin trepanație reprezintă terapia definitivă a acestei infecții. Terapia antimicrobiană empirică pentru ESD comunitară ar trebui să includă cefalosporine de generația a treia (de exemplu, cefotaxim sau ceftriaxonă), vancomicină și metronidazol (vezi tabelul 31-1 pentru doze). Pacienții cu ESD nosocomial pot avea infecții cu *Pseudomonas* spp. sau MRSA și ar trebui să primească carbapenem (de exemplu, meropenem) și vancomicină. Metronidazolul nu este necesar pentru terapia antianaerobică când este utilizat meropenemul. Antibioterapia parenterală ar trebui continuată pentru minimum 3-4 săptămâni după drenarea ESD. Pacienții care asociază osteomielită craniană pot să necesite tratament pentru o perioadă mai îndelungată. Diagnosticul specific al microorganismului etiologic se face prin frotiu Gram și culturi din fluidul obținut din empiem prin trepanație sau craniotomie, în funcție de care se va modifica tratamentul empiric inițial.

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde de nivelul de conștiență al pacientului la momentul prezentării la spital, de dimensiunea empiemului și de viteza cu care terapia este instituită. Sechelele neurologice pe termen lung, precum convulsiile și hemipareza, apar în până la 50% dintre cazuri.

ABCESELE EPIDURALE CRANIENE

Abcesele epidurale craniene sunt infecții supurative la nivelul spațiului virtual dintre craniu și dura mater (**fig. 31-7**).

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Abcesele epidurale craniene sunt mai rare ca abcesele cerebrale și ca ESD, totalizând < 2% din infecțiile supurative focale SNC. Un abces cranian epidural se dezvoltă fie secundar unei craniotomii, fie unei fracturi craniene deschise, fie consecutiv răspândirii unei infecții de la nivelul sinusurilor frontale, al urechii medii, al mastoidei sau al orbitei. Un abces epidural se poate dezvolta prin contiguitate de la o zonă de osteomielită, după o craniotomie care se complică cu infecția plăgii tegumentare sau a lamboului osos, sau prin infectarea directă a spațiului epidural. Infecția sinusului frontal, a urechii medii, a mastoidei sau a orbitei

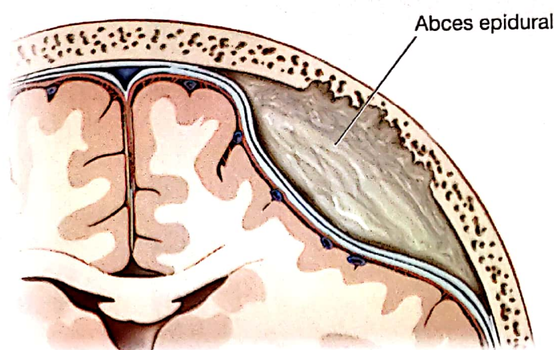


FIGURA 31-7
Abcesul cranian epidural este o colecție de puroi situată între dura mater și stratul intern al craniului.

poate să ajungă la nivelul spațiului epidural prin diseminarea retrogradă a infecției de la nivelul unei tromboflebite septice a venelor emisare care drenează acea zonă sau prin extensia directă a unei osteomielite. Spre deosebire de spațiul subdural, spațiul epidural este mai degrabă un spațiu virtual și nu un compartiment în adevăratul sens al cuvântului. În mod normal, dura este strâns aderentă tăbliei craniene interne, infecția disecând printre aceste două entități în timp ce se extinde. În consecință, abcesele epidurale sunt frecvent mai mici decât ESD. Spre deosebire de abcesele cerebrale, abcesele epidurale apar rareori prin diseminare hematogenă de la nivelul unui situs primar extracranian. Bacteriologia se aseamănă cu cea întâlnită în cazul ESD (vezi mai sus). În cazul abceselor epidurale asociate unei sinuzite frontale, infecțiilor urechii medii sau mastoiditei, agenții etiologici sunt frecvent streptococi sau anaerobi. Stafilococii sau organismele gram-negative reprezintă cauza principală a abceselor epidurale care complică o craniotomie sau o fractură craniană deschisă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții prezintă febră (60%), cefalee (40%), rigiditatea nucală (35%), convulsii (10%) și deficite neurologice (5%). Simptomele pot să apară insidios, întrucât empiemul crește lent în dimensiuni datorită restricțiilor de ordin anatomic, între dura mater și tăblia craniană internă. La 40% dintre pacienți pot fi întâlnite edemul periorbital și tumoarea pufoasă Pott (osteomielita osului frontal subiacent). La pacienții cu proceduri neurochirurgicale recente, infecția plăgii este prezentă mereu, însă alte simptome precum alterarea statutului mintal (45%), febra (35%) și cefaleea (20%) pot fi discrete. Diagnosticul ar trebui luat în considerare atunci când febra și cefaleea sunt precedate de traumatisme cerebrale recente sau apar în caz de sinuzită frontală, mastoidită sau otită medie.

DIAGNOSTIC

RMN cranian cu gadoliniu este procedura de elecție pentru evidențierea abceselor craniene epidurale. Sensibilitatea CT este limitată de prezența artefactelor de semnal produse de tăblia craniană internă. Aspectul CT al empiemului epidural este de hipodensitate lenticulară sau semilunară extraaxială. Pe RMN, empiemul epidural apare ca o colecție de fluid de formă lenticulară sau semilunară, cu hipersemnal în comparație cu LCR pe secvențele T2. Pe secvențele T1, colecția de fluid poate avea izosemnal sau hiposemnal în comparație cu creierul. După administrarea de gadoliniu, dura mater prezintă gadofilie liniară pe secvențele T1. Spre deosebire de empiemul subdural, sunt rare semnele de efect de masă sau asocierea altor anormalități la nivelul parenchimului cerebral.

TRATAMENT **Abcesul epidural**

Este indicat drenajul neurochirurgical imediat. Terapia antibiotică empirică, în așteptarea rezultatelor frotiului Gram și ale culturii din materialul purulent obținut la operație, ar trebui să includă o combinație de o cefalosporină de generația a treia, vancomicină și metronidazol (tabelul 31-1). Ceftriaxon sau cefotaxim trebuie înlocuite cu ceftazidim sau meropenem în cazul pacienților neurochirurgicali. Metronidazolul nu este necesar pentru acoperirea anaerobilor la pacienții care sunt tratați cu meropenem. Când patogenul a fost identificat, terapia antimicrobiană poate fi modificată. Antibioticele ar trebui continuate 3-6 săptămâni după drenajul chirurgical. Pacienții care asociază osteomielită pot să necesite tratament adițional.

PROGNOSTIC

Rata de mortalitate este < 5% în raportările recente, recuperarea completă fiind regula în cazul celor mai mulți supraviețuitori.

TROMBOFLEBITA SUPURATIVĂ

DEFINIȚIE

Tromboflebita supurativă intracraniană este o tromboză septică a venelor și a sinusurilor corticale. Aceasta se poate produce ca o complicație a meningitei bacteriene, a ESD, a unui abces epidural, a infecției pielii feței, a sinusurilor paranazale, a urechii medii sau a mastoidei.

ANATOMIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Venele cerebrale și sinusurile venoase nu prezintă valve; astfel, sângele de la nivelul acestora poate să curgă în orice direcție. Sinusul sagital superior este cel mai mare dintre sinusurile venoase (fig. 31-8). El primește sânge de la venele cerebrale frontale, parietale și occipitale superioare și de la venele diploice, care comunică cu venele meningeale. Meningita bacteriană este o afecțiune predispozantă frecventă a trombozei septice de sinus sagital superior. Venele diploice, care drenează în sinusul sagital superior, oferă o cale de acces pentru diseminarea infecției de la meninge, mai ales în cazul în care este prezent exsudat purulent în apropierea trombozei de sinus sagital superior. Infecția se poate răspândi spre sinusul sagital superior de

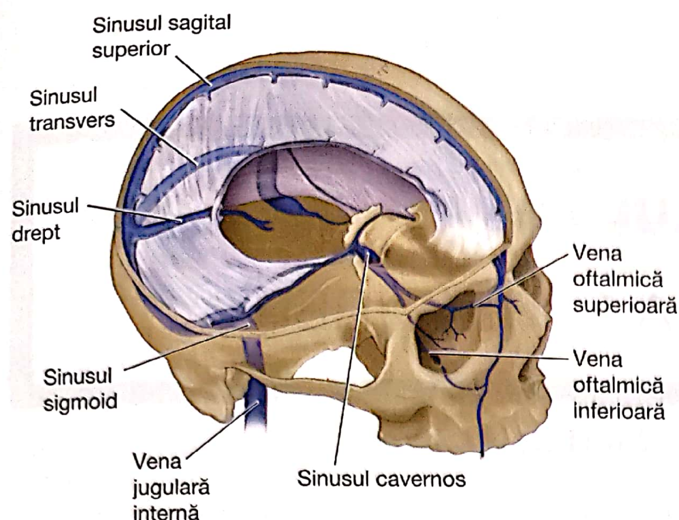


FIGURA 31-8
Anatomia sinusurilor venoase cerebrale.

la un ESD sau de la un abces epidural. Deshidratarea provocată de vărsături, stările de hipercoagulabilitate, anomaliile imunologice, inclusiv prezența anticorpilor circulanți antifosfolipidici, contribuie la apariția trombozei sinusurilor venoase cerebrale. Tromboza se poate extinde de la un sinus la celălalt și la autopsie se pot depista frecvent trombi cu vârste histologice diferite în mai multe sinusuri. Tromboza sinusului sagital superior se asociază frecvent cu tromboza venelor corticale superioare sau cu hemoragii parenchimatoase de mici dimensiuni.

Sinusul sagital superior drenează la nivelul sinusurilor transverse (fig. 31-8). În sinusurile transverse drenează și venele mici de la nivelul urechii medii și al mastoidei. Sinusul transvers devine sinusul sigmoid înainte de a drena în vena jugulară internă. Tromboza septică de sinus transvers sau sigmoid poate complica o otită medie acută sau cronică sau o mastoidită. Infecția se răspândește de la nivelul celulelor mastoidiene spre sinusul transvers prin intermediul venelor emisare sau prin invazie directă. Sinusurile cavernoase se află inferior de sinusul sagital superior la nivelul bazei craniului. Ele drenează sângele din venele faciale prin intermediul venelor oftalmice superioare și inferioare, acestea reprezentând calea de acces a bacteriilor de la nivel facial spre sinusurile cavernoase. Bacteriile din sinusurile sfenoide și etmoide se pot răspândi spre sinusurile cavernoase pe calea venelor emisare mici. Sinusurile sfenoide și etmoide reprezintă cel mai frecvent situs de infecție primară care conduce la tromboză septică a sinusului cavernos.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tromboza septică a sinusului sagital superior se prezintă cu cefalee, febră, greață și vărsături, convulsii focale sau generalizate. Poate să apară evoluția rapidă spre stupor și comă. Hipotonia membrelor inferioare cu semn Babinski prezent bilateral sau hemipareză sunt, de asemenea, frecvente. Când tromboza sinusului sagital superior apare drept complicație a meningitei bacteriene, pot să apară rigiditatea nucală sau semne Kerning și Brudzinski pozitive.

Nervul oculomotor, trohlear, abducens și ramurile oftalmice și maxilare ale nervului trigemen, cât și artera carotidă internă trec prin sinusul cavernos. Simptomele *trombozei septice de sinus cavernos* sunt febră, cefalee, durere frontală și retroorbitală și diplopie. Semnele clasice sunt: ptoză, proptoză, chemozis și dismotilitate extraoculară din cauza deficitului nervilor III, IV și VI; se pot detecta și hiperestezie în teritoriul ramurilor oftalmice și maxilare ale nervului cranian V și o scădere a reflexului corneean. Se pot observa vene retiniene dilatate și tortuoase și papiledem.

Cefaleea și otalgia sunt cele mai frecvente simptome ale *trombozei de sinus transvers*. Tromboza de sinus transvers se poate prezenta cu otită medie, pareze de nerv VI, durere facială și retroorbitală (*sindrom Gradeningo)*. Tromboza sinusurilor sigmoide și a venei jugulare interne pot să se manifeste cu durere cervicală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul trombozei venoase septice este sugerat de absența fluxului la nivelul sinusului venos pe RMN și confirmat prin venografie prin rezonanță magnetică, angiografie CT și timpul venos al angiografiei cerebrale. Diagnosticul de tromboflebită a venelor intracerebrale și meningeale este sugerat de prezența hemoragiei intracerebrale, dar necesită angiografie cerebrală pentru diagnosticul definitiv.

TRATAMENT Tromboflebita supurativă

Tromboza septică a sinusurilor venoase se tratează cu antibioterapie, hidratare și înlăturarea țesutului infectat și a trombusului, în caz de tromboză a sinusului lateral sau cavernos. Alegerea tratamentului antibiotic se face în funcție de bacteria responsabilă pentru afecțiunile predispozante sau asociate. Nu există o durată fixă a tratamentului; antibioticele ar trebui continuate șase săptămâni sau până există dovezi radiologice de rezoluție a trombozei. Se recomandă tratament anticoagulant cu heparină IV cu doză ajustată în tromboza aseptică de sinus venos, în tromboza septică de sinus venos care complică meningită bacteriană la pacienții care prezintă deteriorare neurologică în ciuda terapiei antimicrobiene și a fluidelor administrate IV. Prezența hemoragiilor intracerebrale de mici dimensiuni din cauza tromboflebitei septice nu reprezintă contraindicații absolute pentru terapia cu heparină. S-au raportat cazuri de tratament eficient al trombozei aseptice de sinus venos cu trombectomie chirurgicală, administrarea de urokinază pe cateter sau cu o combinație de heparină IV și activator recombinant al plasminogenului tisular(rtPA) injectat intratrombotic, dar nu există suficiente date pentru a recomanda aceste terapii în tromboza septică de sinus venos.

CAPITOLUL 32

MENINGITA CRONICĂ ȘI RECURENTĂ

Walter J. Koroshetz ■ Morton N. Swartz

Inflamația cronică a meningelor (pia mater, arahnoida și dura mater) poate să producă deficite neurologice profunde și poate fi chiar fatală dacă nu este tratată în mod eficient. Cel mai frecvent, acest diagnostic se stabilește în contextul unui sindrom neurologic caracteristic care persistă mai mult de patru săptămâni și se asociază cu un răspuns inflamator persistent la nivelul lichidului cefalorahidian (LCR) (> 5 leucocite/μL). Cauzele sunt variate, iar tratamentul adecvat depinde de identificarea etiologiei. Există cinci categorii principale de afecțiuni responsabile de meningita cronică: (1) infecția meningeală, (2) malignitatea, (3) afecțiunile inflamatoare neinfecțioase, (4) meningita chimică, (5) infecțiile parameningeale.

FIZIOPATOLOGIE CLINICĂ

Manifestările neurologice de meningită cronică (**tabelul 32-1**) sunt determinate de localizarea anatomică a inflamației și de consecințele acesteia. Semnele cardinale constau în cefalee persistentă cu sau fără rigiditate nucală, hidrocefalie, neuropatii craniene, radiculopatii și modificări cognitive sau de personalitate. Aceste semne pot să apară izolate sau împreună. Când apar împreună, înseamnă că procesul inflamator s-a extins pe calea LCR. În unele cazuri, prezența unei afecțiuni sistemice subiacente sugerează o anumită etiologie. Diagnosticul de meningită cronică se stabilește pe baza examenului LCR, care ar trebui obținut de către medic în urma interpretării corecte a semnelor clinice. LCR este produs de plexul coroid al ventriculelor cerebrale și este eliberat prin mici foramene către spațiul subarahnoidian care înconjoară creierul și măduva spinării, circulă în jurul bazei creierului și la nivelul emisferelor cerebrale; este resorbit de vilii arahnoidieni care se proiectează la nivelul sinusului sagital superior. Fluxul LCR oferă o cale de diseminare rapidă a infecției sau a unor procese infiltrative spre creier, măduvă și rădăcinile nervilor cranieni și spinali. Extensia de la nivelul spațiului subarahnoidian în parenchimul cerebral se face pe calea prelungirilor arahnoidei care înconjoară vasele de sânge ce penetrează țesutul cerebral (spațiul Virchow-Robin).

Meningita intracraniană

Fibrele nociceptive ale meningelor sunt stimulate de procesul inflamator, ducând la cefalee, durere la nivelul gâtului sau la nivelul spatelui. Obstrucția fluxului LCR la nivelul foraminelor sau a vilozităților arahnoidiene poate să producă hidrocefalie, cu simptome de presiune intracraniană crescută (PIC), precum cefalee, vărsături, apatie, somnolență, tulburări de mers, edem papilar, pierderea vederii, incapacitatea de a privi pe direcție superioară sau pareza nervului cranian VI. Tulburările cognitive și de comportament apărute în cadrul unei meningite cronice sunt produse și de leziunile vasculare, care pot fi și ele cauză de convulsii, AVC sau mielopatie. Depozitele inflamatoare depuse via circulația

TABELUL 32-1

SIMPTOME ȘI SEMNE DE MENINGITĂ CRONICĂ

SIMPTOM	SEMN
Cefalee cronică	+/– Edem papilar
Cervicalgie sau lombalgie	Semn Brudzinski sau Kernig de iritație meningeală
Tulburări de personalitate	Alterarea statusului mintal – somnolență, deficit de atenție, dezorientare, pierderi de memorie, reapariția reflexelor primitive ca urmare a afectării lobului frontal (reflexe de apucare, supt, reflexul orbicularului buzei), perseverență
Hipotonie facială	Pareză periferică de NC VII
Diplopie	Pareză de NC III, IV, VI
Amauroză	Edem papilar, atrofie optică
Hipoacuzie	Pareză de NC VIII
Slăbiciunea membrului superior sau a membrului inferior	Mielopatie sau radiculopatie
Slăbiciune la nivelul membrului superior sau inferior	Mielopatie sau radiculopatie
Disfuncție sfincteriană	Mielopatie sau radiculopatie Disfuncție de lob frontal (hidrocefalie)
Neîndemânare	Ataxie

Abrevieri: NC, nervi cranieni

LCR sunt adesea proeminente în jurul trunchiului cerebral și al nervilor cranieni și de-a lungul suprafeței interne a lobilor frontal și temporal. Astfel de cazuri, clasificate ca *meningită bazală*, adesea se prezintă sub forma multiplelor neuropatii la nivelul nervilor cranieni cu pierderea vederii (NC II), slăbiciune la nivelul feței (NC VII), surditate (NC VIII), diplopie (NC III, IV și VI), anomalii motorii sau senzitive la nivelul orofaringelui (NC IX, X și XII), miros de intensitate scăzută (NC I) sau sensibilitate facială redusă și slăbiciune a mușchilor maseteri (NC V).

Meningita spinală

Rădăcinile motorii și senzitive ale nervilor cranieni pot fi afectate în zona în care traversează spațiul subarahnoidian și pătrund în meninge. Astfel de pacienți prezintă radiculopatii multiple asociate cu combinații de durere radiculară, pierderea sensibilității, hipotonie și disfuncție sfincteriană. Inflamația meningeală poate să se extindă în jurul măduvei, ducând la mielopatie. Afectarea lentă progresivă a mai multor nervi cranieni și/sau a mai multor rădăcini de nervi spinali este foarte sugestivă pentru meningita cronică. Studiile eletrofiziologice (electromiografia, evaluarea conducerii nervoase și a răspunsurilor evocate) pot fi utile în detectarea afectării nervilor cranieni sau spinali.

Manifestări sistemice

La unii pacienți, prezența unor boli sistemice poate să elucideze etiologia meningitei cronice. O anamneză detaliată și efectuarea unui examen clinic atent sunt esențiale înainte de a recomanda anumite investigații paraclinice, întrucât acestea pot fi invazive (prezentând un risc asociat) și costisitoare (atât financiar, cât și din punctul de vedere al timpului necesar realizării acestora și obținerii rezultatelor). Este necesară obținerea unui istoric complet care să includă călătorii, activitatea sexuală și expunerea la agenți infecțioși. Cauzele infecțioase se asociază frecvent cu febră, stare de rău general, anorexie și semne localizate sau sistemice de infecție în afara sistemului nervos; este esențial de depistat infecțiile la indivizii imunodeprimați, mai ales la pacienții cu SIDA, la care meningita cronică poate să se prezinte fără cefalee sau febră. Cauzele inflamatoare neinfecțioase produc frecvent manifestări sistemice, meningita putând fi prima dintre acesta. Meningita carcinomatoasă poate să apară în prezența sau în absența semnelor clinice ale neoplasmului primar.

ABORDAREA PACIENTULUI Meningita cronică

Cefaleea cronică, hidrocefalia, neuropatia nervilor cranieni, radiculopatia și/sau declinul cognitiv ar trebui să conducă la luarea în considerare a unei puncții lombare (PL) pentru a evidenția inflamația meningeală. Ocazional, diagnosticul poate fi stabilit de examenele imagistice (CT sau RMN), care detectează hipersemnal la nivel meningeal, prin concentrarea substanței de contrast în această arie; aceasta este mereu patologică, cu excepția concentrării substanței de contrast la nivel dural, care poate să apară după PL, proceduri neurochirurgicale sau scurgere spontană de LCR. Odată ce PL a confirmat diagnosticul de meningită cronică, pasul următor este identificarea cauzei acesteia (tabelele 32-2 și 32-3) prin (1) analize suplimentare ale LCR, (2) diagnosticul afecțiunilor subiacente sistemice infecțioase sau inflamatoare neinfecțioase sau (3) examenul histopatologic al fragmentelor de biopsie meningeală.

Există două forme clinice de meningită cronică. Prima formă este caracterizată de simptome cronice și persistente, în timp ce a doua formă constă în episoade simptomatice discrete, recurente. În cea de-a doua categorie, între episoade, toate semnele și simptomele clinice, cât și modificările paraclinice ale LCR sugestive pentru inflamație meningeală dispar complet între episoade, fără tratament. La acești pacienți, etiologiile probabile includ infecția cu virusul herpes simplex (HSV) tip 2, meningita chimică cauzată de pătrunderea în LCR a conținutului unor tumori, de exemplu tumori epidermoide, craniofaringioame sau colesteatoame, afecțiuni inflamatoare primare, precum sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sindromul Behçet, lupusul eritematos sistemic; hipersensibilitate la o substanță medicamentoasă administrată în mod repetat.

Istoricul epidemiologic este deosebit de important și în funcție de acesta se aleg procedurile de examinare paraclinică. Elemente relevante sunt istoricul de tuberculoză (TBC) sau expunerea la un caz probabil de TBC; călătorii în zone endemice pentru infecții fungice (valea San Joaquin din California și statele din sud-vest, endemice pentru coccidioidomicoză; statele din vestul mijlociu, endemice pentru histoplasmoză; statele din sud-est, endemice pentru blastomicoză); călătorii în regiuni mediteraneene sau ingestia produselor lactate importate nepasteurizate (*Brucella*); petrecerea unui timp mai îndelungat în zone împădurite, endemice pentru boala Lyme; expunerea la boli cu transmitere sexuală (sifilis); expunerea unui pacient imunocompromis la porumbei și excrementele acestora (*Cryptococcus*); grădinăritul (*Sporothrix schenkii*); ingestia de carne insuficient preparată termic sau contactul cu pisici domestice (*Toxoplasma gondii*); rezidența în Thailanda sau Japonia (*Gnathostoma spinigerum*), America Latină (*Paracoccidioides brasiliensis*) sau Pacificul de Sud (*Angiostrongylus cantonensis*); rezidența în medii rurale cu expunerea la ratoni (*Baylisascaris procyonis*) sau rezidența în America Latină, Filipine sau Asia de Sud-Est, cu meningită eozinofilică (*Taenia solium*).

Semnele focale cerebrale la un pacient cu meningită cronică sugerează prezența unui abces cerebral sau a altei infecției parameningeale; identificarea unei surse potențiale de infecție (drenaj cronic otic, sinuzită, șunturi cardiace sau pulmonare dreapta-stânga, infecție pleuropulmonară cronică) susțin acest diagnostic. În unele cazuri, diagnosticul poate fi stabilit prin recunoașterea și biopsierea unor leziuni tegumentare neobișnuite (sindrom Behçet, criptococoză, blastomicoză, LES, boală Lyme, utilizarea de droguri IV, sporotricoză, tripanosomiază) sau a unor adenopatii (limfom, tuberculoză, sarcoidoză, infecție cu HIV, sifilis secundar, boala Whipple).

TABELUL 32-2

CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE

AGENT CAUZAL	CARACTERE LCR	TESTE DIAGNOSTICE UTILE	FACTORI DE RISC ȘI MANIFESTĂRI SISTEMICE
Cauze bacteriene comune			
Meningită supurativă parțial tratată	Mononucleare sau mono- și polimorfonucleare	Cultură din LCR și frotiu Gram	Istoric compatibil cu meningită acută bacteriană tratată incomplet
Infecție parameningeală	Mononucleare sau celule mono- și polimorfonucleare	CT sau RMN cu substanță de contrast pentru detectarea infecției parenchimatoase, subdurale, epidurale sau sinusale	Otită medie, infecție pleuropulmonară, șunt cardiopulmonar dreapta-stânga pentru abcesele cerebrale; semne neurologice de focar, sensibilitate dureroasă cervicală, la nivelul spatelui, al urechii sau al sinusurilor
Mycobacterium tuberculosis	Mononucleare cu excepția polimorfonuclearelor în cadrul infecției precoce (frecvent < 500 leucocite/μL), hipoglicorahie, hiperproteinorahie	Testarea cutanată la tuberculină (IDR la PPD) poate fi negativă, culturi pentru BAAR (din spută, urină, aspirat gastric dacă este indicat); detectarea bacilului tuberculos; identificarea BAAR pe prelevate din LCR sau pelicula proteică; PCR	Istoric de expunere, TBC în antecedente, SIDA sau imunosupresie, copiii mici, febră, meningism, transpirații nocturne, TBC miliară pe radiografie sau biopsie hepatică, accident vascular cerebral secundar arteritei
Boala Lyme (sindromul Bannwarth) *(Borrelia burgdorferi)*	Mononucleare, hiperproteinorahie	Titrul de anticorpi anti-Lyme din ser, confirmat prin tehnica Western-Blot (titrul poate fi fals crescut la pacienții cu sifilis)	Istoric de mușcătură de căpușă sau probabilitate crescută de expunere din cauza mediului; eritemul cronic migrator; artrită, radiculopatii, paralizia facială periferică Bell, manifestări de tipul meningoencefalitei și sclerozei multiple
Sifilis (secundar sau terțiar) *(Treponema pallidum)*	Mononucleare, hiperproteinorahie	VDRL din LCR și din ser (sau RPR); FTA sau MHA-TP; VDRL seric poate fi negativ în sifilisul terțiar	Istoric de expunere; indivizii seropozitivi pentru HIV sunt la risc crescut de infecții agresive; „demență"; infarct cerebral secundar endarteritei
Cauze bacteriene neobișnuite			
Actinomyces	Polimorfonucleare	Cultură anaerobă	Abces parameningeal sau infecție de tract sinusal (orală, dentară); pneumonită
Nocardia	Polimorfonucleare, ocazional mononucleare, frecvent hipoglicorahie	Slab acid-alcoolo rezistent, izolarea pe culturi poate dura săptămâni	Poate fi prezent un abces cerebral asociat
Brucella	Mononucleare (rar polimorfonucleare), hiperproteinorahie, frecvent hipoglicorahie	Detectarea de anticorpi din LCR și din ser	Consum de produse lactate nepasteurizate, expunere la capre, oi, vaci; febră, artralgii, mialgii, osteomielită vertebrală
Boala Whipple *(Tropheryma whipplei)*	Mononucleare	Biopsia intestinului subțire sau a ganglionilor limfatici; PCR din LCR pentru *T. whipplei;* biopsii meningeale și cerebrale (cu colorația PAS și examinare ME)	Diaree, pierdere în greutate, artralgii, febră; demență, ataxie, pareză, oftalmoplegie, mioclonii oculomasticatorii
Cauze bacteriene rare			
Leptospiroza (dacă este netratată, poate să dureze uneori 3-4 săptămâni)			
Cauze fungice			
Cryptococcus neoformans	Mononucleare; cu număr normal de elemente la unii pacienți cu SIDA	Colorație cu tuș de India și frotiu umed pentru LCR (înmugurire); culturi din sânge și urină; detectarea antigenului în LCR	SIDA sau imunodepresie de altă cauză; expunere la excremente de porumbei; afectarea pielii sau a altor organe consecutiv infecției diseminate
Coccidioides immitis	Mononucleare (uneori 10-20% eozinofile); frecvent hipoglicorahie	Detectarea anticorpilor în LCR și ser	Istoric de expunere – sud-vestul SUA; virulență crescută la persoanele de culoare
Candida spp.	Polimorfonucleare sau mononucleare	Colorații pentru fungi și culturi LCR	Abuz de droguri IV; postchirurgical; terapie IV de lungă durată; candidoză diseminată

(continuare)

TABELUL 32-2

CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (*CONTINUARE*)

AGENT CAUZAL	CARACTERE LCR	TESTE DIAGNOSTICE UTILE	FACTORI DE RISC ȘI MANIFESTĂRI SISTEMICE
Cauze fungice (*continuare*)			
Histoplasma capsulatum	Mononucleare, glicorahie scăzută	Colorații pentru fungi și cultură cu volume mari LCR; detectarea antigenelor din LCR, ser, urină; anticorpi din ser, LCR	Istoric de expunere – Ohio și zona centrală a văii râului Mississippi; SIDA; leziuni mucoase
Blastomyces dermatitidis	Mononucleare	Colorații pentru fungi și cultură LCR; biopsie și cultură fungică a pielii, leziuni pulmonare; detectarea anticorpilor serici	Vestul mijlociu și de sud-est din SUA; de obicei, infecție sistemică; abcese, drenaj sinusal, ulcere
Aspergillus spp.	Mononucleare sau polimorfonucleare	Cultură din LCR	Sinuzită, granulocitopenie sau imunosupresie
Sporothrix schenckii	Mononucleare	Detectarea anticorpilor în LCR și ser, cultură LCR	Inoculare consecutivă unui traumatism; utilizare de droguri IV; leziune tegumentară ulcerată
Cauze fungice rare			
Xylohypha (numită în trecut *Cladosporium) trichoides* și alți fungi cu perete închis la culoare (dematiaceous) precum *Curvularia, Drechslera; Mucor* și, după aspirare de apă, *Pseudallescheria boydii*			
Cauze protozoice			
Toxoplasma gondii	Mononucleare	Biopsie sau răspuns la terapia empirică în contextul clinic potrivit (inclusiv prezența anticorpilor serici)	De obicei, cu abcese intracerebrale; frecvent la indivizii HIV seropozitivi;
Trypanosomiasis (Trypanosoma gambiense, T. rhodesiense)	Mononucleare, hiperproteinorahie	Nivel ridicat de IgM în LCR; identificarea tripanozomelor în LCR și pe frotiul din sânge	Endemic în Africa; șancru, limfadenopatii; tulburări de somn accentuate
Cauze protozoice rare			
Acanthamoeba spp. produce encefalită granulomatoasă amoebiană și meningoencefalită la indivizii imunocompromiși sau debilitați; *Balamuthia mandrillaris* produce meningoencefalită cronică la imunocompetenți			
Cauze helmintice			
Cisticercoza (infecția cu chisturi de *Taenia solium)*	Mononucleare, posibilă eozinofilie, posibilă hipoglicorahie	Test de hemaglutinare indirectă din LCR; reacția immunoblotting și ELISA din ser	Frecvent cu multiple chisturi la nivelul meningelor de la baza craniului și hidrocefalie; chisturi cerebrale, calcificări musculare
Gnathostoma spinigerum	Eozinofile, mononucleare	Eozinofilie periferică	Istoric de consum de pește crud; frecvent în Thailanda și Japonia; hemoragii subarahnoidiene; radiculopatii dureroase
Angiostrongylus cantonensis	Eozinofile, mononucleare	Detectarea viermilor la nivelul LCR	Istoric de consum de crustacee crude; frecvent în regiunile tropicale din zona Pacificului; frecvent benign
Baylisascaris procyonis (ascarid al ratonului)	Eozinofile, mononucleare		Infecție după ingestia accidentală de ouă ale *B. procyoni* din excrementele ratonilor; meningoencefalită fatală
Cauze helmintice rare			
Trichinella spiralis (trichineloză); *Fasciola hepatica* (viermele de gălbează); chisturi de *Echinococcus*; *Schistosoma* spp. Primul poate să producă pleiocitoză limfocitară, în timp ce ultimele două pot produce răspuns inflamator eozinofilic în LCR, în asociere cu chisturi cerebrale (*Echinococcus*) sau leziuni granulomatoase la nivelul creierului sau al măduvei spinării.			
Virusul urlian	Mononucleare	Anticorpi serici	Fără vaccinare sau istoric de boală; poate produce meningoencefalită; poate persista 3-4 săptămâni
Virusul coriomeningitei limfocitare	Mononucleare	Anticorpi serici	Contact cu rozătoare sau excrementele acestora; poate persista 3-4 săptămâni

(*continuare*)

TABELUL 32-2

CAUZE INFECȚIOASE ALE MENINGITEI CRONICE (*CONTINUARE*)

AGENT CAUZAL	CARACTERE LCR	TESTE DIAGNOSTICE UTILE	FACTORI DE RISC ȘI MANIFESTĂRI SISTEMICE
Cauze virale (*continuare*)			
Echovirus	Mononucleare, posibilă hipoglicorahie	Izolarea virusului din LCR	Hipogamaglobulinemie congenitală, istoric de meningită recurentă
HIV (sindrom retroviral acut)	Mononucleare	Antigenul p24 din ser și LCR, viremie HIV înaltă	Factori de risc pentru HIV; rash, febră, limfoadenopatii; limfopenie periferică; sindromul poate persista suficient pentru a fi considerat „meningită cronică" sau meningita cronică poate să apară în stadiile tardive (SIDA)
Virusul herpes simplex (HSV)	Mononucleare	PCR pentru HSV, CMV ADN; anticorpii anti-HSV, anti-EBV din LCR	Meningită recurentă cauzată de HSV-2 (rareori HSV-1) asociat frecvent cu recurențe genitale; EBV se asociază cu mieloradiculopatii; CMV cu poliradiculopatii

Abrevieri: BAAR, bacili acido-alcoolo-rezistenți; CMV, citomegalovirus; LCR, lichid cefalorahidian; CT, tomografie computerizată; EBV, virus Epstein-Barr; ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*; FTA, *fluorescent treponemal antibody absorbtion test*; HSV, virusul herpes simplex; ME, microscopie electronică; MHA-TP, test de microhemaglutinare – *T. pallidum*; RMN, rezonanță magnetică nucleară; PAS, reacția acid periodic Schiff; PCR, reacția de polimerizare în lanț; RPR, *rapid plasma reagin test*; TBC, tuberculoză; VDRL, testul *Venereal Disease Research Laboratory*.

Un examen oftalmologic atent poate să deceleze uveită [sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoză sau limfom al sistemului nervos central (SNC)], keratoconjunctivita sicca (sindrom Sjögren) sau iridociclită (sindrom Behçet) și trebuie, de asemenea, să evalueze acuitatea vizuală, care poate fi scăzută secundar edemului papilar.

Leziunile aftoase orale, ulcerele genitale sau hipopionul sugerează sindromul Behçet. Hepatosplenomegalia poate să sugereze limfom, sarcoidoză, tuberculoză sau bruceloză. Leziunile herpetice la nivelul regiunii genitale sau al coapselor sugerează infecția cu HSV-2. Carcinomatoza meningeală poate fi sugerată de prezența unui nodul mamar, a unei leziune tegumentare pigmentare cu caractere modificate, a durerii osoase în punct fix sau a unei mase abdominale.

IMAGISTICA Odată ce simtomatologia a fost încadrată în sindromul clinic de meningită cronică, următorul pas este analiza adecvată a LCR. Dacă se suspicionează prezența PIC crescută, se recomandă neuroimagistică înainte de PL. Dacă PIC este crescută din cauza prezenței unei leziuni cu efect de masă, a edemului cerebral sau a unui blocaj al scurgerii LCR (hidrocefalie obstructivă), PL prezintă risc de herniere cerebrală. Hidrocefalia obstructivă impune de cele mai multe ori drenajul ventricular direct al LCR. La pacienții fără obstrucții ale fluxului LCR, creșterea PIC poate apărea din cauza deficitului de resorbție a LCR la nivelul vilozităților arahnoidiene; la astfel de pacienți, PL se poate practica în siguranță, dar drenajul continuu sau repetitiv al LCR poate fi necesar pentru a preveni deteriorarea bruscă a stării clinice sau chiar moartea secundară PIC. La unii pacienți, mai ales la cei cu meningită criptococică, creșteri cu efect letal ale PIC pot să apară chiar în absența dilatației ventriculare semnificative.

Studiile RMN și CT cu contrast ale creierului și măduvei spinării pot să arate hipersemnal la nivelul meningelui, infecții parameningeale (inclusiv abcese cerebrale), compresia măduvei spinării (malignitate sau inflamație și infecție) sau depozite nodulare pe suprafața meningelor sau a rădăcinilor nervoase (malignitate sau sarcoidoză) (**fig. 32-1**). Studiile de imagistică sunt utile și în localizarea zonelor de meninge afectate înainte să se preleveze biopsia de la acest nivel.

Angiografia cerebrală poate fi indicată la pacienții cu meningită cronică și AVC pentru depistarea arteritei cerebrale (angeită granulomatoasă, arterite inflamatoare de altă origine sau infecțioasă).

ANALIZA LCR Presiunea LCR trebuie măsurată, iar probele de LCR trebuie trimise pentru culturi bacteriane, fungice și pe medii speciale pentru tuberculoză, testare VDRL, numărătoarea elementelor și formulă leucocitară, frotiu Gram, evaluarea glico- și a proteinorahiei. Mai trebuie realizate examen microscopic pe frotiu din preparat proaspăt cu colorație cu tuș de India și culturi; culturi pentru microorganisme cu creștere lentă (anumite bacterii, fungi); teste pentru antigene criptococice; detectarea benzilor de imunoglobuline oligoclonale și examene citologie. Pot fi indicate și alte teste specifice ale LCR (tabelele 32-2 și 32-3) sau analize din sângele periferic și culturi, în funcție de anamneză, de examenul fizic și de rezultatele preliminare ale analizei LCR (de exemplu, meningită eozinofilică, cu celule mononucleare sau polimorfonucleare). Testele serologice sau identificarea de secvențe ADN specifice pentru patogenul suspectat în LCR prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) facilitează un diagnostic rapid.

În majoritatea cazurilor de meningită cronică (nu recurentă), în LCR predomină celulele mononucleare. Când persistă predominanța neutrofilelor după trei săptămâni de boală, trebuie luate în considerare etiologii precum *Nocardia asteroides, Actinomyces israelii, Brucella, Mycobacterium tuberculosis* (5-10% doar din cazurile precoce),

TABELUL 32-3
CAUZELE NEINFECȚIOASE DE MENINGITĂ CRONICĂ

AGENT CAUZAL	CARACTERE LCR	TESTE DIAGNOSTICE UTILE	FACTORI DE RISC ȘI MANIFESTĂRI SISTEMICE
Malignitate	Mononucleare, hiperproteinorahie, hipoglicorahie	Examinări citologice repetate ale unor volume mari de LCR; examen LCR la microscop cu lumină polarizată; markeri clonali ai limfocitelor, depozite pe meninge sau pe rădăcinile nervoase, depistate pe mielogramă sau RMN cu substanță de contrast; biopsie meningeală	Cancer metastatic al sânului, al plămânului, al stomacului sau al pancreasului; melanom, limfom, leucemie; gliomatoză meningeală; sarcom meningeal; disgerminom cerebral; melanom meningeal sau limfom cu celule B
Compuși chimici (pot produce meningită recurentă)	Mononucleare sau PMN, hipoglicorahie, hiperproteinorahie; xantocromie din cauza hemoragiei subarahnoide din săptămâna anterioară acuzelor de „meningită“	CT sau RMN cu substanță de contrast Angiogramă cerebrală pentru decelarea anevrismelor	Istoric recent de injecții subarahnoidiene, istoric de cefalee brusc instalată, rezecție recentă a unui neurinom de acustic sau a unui craniofaringiom, tumoră epidermoidă medulară sau spinală, uneori, cu chist dermoid sinusal, apoplexie pituitară
Inflamație primară			
Sarcoidoză SNC	Mononucleare, hiperproteinorahie, frecvent hipoglicorahie	Nivel seric și LCR al enzimei de conversie a angiotensinei, biopsierea țesuturilor extranevraxiale afectate sau biopsie din leziunile cerebrale/meningeale	Paralizie de NC, mai ales VII; disfuncție hipotalamică, mai ales diabet insipid; radiografie toracică anormală; miopatie sau neuropatie periferică
Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (meningită recurentă)	Mononucleare		Meningoencefalită recurentă cu uveită, dezlipire de retină, alopecie, deschiderea la culoare a genelor și a sprâncenelor, disacuzie, cataractă, glaucom
Angeita granulomatoasă izolată a sistemului nervos	Mononucleare, hiperproteinorahie	Angiografie sau biopsie meningeală	Demență subacută, infarcte cerebrale multiple, zona zoster a nervului oftalmic recent apărută
Lupus sistemic eritematos	Mononucleare sau PMN	Anticorpi anti-ADN și antinucleari	Encefalopatie, convulsii, AVC, mielopatie transversă, rash, artrită
Sindromul Behçet (meningită recurentă)	Mononucleare sau PMN, hiperproteinorahie		Ulcere aftoase orale sau genitale, iridociclită, hemoragii retiniene, leziuni la locul puncției/biopsiei cutanate
Meningita limfocitară cronică benignă	Mononucleare		Recuperare în 2-6 luni, diagnostic de excludere
Meningita Mollaret (meningită recurentă)	Celule endoteliale mari și PMN în primele ore, apoi mononucleare	PCR pentru herpes, RMN/CT pentru excluderea tumorilor epidermoide sau a chisturilor durale	Meningită recurentă, excludere HSV-2, cazuri rare cauzate de HSV-1, cazuri ocazionale asociate cu chisturi durale
Hipersensibilitate medicamentoasă	PMN, ocazional mononucleare sau eozinofile	Hemoleucogramă (eozinofilie)	Expunere la agenți antiinflamatori nesteroidini, sulfonamide, izoniazidă, tolmetin, ciprofloxacin, penicilină, carbamazepină, lamotrigin, imunoglobuline IV, anticorpi OKT3, fenazopiridină; se ameliorează după oprirea agentului cauzal, recurențe în caz de expunere repetată

(*continuare*)

TABELUL 32-3

CAUZELE NEINFECȚIOASE DE MENINGITĂ CRONICĂ (*CONTINUARE*)

AGENT CAUZAL	CARACTERE LCR	TESTE DIAGNOSTICE UTILE	FACTORI DE RISC ȘI MANIFESTĂRI SISTEMICE
Inflamație primară (*continuare*)			
Granulomatoză cu poliangeită	Mononucleare	Radiografii de torace și ale sinusurilor, sumar de urină, anticorpi serici ANCA	Leziuni asociate la nivelul sinusurilor, al plămânilor, al rinichilor; paralizii de NC, leziuni tegumentare, neuropatie periferică
Altele: scleroză multiplă, sindrom Sjögren, boală inflamatoare multisistemică cu debut neonatal (NOMID) și forme mai rare de vasculită (de exemplu, sindromul Cogan).			

Abrevieri: ANCA, anticorpi anticitoplasma neutrofilelor; CT, tomografie computerizată; HSV, virus herpes simplex, LCR, lichid cefalorahidian; RMN, rezonanță magnetică nucleară; NC, nervi cranieni; PCR, reacție de polimerizare în lanț, PMN, polimorfonucleare.

diverși fungi (*Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii, Cladophialophora bantiana)* și cauze neinfecțioase (LES, meningită chimică exogenă). Când predomină eozinofilele sau sunt prezente eozinofile rare în cadrul unui răspuns celular primar cu predominanță a mononuclearelor, diagnosticul diferențial se face cu bolile parazitare (*A. cantonensis, G. spinigerum, B. procyonis* sau *Toxocara canis;* cisticercoza; schistosomiaza; boala echinocococică; infecția cu *T. gondii*), infecțiile fungice (6-20% eozinofilie în context de celularitate predominant limfocitară, mai ales în caz de meningită), neoplazii (limfom, leucemie, carcinomatoză metastatică) sau alte procese inflamatoare (sarcoidoză, sindrom hipereozinofilic).

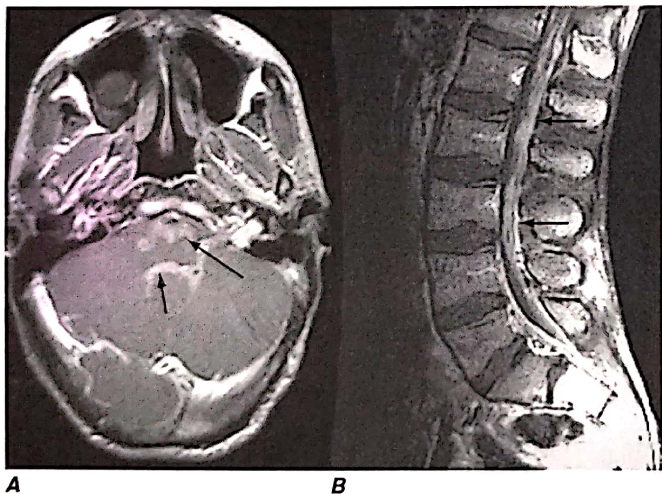


FIGURA 32-1
Limfom primar al sistemului nervos central. Un bărbat în vârstă de 24 de ani, imunosupresat din cauza limfangiectaziei intestinale, se prezintă cu neuropatii multiple la nivelul nervilor cranieni. Analiza LCR decelează 100 de limfocite/μL și o concentrație a proteinelor de 2,5 g/L (250 mg/dL); analizele citologice și culturile au fost negative. Secvențele T1 ale RMN cu contrast au arătat regiuni multiple cu priză de contrast difuză, care înconjoară trunchiul cerebral ***(A)***, măduva spinării și coada de cal ***(B)***.

Dacă investigațiile inițiale nu elucidează diagnosticul, este frecvent necesară extinderea investigațiilor. De asemenea, PL repetate cu obținerea unor volume mari de LCR pot fi necesare pentru diagnosticul anumitor cazuri de meningită cronică neoplazică sau infecțioasă. De exemplu, diagnosticul meningitei limfomatoase sau carcinomatoase se stabilește prin examinarea secțiunilor dintr-un bloc de celule, obținut prin centrifugarea unui volum mare de LCR. Diagnosticul meningitei fungice poate să necesite volume mari de LCR pentru cultura sedimentului. Dacă PL standard nu este satisfăcătoare, se poate practica o puncție din zona cervicală, pentru a obține LCR din vecinătatea meningelor de la baza craniului.

TESTE DE LABORATOR În plus față de analiza LCR, este importantă depistarea unor afecțiuni subiacente. În acest scop se indică adesea testul cutanat la tuberculină, radiografia toracică, sumarul de urină și urocultura, hemoleucograma și formula leucocitară, testele funcției renale și hepatice, fosfataza alcalină, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), anticorpii antinucleari, anti-Ro, anti-La și nivelul enzimei de conversie a angiotensinei serice. Biopsia medulară osoasă sau hepatică pot să stabilească uneori diagnosticul de tuberculoză miliară, infecție fungică diseminată, sarcoidoză sau boală malignă metastatică. Modificările decelate pe radiografia sau pe examenul CT al toracelui pot fi investigate în continuare prin bronhoscopie sau prin puncție-biopsie transtoracică.

BIOPSIA MENINGEALĂ Biopsia meningeală trebuie luată în considerare la pacienții sever debilitați, care necesită decompresie ventriculară cronică sau a căror stare clinică progresează rapid. Este necesară colaborarea între chirurg, anatomopatolog, microbiolog și citolog, astfel încât să se obțină o probă bioptică suficient de mare și să se stabilească un protocol investigațional adecvat, cu obținerea de culturi, teste histologice și moleculare, studii de microscopie electronică și PCR. Capacitatea diagnostică a biopsiei meningeale poate fi amplificată prin obținerea puncției dintr-o zonă care face priză de contrast pe CT sau RMN. Tehnicile microchirurgicale actuale permit biopsierea majorității zonelor meningelor bazale printr-o craniotomie limitată. Într-o serie

de cazuri raportate de Cheng și colab. de la Mayo Clinic, RMN a indicat priză de contrast meningeală la 47% dintre pacienții care se prezentau pentru biopsie meningeală. Biopsierea dintr-o zonă care făcea priză de contrast a fost diagnostică în 80% din cazuri, în timp ce biopsierea din zone care nu concentrează substanța de contrast a fost utilă în doar 9% din cazuri; cele mai frecvente afecțiuni detectate au fost sarcoidoza (31%) și adenocarcinomul metastatic (25%). În cazurile raportate în afara SUA, tuberculoza este cea mai frecventă cauză identificată în multe rapoarte.

ABORDAREA CAZURILOR ENIGMATICE Diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit la o treime dintre cazuri, în pofida evaluării atente a LCR și a cauzelor extraneurale potențiale de boală. Există mai multe microorganisme care produc meningită cronică a căror creștere pe culturi poate să dureze mai multe săptămâni. În aceste cazuri enigmatice, la care nu se găsește o etiologie, sunt disponibile câteva opțiuni, punctate de extensia și severitatea deficitelor clinice, dar și de rata de progresie a bolii. Dacă pacientul este asimptomatic sau are simptome ușoare care nu progresează, este prudent să se aștepte finalizarea culturilor. Din păcate, în multe cazuri apare deteriorarea neurologică progresivă, fiind necesară inițierea rapidă a unui tratament. Șunturile ventriculo-peritoneale pot fi instalate pentru tratamentul hidrocefaliei, însă trebuie să se țină cont de riscul diseminării intraabdominale a procesului inflamator nediagnosticat.

TRATAMENTUL EMPIRIC Diagnosticul agentului cauzal este esențial, întrucât există terapii specifice pentru multe dintre cauzele de meningită cronică, iar în absența tratamentului, apare afectarea SNC, radiculară și a nervilor cranieni. Ocazional, tratamentul empiric se impune atunci când toate încercările de diagnostic eșuează. În SUA, acest tratament constă în agenți antimicobacterii, amfotericină împotriva infecțiilor fungice sau glucocorticoizi pentru etiologiile inflamatoare neinfecțioase. În caz de meningită limfocitară, tratamentul empiric trebuie să se axeze pe o cauză micobacteriană (tuberculoză), cu atât mai mult cu cât se asociază hipoglicorahie și pareze de nervi cranieni (VI sau alții), întrucât conduce la deces în 4-8 săptămâni dacă este netratată. În seria de cazuri de la Mayo Clinic, cea mai utilă terapie empirică s-a dovedit a fi administrarea de glucocorticoizi, față de tratamentul tuberculostatic. Meningita carcinomatoasă sau limfomatoasă poate fi dificil de diagnosticat în prima fază, însă diagnosticul devine mai evident cu trecerea timpului.

PACIENTUL IMUNOSUPRESAT

Meningita cronică nu reprezintă o complicație atipică a infecției cu HIV. La debutul infecției apar frecvent pleiocitoză în LCR cu semne discrete de iritație meningeală și, ocazional, poate să persiste o inflamație meningeală ușoară. Toxoplasmoza se prezintă frecvent cu abcese intracraniene care pot sau nu să asocieze meningită. Alte cauze importante de meningită cronică în SIDA includ infecțiile cu *Cryptococcus, Nocardia, Candida* sau alți fungi, sifilis și limfomul (fig. 32-1). Toxoplasmoza, criptococoza, nocardioza și alte infecții fungice sunt etiologii importante la pacienții imunocompromiși din cauze diferite de SIDA, inclusiv la cei care au status imunocompromis în urma medicației imunosupresoare. Luând în considerare riscul crescut de meningită cronică și atenuarea semnelor clinice de iritație meningeală la indivizii imunocompromiși, cefaleea persistentă sau orice modificare inexplicabilă a statusului mintal ar trebui să conducă la efectuarea unei PL.

CAPITOLUL 33
SINDROMUL OBOSELII CRONICE

Gijs Bleijenberg ■ Jos W.M. van der Meer

DEFINIȚIE

Sindromul oboselii cronice (SOC) este o afecțiune caracterizată prin oboseală (fatigabilitate) persistentă și inexplicabilă, care determină disfuncție severă în viața de zi cu zi. Pe lângă fatigabilitate intensă, majoritatea pacienților cu SOC declară simptome concomitente, precum durere, disfuncție cognitivă și somn neodihnitor (parasomnie). Alte simptome pot include cefalee, durere în gât, dureri la nivelul ganglionilor limfatici, dureri musculare și articulare,

febrilitate, probleme cu somnul și de natură psihiatrică, alergii și crampe abdominale. Criteriile de diagnostic pentru SOC au fost dezvoltate de Centrul pentru Control și Prevenție a Bolilor din SUA (**tabelul 33-1**).

EPIDEMIOLOGIE

SOC se întâlnește la nivel mondial, cu prevalența în rândul adulților variind între 0,2 și 0,4%. În Statele Unite, prevalența este mai mare în rândul femeilor, al minorităților (afroamericani și amerindieni) și al indivizilor cu un nivel educațional și statut ocupațional mai reduse. Aproximativ 75% din toți pacienții cu SOC sunt femei. Vârsta medie de debut este între 29 și 35 de ani. Este probabil faptul că mulți pacienți rămân nediagnosticați și/sau nu solicită ajutor medical.

ETIOLOGIE

Există numeroase ipoteze privind etiologia SOC, dar nu a fost identificată o cauză clară. Diferențierea între factorii predispozanți, precipitanți și care întrețin SOC oferă un cadru pentru înțelegerea acestei afecțiuni complexe (**tabelul 33-2**).

Factori predispozanți

Inactivitatea fizică și traumatismele în copilărie tind să crească riscul de SOC la vârstă adultă. Disfuncția neuroendocrină poate fi asociată cu traumatismele în copilărie, reflectând o corelație biologică privind vulnerabilitatea.

TABELUL 33-1

CRITERII DE DIAGNOSTIC PENTRU SINDROMUL OBOSELII CRONICE
Caracterizată prin oboseală cronică inexplicabilă persistentă sau recidivantă
Fatigabilitate cu durată de minimum șase luni
Fatigabilitate cu debut recent sau definit
Fatigabilitatea nu este rezultatul unei boli organice sau a unei suprasolicitări
Fatigabilitatea nu este atenuată de odihnă
Fatigabilitatea duce la o scădere substanțială a activităților anterioare personale, ocupaționale, sociale și educaționale
Cel puțin patru dintre următoarele simptome au fost prezente concomitent pentru șase luni: afectarea memoriei sau a capacității de concentrare, dureri în gât, ganglioni cervicali sau axilari dureroși, mialgii, artralgii, cefalee nou instalată, somn neodihnitor sau stare de rău după efort fizic
Criterii de excludere
Afecțiune medicală care explică oboseala
Sindrom depresiv major (cu elemente psihotice) sau tulburare bipolară
Schizofrenie, demență sau tulburare delirantă
Anorexie sau bulimie nervoasă
Abuz de alcool sau de droguri
Obezitate severă (IMC > 40)

TABELUL 33-2

FACTORI PREDISPOZANȚI, PRECIPITANȚI ȘI CARE ÎNTREȚIN SINDROMUL OBOSELII CRONICE
TIMP
Factori predispozanți
Traumatism în copilărie (abuz sexual, fizic, emoțional; neglijare emoțională și fizică)
Inactivitate fizică în copilărie
Afecțiune psihiatrică sau psihopatologie premorbide
Hiperactivitate premorbidă
↓
Factori precipitanți
Evenimente somatice: infecții (mononucleoza, febra Q, boala Lyme), intervenții chirurgicale, sarcină
Stres psihosocial, evenimente cu impact
↓
Factori care întrețin sindromul oboselii cronice
(Ne)recunoașterea SOC de către medic
Autonomie percepută negativ
Atribuirea bolii preponderent factorilor fizici
Focus puternic pe simptomele corporale
Teama de oboseală
(Lipsa de) suport social
Pattern de activitate fizică redusă

Problemele psihiatrice și hiperactivitatea fizică la vârstă adultă cresc riscul instalării SOC mai târziu în viață. Studiile realizate asupra gemenilor sugerează o predispoziție familială pentru SOC, dar nu au fost descoperite gene cauzale, implicate în apariția bolii.

Factori precipitanți

Stresul fizic sau psihic poate provoca instalarea SOC. Majoritatea pacienților relatează existența unei infecții (de obicei, de tip sindrom pseudogripal sau mononucleoză infecțioasă) ca factor declanșator al oboselii. Procente relativ mari de SOC apar după febra Q și după boala Lyme. Totuși, nu au fost descoperite diferențe în ceea ce privește încărcătura virală pentru virusul Epstein-Barr și reactivitatea imunologică la indivizii care au dezvoltat SOC față de cei care nu au prezentat această problemă. În timp ce infecțiile din antecedente sunt asociate cu SOC, o etiologie microbiană directă nu este dovedită și este improbabilă. Un studiu recent a identificat prezența unui retrovirus, virusul leucemiei murine xenotrope (XMRV); totuși, studii ulterioare nu au confirmat acest rezultat. Pacienții relatează frecvent și alte evenimente somatice precipitante: leziunile grave, intervențiile chirurgicale, sarcina sau nașterea. Evenimente de viață cu impact semnificativ, precum decesul unei persoane dragi sau pierderea locului de muncă, implicarea într-o intervenție militară și alte situații stresante pot să precipite SOC. O treime din toți pacienții nu pot puncta existența unui trigger.

Factorii care întrețin boala

Odată instalată boala, există numeroși factori care pot opri vindecarea. Medicii pot contribui la cronicizarea bolii

prin recomandarea unor proceduri de diagnostic care nu sunt necesare, prin sugestia persistentă a unor cauze de ordin psihologic și prin excluderea SOC din sfera diagnostică.

Concentrarea pacientului asupra bolii și evitarea activităților de zi cu zi pot întreține simptomele. De asemenea, credința fermă într-o cauză fizică a bolii, concentrarea insistentă asupra senzațiilor corporale și o senzație de lipsă de control asupra simptomelor pot prelungi sau exacerba oboseala și disfuncționalitatea. La majoritatea pacienților, lipsa de activitate este cauzată de o percepție negativă a bolii, mai degrabă decât de o formă fizică necorespunzătoare. Preocuparea activă a celor din jur poate consolida comportamentul și percepția pacientului asupra bolii. Lipsa suportului social este un alt factor cunoscut care întreține boala.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia SOC este neclară. Studiile neuroimagistice au arătat că SOC se asociază cu o reducere a volumului materiei cenușii, care, la rândul ei, se asociază cu o scădere a activității fizice; aceste schimbări au fost parțial reversibile cu ajutorul terapiei cognitiv-comportamentale (TCC). În plus, studiile imagistice prin RMN funcțional au sugerat că modelele anormale de activare se corelează cu problemele autoraportate privind procesarea informațiilor. Studiile neurofiziologice au indicat o alterare a modelelor de activare a SNC în timpul contracției musculare.

Dovezile privind disfuncția imunologică sunt inconsecvente. Au fost descrise creșteri modeste ale titrurilor de anticorpi antinucleari, scăderi ale subclaselor de imunoglobuline, deficite în proliferarea limfocitară indusă de mitogeni și în activitatea celulelor natural killer, anomalii ale producerii de citokine și modificări ale subclaselor de limfocite. Niciuna dintre aceste descoperiri nu este caracteristică majorității pacienților și nici nu se corelează cu severitatea SOC. Teoretic, simptomele de SOC ar rezulta dintr-o producție excesivă a unei citokine, precum interleukina 1, care induce astenie și alte simptome de sindrom pseudogripal; totuși, nu există date convingătoare în susținerea acestei teorii.

Există dovezi că pacienții cu SOC au un ușor hipocortizolism, iar nivelul acestuia se asociază cu un răspuns mai slab la terapia cognitiv-comportamentală (TCC).

Discrepanțele în ceea ce privește performanțele cognitive percepute și reale sunt prezente constant la pacienții cu SOC.

DIAGNOSTIC

În completarea unei anamneze amănunțite, este nevoie de un examen fizic complet pentru a exclude alte afecțiuni care provoacă oboseală (de exemplu, tulburări endocrine, neoplasme, insuficiență cardiacă etc.). Frecvența cardiacă a pacienților cu SOC este adeseori ușor crescută peste valorile normale. Testele de laborator servesc în primul rând pentru excluderea altor diagnostice; nu există un test care să poată diagnostica SOC. De obicei, sunt suficiente următoarele analize: hemogramă completă cu formulă leucocitară, VSH, PCR; creatinină serică, electroliți, calciu, fier, glucoză serică, creatinkinază, teste ale funcției hepatice, TSH, anticorpii antigliadină, sumar de urină. Testele serologice pentru infecții virale sau bacteriene nu sunt de obicei utile. Examenele imagistice CT și RMN nu au identificat anomalii specifice. SOC este o constelație de simptome fără elemente patognomonice și rămâne un diagnostic de excludere.

Stabilirea unui diagnostic pentru tulburări bipolare, schizofrenie și abuz de substanțe exclude diagnosticul de SOC; același lucru este valabil și pentru tulburările de comportament alimentar, cu excepția situațiilor în care acestea au fost remise cu cel puțin cinci ani înainte de apariția simptomelor de SOC. De asemenea, diagnosticul de SOC este exclus dacă oboseala cronică a apărut imediat după un episod depresiv, însă depresia care survine în cursul oboselii cronice nu elimină diagnosticul de SOC. Tulburările psihiatrice concomitente, mai ales anxietatea și tulburările de dispoziție, sunt observate la 30-60% din pacienții cu SOC.

MANAGEMENT INIȚIAL

În cazurile cu suspiciune de SOC, clinicianul trebuie să recunoască impactul pe care simptomele pacientului îl au asupra funcționării de zi cu zi. Lipsa de încredere în relatările pacientului sau negarea lor poate să provoace o exacerbare a unor simptome reale, ceea ce întărește scepticismul medicului, ducând la un cerc vicios și nefericit al unei comunicări defectuoase. Posibilitatea SOC trebuie luată în considerare dacă pacientul îndeplinește toate criteriile (tabelul 33-1) și dacă au fost excluse alte diagnostice.

Pacientul trebuie rugat să explice simptomele de care suferă (oboseala și fenomenele însoțitoare), durata lor, precum și consecințele (diminuarea activităților zilnice). Pentru a evalua severitatea simptomelor și nivelul de afectare a vieții, pacientul trebuie să descrie o zi tipică, de la trezire la culcare, și să o compare cu o zi obișnuită anterior instalării simptomelor. Ulterior, sunt căutați factorii potențial precipitanți. Severitatea fatigabilității este dificil de evaluat cantitativ; de obicei, este util un scurt chestionar (fig. 33-1).

Pacientul trebuie să fie informat despre cunoștințele disponibile în prezent referitoare la factorii care precipită și care întrețin boala, la tratamentul eficient, și trebuie să primească sfaturi generale privind managementul bolii. Dacă TCC nu este disponibilă ca primă opțiune de tratament pentru SOC (vezi mai departe subcapitolul despre Tratament) și dacă sunt prezente depresia și anxietatea, aceste simptome trebuie tratate. Pentru pacienții cu cefalee, durere difuză și febrilitate, pot fi utile antiinflamatoarele nesteroidiene. Chiar și ameliorările modeste pot duce la o creștere a calității vieții, dezvoltând nivelul de autonomie al pacientului și abilitatea de a aprecia plăcerile vieții.

Studiile clinice controlate au stabilit că aciclovirul, fludrocortizonul, galantamina, modafinilul și imunoglobulinele administrate IV, printre alți agenți cu scop terapeutic, nu oferă beneficii semnificative în SOC. Circulă nenumărate relatări cu valoare anecdotică privind eficacitatea altor terapii tradiționale sau netradiționale. Este important ca pacienții să fie ghidați pentru a evita aceste metode terapeutice toxice, scumpe sau nerezonabile. Pacientul trebuie încurajat să păstreze un program de somn regulat, să rămână cât mai activ posibil și să revină treptat la nivelul anterior de activitate fizică și profesională.

Cum v-ați simțit în ultimele două săptămâni?

Vă rog să evaluați toate cele patru afirmații și pentru fiecare dintre ele să bifați căsuța ce reflectă cel mai bine situația dumneavoastră.

1.	Mă simt obosit/ă	Da, este adevărat								Nu, nu este adevărat
2.	Obosesc ușor	Da, este adevărat								Nu, nu este adevărat
3.	Mă simt în formă	Da, este adevărat								Nu, nu este adevărat
4.	Fizic mă simt epuizat/ă	Da, este adevărat								Nu, nu este adevărat

Calcularea scorului:

1, 2 și 4:	Da, este adevărat	7	6	5	4	3	2	1	Nu, nu este adevărat	3: Inversat

Scorurile însumate > 18 indică fatigabilitate severă

FIGURA 33-1
Chestionarul de evaluare scurtat a fatigabilității.

TREATMENT Sindromul oboselii cronice

TCC și demararea unui program gradat de exerciții fizice (PGE) s-au dovedit singurele intervenții benefice în SOC. Unele grupuri de pacienți se declară împotriva acestor abordări din cauza perspectivei lor că SOC ar fi o tulburare pur mintală. TCC este o abordare psihoterapeutică care urmărește să schimbe cognițiile și comportamentele asociate afecțiunii. În cazul SOC, TCC urmărește schimbarea factorilor care țin de pacient și care întrețin boala, explorând diferite tehnici și componente. Include educarea pacientului privind modelul etiologic al bolii, setarea unor scopuri, păstrarea unor ore fixe pentru trezire și culcare, modalități prin care poate face față și poate schimba gândurile legate de oboseală și de activitate, reducerea concentrării asupra simptomelor, distribuirea activităților în mod echilibrat de-a lungul unei zile, creșterea gradată a activității fizice, planificarea revenirii la serviciu și reluarea altor activități. Intervenția, care de obicei constă în 12-14 ședințe ce au loc pe parcursul a șase luni, ajută pacienții cu SOC să câștige controlul asupra simptomelor.

PGE se bazează pe un model de decondiționare și intoleranță la exerciții și implică, de obicei, un program de exerciții fizice la domiciliu, care continuă pentru 3-5 luni. În cadrul lui, mersul pe jos și pe bicicletă vor crește constant ca dificultate, cu setarea unor ținte privind frecvența cardiacă. Totuși, dovezile că decondiționarea ar reprezenta baza simptomelor în SOC lipsesc. Principala componentă a TCC și PGE care duce la diminuarea oboselii este schimbarea percepției pacientului privind oboseala și axarea pe simptome.

În general, TCC este un tratament mai complex ca PGE, ceea ce poate explica de ce studiile asupra eficienței TCC demonstrează rezultate mai bune alte acestei abordări în SOC, spre deosebire de studiile privind eficiența PGE.

Nu toți pacienții obțin rezultate în urma TCC sau PGE. Indicatori ai unui răspuns mai puțin bun la tratament sunt: existența unor comorbidități somatice, a unor dizabilități curente menționate de pacient și nivelul ridicat al durerii. TCC oferită într-un stadiu precoce al bolii reduce provara SOC pentru pacient, precum și pentru societate, ținând cont de reducerea costurilor asociate îngrijirilor medicale și dizabilității.

PROGNOSTIC

Recuperarea completă în urma SOC netratat este rară: rata medie de vindecare anuală este de 5% (variind între 0 și 31%), iar rata de ameliorare este de 39% (variind între 8 și 63%). Pacienții cu o afecțiune psihiatrică subiacentă și cei care continuă să-și atribuie simptomele unei afecțiuni medicale nediagnosticate au rezultate mai slabe.

CAPITOLUL 34

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ALE ARSURILOR

Lawrence C. Madoff ■ Florencia Pereyra

Pielea este o componentă esențială a sistemului imunitar nespecific, protejând gazda de potențiali patogeni din mediul înconjurător. Lezarea acestei bariere protectoare induce, așadar, o scădere a imunocompetenței gazdei care devine predispusă la infecții. Arsurile termale pot produce distrucții masive tegumentare și afectarea imunității celulare și umorale, permițând dezvoltarea unor infecții de germeni oportuniști sau chiar de bacterii din flora saprofită.

EPIDEMIOLOGIE

În ultima decadă, incidența arsurilor a scăzut în mod constant în SUA; totuși, anual se prezintă pentru îngrijiri medicale peste un milion de pacienți cu arsuri. Deși multe arsuri sunt minore și nu necesită intervenții medicale semnificative, până la 50.000 de pacienți necesită spitalizare și 60% din aceștia, îngrijiri de terapie intensivă într-un centru specializat pentru îngrijirea arșilor, și până la 20.000 prezintă arsuri majore acoperind mai mult de 25% din suprafața corporală totală. Majoritatea arșilor sunt de sex masculin. Sugarii reprezintă aproximativ 10% din cazurile raportate. Din punct de vedere etiologic, opărirea, incendiile și lichidele sau gazele inflamabile reprezintă cauzele principale ale arsurilor, însă există și alte surse importante, precum arsurile electrice, chimice și cele legate de fumat. Arsurile predispun la infecție prin afectarea funcției de barieră a pielii, facilitând astfel pătrunderea microorganismelor și inducerea unei imunosupresii sistemice. Principalele cauze de morbiditate și mortalitate în cazul arsurile grave sunt reprezentate de insuficiența multiplă de organ și de complicațiile infecțioase. Nu mai puțin de 10.000 de pacienți din SUA decedează anual din cauza infecțiilor legate de arsuri și șase din cele 10 cele mai frecvente complicații recent identificate în ultima decadă de American Burn Association sunt infecțioase. Aceste 10 cele mai frecvente complicații sunt: pneumonia (4,6%), septicemia (2,7%), celulita sau leziunile traumatice (2,6%), insuficiența respiratorie (2,5%), infecția plăgii (2,2%), alte infecții (2,0%), insuficiența renală (1,5%), infecția cateterelor (1,4%), sindromul de depresie respiratorie acută (1,2%) și aritmiile (1,0%) (*www.ameriburn.org/2007NBRAAnnualReport.pdf*).

FIZIOPATOLOGIE

Distrugerea barierei cutanate facilitează pătrunderea germenilor comensuali și a microorganismelor din spital la nivelul plăgii. Inițial, plaga este colonizată cu bacterii gram-pozitive de la nivelul țesutului înconjurător, numărul de bacterii crescând rapid sub escara arsurii, ajungând în ziua a patra la circa $8{,}4 \times 10^3$ ufc/g. Natura avasculară a plăgii, precum și afectarea răspunsului imun local, favorizează colonizarea și proliferarea bacteriană. Până în ziua a șaptea, plaga devine colonizată cu alți microbi, precum bacterii gram-pozitive, gram-negative, fungi, derivați din flora gastrointestinală și a căilor respiratorii superioare. Infecția invazivă, localizată sau sistemică, apare atunci când bacteriile pătrund la nivelul țesutului viabil. Experimentele pe animale au demonstrat și că biofilmul bacterian joacă un rol important (biofilmul reprezintă comunități bacteriene asociate suprafețelor înglobate într-o matrice care permite microbilor să persiste, conferindu-le rezistență împotriva antibioticelor și a mecanismelor de apărare ale gazdei).

Streptococii și stafilococii reprezintau principala sursă de infecție a arsurilor în epoca preantibiotică, fiind și în prezent o etiologie importantă. Odată cu utilizarea pe scară largă a antibioticelor, *Pseudomonas aeruginos* a devenit o problemă majoră în contextul îngrijirii arșilor. Bacteriile anaerobe, deși mai rare, sunt prezente mai ales în cazul arsurilor produse de electricitate sau atunci când se utilizează pansarea deschisă a rănilor. Utilizarea pe scară largă a substanțelor cu acțiune topică și a substanțelor bactericide eficiente a dus la scăderea infectării plăgilor cu agenți bacterieni și la creșterea infecțiilor fungice la pacienții arși (mai ales *Candida albicans, Aspergillus* și agenții mucormicozei). Virusul herpes simplex a fost depistat la nivelul arsurilor, mai ales în cazul celor aflate la nivelul feței sau al gâtului, sau în cazul celor produse prin inhalații toxice. În ultimii 10 ani, în rapoarte de autopsie la pacienți cu arsuri termice severe, s-a raportat o asociere între infecțiile cu *P. aeruginosa, Escherichia coli, Kelbsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus* și mortalitate; această asociere a fost independentă de procentul din suprafața corporală totală arsă, procentul de arsuri care afectează întreaga grosime a epidermului, injuria de inhalație și de distanța în timp dintre momentul morții și arsură. De asemenea, membrii familiei *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*

reprezintă unii dintre cei mai frecvenți patogeni în unele centre de arși.

Cascada de evenimente care urmează unei arsuri severe și care conduce la disfuncție multiplă de organe și deces este împărțită în două etape; prima etapă constă în arsura în sine, cu hipovolemia și hipoxia tisulară consecutive; în a doua etapă, se produce infecția invazivă, din cauza procentului mare de țesut devitalizat. Frecvența infecțiilor este direct proporțională cu extensia și severitatea arsurii. Arsurile severe produc imunosupresie sistemică, cu afectarea răspunsurilor imune înnăscute și adaptative. Imunosupresia apare în cadrul procesului infecțios din cauza afectării atât a imunității celulare, cât și a celei umorale. De exemplu, scăderea numărului și a activității celulor T helper circulante, creșterea numărului și a activității celulelor T supresoare, scăderea producerii și eliberării de monocite și de macrofage și diminuarea nivelului imunoglobulinelor serice sunt consecințe ale arsurilor majore. De asemenea, s-a demonstrat că funcțiile neutrofilelor și ale complementului sunt afectate în arsuri. Creșterea nivelului multor citokine la pacienții arși sprijină ideea conform căreia la acești pacienți apare un răspuns inflamator sistemic alterat; substanțele produse de agenții bacterieni joacă un rol important în inducția mediatorilor proinflamatori care contribuie la acest răspuns inflamator sistemic necontrolat. Creșterea permeabilității peretelui intestinal pentru bacterii și componentele acestora (de exemplu, endotoxine) contribuie și ea la dereglările imune și apariția sepsisului. Astfel, un pacient ars este predispus atât la infecția plăgii, cât și la infecții de la distanță față de arsură (vezi în continuare). Un alt factor care contribuie la imunosupresia secundară postarsură este sistemul endocrin; apar creșterea nivelului vasopresinei, aldosteronului, cortizolului, glucagonului, hormonului de creștere, catecolaminelor și al altor hormoni care afectează direct proliferarea limfocitară, secreția de citokine proinflamatoare, activitatea celulelor natural killer și a celulelor T supresoare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Deoarece indicațiile clinice ale plăgilor infectate sunt dificil de interpretat, arsurile trebuie monitorizate atent pentru modificări ce pot indica o infecție. Prezența eritemului marginal în jurul arsurilor este frecvent, acesta nefiind un indicator de infecție. Semnele de infecție includ transformarea unei leziuni care afecta doar parțial epidermul într-una care afectează toată grosimea acestuia, modificări de culoare (de exemplu, schimbarea culorii în maro închis sau în negru), apariția unui eritem sau al unui edem violaceu la nivelul țesutului normal din vecinătatea arsurii, descuamarea escarei formate la nivelul arsurii și degenerarea plăgii, cu apariția unei escare noi.

În prezent, debridarea țesuturilor devitalizate reprezintă o metodă de tratament folosită pe scară largă; infecțiile arsurilor sunt clasificate în funcție de localizarea debridării: (1) impetigo al arsurii (infecție caracterizată prin pierderea epiteliului provenit de la o suprafața reepitelizată anterior, cum apar în cazul arsurilor parțiale care sunt lăsate să se închidă *per secundam*, o arsură tratată prin grefare sau la nivelul unei zone de unde s-a prelevat o grefă), (2) infecția plăgii chirurgicale (infecție purulentă apăruta după debridarea plăgii și la nivelul zonelor de unde s-a prelevat o grefă care nu s-au reepitelizat și prezintă culturi bacteriene pozitive), (3) celulita leziunii arse (extensia infecției la nivelul țesutului subcutanat, **fig. 34-1**), (4) infecția invazivă la nivelul leziunilor arse nedebridate (infecția secundară unei arsuri parțiale sau totale, care se manifestă prin exfolierea escarei sau prin apariția unei colorații violacee, maronii sau negricioase la nivelul escarei, **fig. 34-2**). Apariția unei colorații verzi a plăgii sau a grăsimii subcutanate (**fig. 34-3**) sau a ectimei gangrenosum (vezi fig. 11-35) la distanță față de arsură sugerează infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*.

Consecutiv arsurilor și sepsisului pot să apară modificări ale temperaturii corporale, hipotensiune, tahicardie, alterarea stării de conștiență, neutropenie sau neutrofilie, trombocitopenie sau insuficiență renală. Totuși, având în vedere modificările homeostatice profunde produse de arsuri *per se* și a inflamației care este prezentă chiar și în absența infecției, evaluarea acestor modificărilor poate fi dificilă. De exemplu, modificarea temperaturii corporale este cauzată de disfuncția termoreglării; tahicardia și hiperventilația însoțesc modificările metabolice induse de arsurile extensive și nu sugerează neapărat prezența sepsisului bacterian.

Având în vedere dificultățile în interpretarea modificărilor clinice, cât și a testelor de laborator, se impune necesitatea realizării biopsiilor din arsuri pentru diagnosticul de certitudine al infecției. Momentul prelevării acestor biopsii poate fi ghidat de modificările clinice de la nivelul plăgii, însă în unele centre specializate, arsurile sunt biopsiate la intervale regulate de timp. Proba biopsică se examinează histopatologic pentru semne de invazie bacteriană și se practică culturi microbiologice cantitative. Prezența a $> 10^5$ bacterii viabile per gram de țesut recoltat este foarte sugestivă pentru o infecție invazivă, riscul de septicemie crescând exponențial. Dacă examenul histopatologic atestă invazia țesutului viabil și prezența microorganismelor la nivelul vaselor sanguine sau limfatice, acestea reprezintă dovezi certe de infecție. Existența unei hemoculturi pozitive ce prezintă aceleași microorganisme care au fost detectate la nivelul țesutului biopsic reprezintă un indicator de sepsis



FIGURA 34-1
Celulită complicând o arsură a brațului, cu extensie a infecției la nivelul țesuturilor adiacente sănătoase. *(Prin amabilitatea dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; cu permisiune.)*



FIGURA 34-2
Arsură severă a extremității superioare, infectată cu *Pseudomonas aeruginosa.* Plaga necesită debridare adițională. Se observă colorația maroniu închis spre negru a escarei. (*Prin amabilitatea dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; cu permisiune.*)



FIGURA 34-3
Arsură infectată cu *Pseudomonas aeruginosa,* cu lichefierea țesutului. Se observă colorația verzuie pe marginile plăgii, sugestivă pentru infecția cu *Pseudomonas.* (*Prin amabilitatea dr. Robert L. Sheridan, Massachusetts General Hospital, Boston; cu permisiune.*)

asociat arsurilor. Culturile bacteriene prelevate de la suprafața arsurilor indică mai degrabă bacteriile prezente în mediul spitalicesc și mai puțin etiologia infecției. Această tehnică neinvazivă poate fi utilă în determinarea florei prezente în zonele debridate sau acolo unde pielea este prea subțire pentru a permite biopsierea (de exemplu, deasupra urechilor, a ochilor sau a degetelor).

Pe lângă infectarea plăgilor arse, imunosupresia cauzată de arsurile extinse și intervențiile terapeutice pot predispune la diverse alte infecții. Cea mai frecventă complicație infecțioasă la acești pacienți este reprezentată de pneumonia nosocomială contractată pe cale respiratorie; printre factorii de risc asociați pneumoniei secundare sunt: injuria de inhalație, intubarea, arsurile complete ale peretelui toracic, imobilizarea și sepsis cu origine la nivelul plăgii. Pot să apară și emboli septici cu determinare la nivel pulmonar. Tromboflebita supurativă poate complica cateterizarea vasculară, care este esențială pentru asigurarea suportului nutrițional și lichidian al acestor pacienți. Alte complicații infecțioase ale arsurilor grave pot fi endocardita infecțioasă, infecțiile de tract urinar, condrita bacteriană (mai ales în caz de arsuri ale urechilor) sau infecțiile intraabdominale.

TREATMENT Infecțiile plăgilor arse

Obiectivele terapiei pacienților arși sunt constituite de închiderea și vindecarea rănii. Excizia chirurgicală precoce a țesuturilor arse cu debridare extinsă și grefarea cu piele sau alte materiale scad semnificativ rata de mortalitate în această patologie. În plus, utilizarea unuia dintre cei patru agenți antibiotici topici eficienți – cremă cu sulfadiazină de argint, cremă cu mafenid acetat, cremă cu nitrat de argint și pansamente cu argint nanocristalin – scade colonizarea bacteriană și reduce incidența infecției plăgilor; se recomandă aplicarea de rutină a acestor agenți pe arsurile parțiale sau complete. Proprietățile bactericide ale argintului se datorează efectului asupra enzimelor lanțului respirator de la nivelul peretelui bacterian; pe de altă parte, interacțiunea argintului cu proteinele structurale determină toxicitate la nivelul keratinocitelor și fibroblaștilor, putând întârzia vindecarea rănilor în caz de utilizare excesivă a acestor compuși. Toți acești patru agenți sunt activi asupra multor bacterii și asupra unor fungi, fiind utili înainte de apariția colonizării bacteriene. Sulfadiazina de argint este folosită de obicei în primă fază, dar eficiența sa este limitată de rezistență bacteriană, de penetrarea slabă la nivelul rănilor și de toxicitatea acesteia (risc de leucopenie). Mafenid acetatul oferă o acoperire mai bună asupra bacteriilor gram-negative. Crema pătrunde la nivelul escarelor, putând preveni sau trata infecțiile subiacente; utilizarea acestora fără pansamente permite evaluarea clinică a arsurilor. Principalele dezavantaje ale mafenid acetatului sunt inhibiția asupra anhidrazei carbonice, care poate să conducă la apariția acidozei metabolice, și reacțiile de hipersensibilitate, care pot să apară la până la 7% din pacienți. Acesta este utilizat mai ales în caz de infecție cu bacterii gram-negative sau când tratamentul cu sulfadiazină de argint eșuează. Acțiunea mafenid acetatului asupra bacteriilor gram-pozitive este limitată. Pansamentele cu argint nanocristalin oferă un spectru antimicrobian mai larg decât oricare alt preparat topic, fiind activ împotriva *S. aureus* meticilino-rezistent (MRSA) și asupra enterococilor rezistenți la vancomicină; penetranța în escare este moderată, iar toxicitatea exercitată de acestea este limitată. În plus, aceste pansamente permit eliberarea controlată și prelungită de argint nanocristalin la nivelul plăgii, limitând numărul de pansamente care trebuie schimbate și scăzând, astfel, atât riscul infecțiilor nosocomiale, cât și costurile tratamentului. Mupirocinul este un agent antimicrobian topic, administrat pentru eradicarea colonizării cu MRSA, fiind utilizat în unitățile de îngrijire a arșilor unde aceste bacterii sunt prevalente. Eficiența mupiroci-

nului în reducerea colonizării bacteriene la nivelul arsurii și în prevenirea infecțiilor sistemice este comparabilă cu cea a sulfadiazinei de argint.

În ultimii ani, frecvența infecțiilor fungice în cazul pacienților arși a crescut. Atunci când apar infecții fungice superficiale, nistatinul poate fi combinat cu sulfadiazina de argint sau cu mafenid acetat și utilizat ca tratament topic. Un studiu de dimensiuni mici a arătat că pudra de nistatin (șase milioane de unități/g) a fost eficientă în tratamentul arsurilor superficiale și profunde produse de speciile *Aspergillus* sau *Fusarium*. Unguentele ce mențin umiditatea tegumentului pot fi utilizate ca adjuvanți terapeutici, promovând autoliza celulară rapidă, debridarea și vindecarea umedă a arsurilor parțiale.

Când este diagnosticată infecția invazivă a plăgii, terapia topică trebuie substituită cu mafenid acetat. Instilația directă de antibiotic, frecvent piperacilină, în țesuturile de sub escară este o terapie adjuvantă utilă în tratamentul chirurgical și sistemic. Se impune tratamentul sistemic cu antibiotice active împotriva patogenilor din plagă. În absența identificării microbilor prin culturi, este necesară o terapie empirică cu spectru larg, acoperind microorganismele cele mai frecvente din unitatea respectivă de îngrijiri. De obicei, o astfel de acoperire se poate obține cu antibiotice împotriva bacteriilor gram-pozitive (de exemplu, vancomicină, 1 g IV la 12 ore) și cu un antibiotic împotriva *P. aeruginosa* și alți bacili gram-negativi (de exemplu, ceftazidim, 2 g IV la 8 ore). La pacienții alergici la penicilină, ciprofloxacina (400 g IV la 12 ore) poate înlocui ceftazidim. În zonele în care MRSA nu sunt prevalente, oxacilina (2 g IV, la 4 ore) poate înlocui vancomicina. Pacienții arși prezintă frecvent modificări metabolice și ale clearance-ului renal, care impun monitorizarea nivelului seric al antibioticelor, nivelurile obținute prin administrarea de doze standard de terapie fiind frecvent subterapeutice.

Tratamentul infecțiilor produse de patogeni rezistenți reprezintă o provocare terapeutică în îngrijirea pacienților arși. MRSA, enterococii rezistenți, bacilii gram-negativi multidrog rezistenți și enterobacteriaceele care produc β-lactamaze cu spectru extins ce infectează plăgile arse stau la baza unor epidemii în cadrul unităților de îngrijire a arșilor. Principalele măsuri care trebuie aplicate pentru scăderea ratelor de infecție cu microorganisme rezistente sunt practicile sterile și stricte (precum supravegherea microbiologică a unităților) și terapia antimicrobiană adecvată.

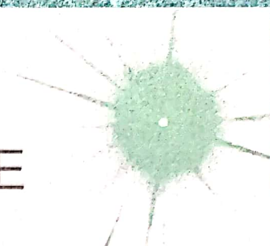
În general, utilizarea antibioterapiei sistemice în scop profilactic nu este utilă, putând duce chiar la colonizarea cu microorganisme rezistente a pacienților arși. Unele studii descriu creșterea frecvenței infecțiilor secundare ale căilor respiratorii superioare și inferioare și ale tractului urinar, cu creșterea duratei spitalizării la pacienții cărora li s-a administrat profilaxie antibiotică. O excepție de la această regulă o reprezintă pacienții la care este necesară manipularea plăgii. Întrucât procedurile precum debridarea, excizia sau grefarea produc frecvent bacteriemie, se administrează antibioterapie sistemică profilactică la momentul intervenției asupra plăgii, antibioticele fiind alese în funcție de patogenii izolați din plagă și de flora microbiologică a fiecărei unități.

Administrarea de antibiotice orale pentru decontaminarea selectivă digestivă (SDD) pentru a scădea colonizarea bacteriană și riscul infecției plăgii arse este un subiect controversat, practica nefiind adoptată pe scară largă. Într-un studiu dublu orb randomizat, placebo-controlat, la pacienți care prezentau arsuri > 20% din suprafața corporală totală, SDD s-a asociat cu scăderea ratei de mortalitate în secțiile de terapie intensivă și în spitale, și, de asemenea, cu o incidență redusă a pneumoniei. Efectele SDD asupra florei anaerobe colonice normale trebuie avute în vedere înainte de administrarea unei astfel de terapii.

Se recomandă administrarea unei doze de vaccin antitetanos la toți pacienții arși dacă au primit în trecut o schemă de vaccinare completă, dar fără rapel în ultimii cinci ani. Pacienții neimunizați anterior trebuie să primească imunoglobulină antitetanică și apoi să li se administreze schema completă de vaccinare.

CAPITOLUL 35

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ALE MUȘCĂTURILOR



Lawrence C. Madoff ■ Florencia Pereyra

Pielea reprezintă o componentă esențială a sistemului imunitar nespecific, protejând gazda de potențialii patogeni din mediul înconjurător. Lezarea acestei bariere protectoare induce așadar un grad de imunosupresie a gazdei, care devine predispusă la infecție. Mușcăturile și zgârieturile produse de animale sau oameni permit accesul bacteriilor dincolo de bariera tegumentară, la nivelul țesuturilor profunde, susceptibile la infecții.

În Statele Unite sunt raportate anual milioane de cazuri de mușcături de animale. Cele mai multe sunt produse de câini și pisici domestice, fiind > 100 de milioane, incidența fiind de 300 de mușcături raportat la 100.000 de locuitori. Rănile prin mușcare pot fi provocate și de animale sălbatice întâlnite în libertate sau în context profesional. Deși majoritatea acestor răni necesită îngrijiri minime, o proporție semnificativă se soldează cu infecții care pot să amenințe prognosticul vital. Microbiologia infecțiilor plăgilor mușcate reflectă, în general, flora orală a animalului care a produs-o, deși pot să apară și microorganisme din sol, de pe pielea animalelor sau a victimei sau chiar din excrementele animalului.

MUȘCĂTURILE DE CÂINE

În Statele Unite, câinii mușcă > 4,7 milioane de oameni anual și sunt responsabili pentru 80% din toate plăgile prin mușcare produse de animale, dintre care 15-20% devin infectate. În fiecare an, 800.000 de americani se adresează serviciilor medicale pentru mușcături produse de câini; dintre aceștia, 386.000 necesită tratament în urgență cu > 1.000 de prezentări la departamentele de primiri urgențe zilnic și aproximativ 20 de decese anual. Majoritatea mușcăturilor sunt provocate și sunt produse fie de animalul de companie, fie de un animal cunoscut pacientului, frecvent în contextul încercării de a despărți doi câini care se luptă. Copiii au o probabilitate mai mare de a fi mușcați decât adulții, cu cea mai mare incidență (6:1.000) înregistrându-se la băieții cu vârste cuprinse între 5 și 9 ani. Victimele sunt mai frecvent de sex masculin, iar zona cea mai des afectată este un membru superior. La copiii mai mici de 4 ani, două treimi dintre aceste răni sunt la nivelul capului sau al gâtului. Infectarea rănii se manifestă la 8-24 de ore după mușcătură, cu durere la acest nivel și celulită, acompaniată de supurație purulentă, uneori fetidă. Artrita septică sau osteomielita pot să apară dacă dintele câinelui penetrează sinoviala sau osul. Pot apărea manifestări sistemice (de exemplu, febră, limfadenopatii sau limfangită). Microbiologia infecțiilor plăgilor prin mușcare este, de obicei, mixtă, incluzând streptococi β-hemolitici, specii de *Pasteurella*, *Staphylococcus* [inclusiv rezistent la meticilină (MRSA)], *Eikenella corrodens* și *Capnocytophaga canimorsus*. Sunt frecvent prezente și bacterii anaerobe, precum *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Prevotella* și *Porphyromonas* spp.

În timp ce majoritatea infecțiilor produse de mușcăturile canine sunt localizate la locul injuriei, multe dintre microorganisme sunt capabile să producă infecție sistemică, precum bacteriemie, meningită, abcese cerebrale, endocardită și chorioamniotită. Aceste infecții sunt mai probabile la gazdele care prezintă edem sau au drenajul limfatic compromis la nivelul extremității afectate (de exemplu, o mușcătură a brațului la o femeie cu mastectomie), precum și la pacienții imunocompromiși terapeutic sau patologic (de exemplu, terapia cu glucocorticoizi, lupusul eritematos sistemic, leucemia acută sau ciroza hepatică). În plus, mușcăturile și zgârieturile de câini pot produce patologii sistemice precum rabia (cap. 101) sau tetanosul (cap. 44).

Infecția cu *C. canimorsus* consecutiv mușcăturii de câine poate duce la sepsis fulminant, coagulare intravasculară diseminată și insuficiență renală, mai ales la gazdele splenectomizate, cu disfuncție hepatică sau la imunodeprimați. Acest patogen este un bacil gram-negativ subțire, dificil de cultivat pe majoritatea mediilor solide, dar care se dezvoltă bine pe multe medii lichide. Bacteriile pot fi uneori observate în citoplasma polimorfonuclearelor pe frotiul Wright din sângele periferic, recoltat de la pacienții septici. Tularemia (cap. 63) poate și ea să fie transmisă prin mușcătura de câine.

MUȘCĂTURILE DE PISICĂ

Deși mai puțin frecvente decât cele de câine, mușcăturile și zgârieturile de pisică se infectează la 50% din cazuri. Caninii subțiri și ascuțiți ai pisicilor pătrund profund la

nivelul țesuturilor, probabilitatea producerii artritei septice sau a osteomielitei fiind crescută. Apariția acestora este cu atât mai frecventă, cu cât leziunile sunt localizate deasupra sau în apropierea unei articulații, mai ales la nivelul mâinii. Femeile sunt mușcate de pisici mai frecvent ca bărbații. Aceste leziuni implică mai ales mâinile și brațele. Atât mușcăturile, cât și zgârieturile de pisică sunt expuse la infecții cu bacterii din orofaringele pisicii. *Pasteurella multocida*, un cocobacil mic, gram negativ, este o componentă normală a florei feline implicată în cele mai multe cazuri de infecții ale plăgilor produse de pisici. Similar cu mușcăturile canine, microflora care produce infectarea plăgii este mixtă. În rest, microorganismele infectante în cazul mușcăturii de pisică sunt asemănătoare cu cele din cazul plăgii mușcate canine.

Aceiași factori de risc favorizează apariția infecției sistemice. Infecțiile cu *Pasteurella* tind să avanseze rapid, frecvent în câteva ore, producând inflamație severă cu secreții purulente. Animalele pot transmite *Pasteurella* și prin picăturile Flügge, producând pneumonie sau bacteriemie. Asemenea mușcăturilor canine, mușcăturile feline pot transmite rabia sau pot să ducă la apariția tetanosului. Infecția cu *Bartonella henselae* produce boala ghearelor de pisică (cap. 65) și este o consecință tardivă a zgârieturilor și mușcăturilor de pisică. Tularemia (cap. 63) poate și ea fi produsă prin mușcătura de pisică.

ALTE MUȘCĂTURI DE ANIMALE

Multe specii de animale pot să producă plăgi mușcate care să se infecteze. Frecvent, aceste mușcături apar consecutiv expunerii ocupaționale (fermieri, veterinari, personalul din laboratoare) sau al expunerii recreaționale (vânători, cei care practică campingul în sălbăticie, proprietarii de animale exotice). În general, microbacteriologia plăgii mușcate reflectă flora orală a animalului care a provocat-o. Majoritatea felinlor, inclusiv pisicile sălbatice, prezintă floră cu *P. multocida*. Mușcăturile produse de animale acvatice precum aligatorii sau peștii piranha pot să prezinte *Aeromonas hydrophila*. Mușcăturile produse de șerpii veninoși (cap. 131) produc reacții inflamatoare severe cu necroză tisulară, ceea ce face plaga mușcată foarte susceptibilă la infecții. Flora orală a șerpilor include multe specii de aerobi și anaerbi, precum *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Staphylococcus epidermidis, Bacteroides fragilis* și speciile *Clostridium*. Mușcăturile produse de alte primate decât omul se infectează în general cu floră asemănătoare celei observabile în cazul mușcăturilor produse de om (vezi în continuare). Mușcăturile maimuțelor din lumea veche (*Macaca)* pot să conducă la transmiterea virusului B (*Herpesvirus simiae,* herpes virus cercopithecin), care poate produce infecție severă a sistemului nervos central la om. Mușcăturile focilor, leilor de mare și urșilor polari produc o infecție cronică supurativă cunoscută ca „deget de focă“, care este probabil cauzată de una sau mai multe specii de *Mycoplasma* care colonizează aceste animale.

Rozătoarele mici, precum șoarecii, șobolanii și gerbilii, la fel ca animalele care se hrănesc cu aceste rozătoare pot să transmită *Streptobacillus moniliformis* (un bacil gram-negativ microaerofil pleiomorf) sau *Spirillum minor (*o spirochetă), care produce boala numită *febra mușcăturii de șobolan*. Marea majoritate a cazurilor din Statele Unite sunt streptobacilare, în timp ce infecția cu *Spirillum* apare mai ales în Asia.

În SUA, mușcăturile de șoarece apar cel mai frecvent fie la personalul din laboratoarele de cercetare, fie la persoanele care locuiesc în case infestate (mai ales copiii). Febra mușcăturii de șobolan se diferențiază de infecția acută a plăgii mușcate prin caracteristicile sale clinice ce apar după ce plaga inițială s-a vindecat. Boala streptobacilară se manifestă după o perioadă de incubație de 3-10 zile. Inițial apar febră, frisoane, mialgii, cefalee și artralgii migratorii severe, urmate de rash maculopapular prezent tipic la nivelul palmelor și al plantelor, putând deveni confluent sau purpuric. Complicațiile acestei afecțiuni sunt endocardita, miocardita, meningita, pneumonia și abcese în multe organe. *Febra Haverhill* este o infecție cu *S. moniliformis,* transmisă prin consumul laptelui sau al apei contaminate, cu manifestări clinice similare. Febra mușcăturii de șobolan streptobacilare era frecvent fatală în era preantibiotică. Diagnosticul diferențial se face cu febra pătată a Munților Stâncoși, boala Lyme, leptospiroza și sifilisul secundar. Diagnosticul se face prin observarea directă a microorganismului patogen în țesuturi sau sânge, prin cultura acestuia pe medii îmbogățite sau prin testări serologice cu aglutinine specifice.

Infecția cu *Spirillum* (denumită *sodoku* în Japonia) provoacă durere și edem violaceu la nivelul plăgii mușcate, cu limfangită și adenopatii regionale, după 1-4 săptămâni de incubație. Afecțiunea sistemică include febră, frisoane și cefalee. Leziunea inițială se poate transforma în escară. Diagnosticul se realizează prin vizualizarea directă a spirochetelor în sânge sau în țesut sau prin inocularea la animalul de laborator.

În cele din urmă, NO-1 (CDC nonoxidizer group 1) este o bacterie asociată atât cu mușcăturile de câine, cât și cu cele ale pisicii. Infecțiile cu NO-1 se manifestă mai ales localizat (cu abces sau celulită). Aceste infecții pot să apară la pacienți fără alte comorbidități, putând să progreseze spre o infecție sistemică. Caracteristicele fenotipice ale NO-1 se aseamănă cu cele ale speciei *Acinetobacter*; NO-1 este oxidazo-, indol- și ureazo-negativ. Toate tulpinile izolate până în prezent au fost sensibile la aminoglicozide, antibiotice β-lactamice, tetracicline, chinolone și sulfonamide.

MUȘCĂTURILE PRODUSE DE OM

Mușcăturile produse de om pot fi asupra propriei persoane, pot afecta personalul medical de îngrijire, pot apărea în contextul unor altercații, al abuzului domestic, sau în cursul activității sexuale. Mușcăturile umane se infectează mai frecvent ca mușcăturile produse de alte animale (aproximativ 10-15%). Aceste infecții prezintă microfloră diversă, care reflectă flora orală umană cu specii multiple de bacterii aerobe și anaerobe. Speciile izolate frecvent sunt streptococii viridans, *S. aureus, E. corrodens* (prezente în mod particular în cadrul altercațiilor) și *Haemophilus influenzae*. Speciile anaerobe, precum *Fusobacterium nucleatum* și *Prevotella, Porphyromonas* și *Peptostreptococcus* spp. pot fi izolate din până la 50% din plăgile mușcate umane infectate, multe dintre aceste bacterii producând β-lactamaze. Flora orală a pacienților spitalizați și debilitați include frecvent Enterobacteriaceae, pe lângă microorganismele uzuale. Hepatita B, hepatita C, infecția cu virusul herpes simplex, sifilisul, tuberculoza, actinomicoza și tetanosul pot fi și ele transmise prin mușcături umane; deși improbabilă, din punct de vedere biologic este posibilă transmiterea HIV.

Mușcăturile umane pot fi plăgi „ocluzive", produse prin mușcare propriu-zisă, sau răni produse în cadrul altercațiilor, când pumnii unui individ lovesc dinții unui altui individ, producând lacerarea traumatică a mâinii. Leziunile mușcate apărute în contextul altercațiilor sunt mult mai frecvente decât cele ocluzive și se soldează, de asemenea, cu infecții mai grave, ele facilitând colonizarea bacteriană a țesuturilor profunde ale mâinii, precum oasele, articulațiile și tendoanele. Poziția strânsă a pumnului urmată de extensie secundar loviturii favorizează și ea această contaminare, prin retracția tendoanelor care transportă bacteriile spre profunzime. În plus, pacienții se adresează la medic doar după apariția de infecție francă.

ABORDAREA PACIENTULUI **Mușcăturile animale sau umane**

Este necesară o anamneză atentă, care să includă tipul animalului care a produs leziunea, tipul de atac (provocat sau neprovocat) și intervalul de timp scurs de la momentul injuriei și până la prezentarea la medic. Autoritățile locale și regionale de sănătate publică trebuie contactate pentru verificarea riscului ca o anumită specie de animal să fie sau nu purtătoare de virusul rabic și pentru localizarea și observarea animalului care a produs injuria atunci când se decide administrarea de profilaxie împotriva rabiei (cap. 101). Plăgile mușcate umane suspecte trebuie să ridice suspiciunea și anamneza să fie dirijată spre elemente de abuz domestic sau asupra copiilor. Sunt importante detaliile referitoare la alergiile la antibiotice, imunosupresie, splenectomie, boală renală cronică, mastectomie și istoricul de vaccinări. Plaga trebuie inspectată atent pentru semne de infecție, precum eritem, exsudat și miros fetid. Trebuie evaluat tipul rănii (înțepată, lacerație sau zgârietură), profunzimea penetrației în țesuturi și posibila afectare a articulațiilor, a tendoanelor, a nervilor sau a oaselor. Este utilă includerea unei poze a plăgii în fișa medicală a pacientului. De asemenea, se impune practicarea examenului fizic complet, cu evaluarea parametrilor vitali, cât și a limfangitei, a limfadenopatiilor, a leziunilor dermatologice și a unei eventuale impotențe funcționale. Plăgile de la nivelul mâinilor ar trebui să fie evaluate de un chirurg specializat în această zonă, care poate să evalueze cu precizie afectarea tendoanelor, a nervilor și a mușchilor. Radiografiile sunt necesare pentru verificarea penetrării unui os sau pentru a detecta prezența unui fragment dentar la nivelul rănii. Este esențială obținerea de culturi și de frotiuri Gram în caz de plagă infectată, cu practicarea de culturi anaerobe în caz de abces, țesut devitalizat sau exsudat cu miros fetid. Se poate utiliza un băț cu tampon pentru a obține culturi din rănile profunde punctiforme și din lacerațiile de mici dimensiuni. Este utilă obținerea de culturi din plăgile neinfectate produse de mușcăturile altor animale decât pisicile și câinii, întrucât flora orală a acestora este mai puțin previzibilă. Dacă se suspicionează prezența infecției sistemice, se recoltează o hemoleucogramă și hemoculturi.

TRATAMENT **Infecțiile plăgii mușcate**

ÎNGRIJIREA PLĂGII Închiderea primară a plăgii mușcate este un subiect controversat. Mulți medici preferă să nu închidă per primam a plăgii care este sau va fi infectată; plaga se spală cu lichid abundent, țesuturile devitalizate se debridează, corpii străini se înlătură și se apropie marginile plăgii. Închiderea primară întârziată poate fi tentată odată ce riscul de infecție s-a diminuat. Plăgile înțepate în urma mușcăturilor de pisică ar trebui lăsate nesuturate, întrucât ele se infectează foarte frecvent. Plăgile la nivel facial sunt frecvent suturate per primam după ce s-au efectuat curățarea și spălarea insistentă a acestora, datorită importanței sporite a unui rezultat cosmetic optim la acest nivel și a factorilor anatomiciu, precum fluxul sanguin crescut și absența edemului ortostatic, care scade riscul de infecție.

TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Infecția stabilită Antibioticele ar trebui administrate în toate cazurile de plagă mușcată infectată, iar acestea ar trebui să fie alese în funcție de cei mai probabili patogeni, luând în considerare specia de animal care a produs rana și rezultatele frotiului Gram și a culturilor **(tabelul 35-1)**. Pentru mușcăturile de câine și de pisică, antibioticele alese trebuie să fie active împotriva *S. aureus*, *Pasteurella* spp., *C. canimorsus*, streptococi și anaerobi orali. În cazul mușcăturilor produse de om, sunt necesare antibiotice eficiente împotriva *S. aureus*, *H. influenzae* și anaerobilor orali pozitivi pentru β-lactamaze. Cea mai bună combinație pare să fie cea dintre o penicilină cu spectru larg și un inhibitor de β-lactamaze (amoxicilină/acid clavulanic, ticarcilină/acid clavulanic, ampicilină/sulbactam). Sunt potrivite și cefalosporinele de generația a doua (cefuroxim, cefoxitin), care oferă o acoperire extinsă. Alegerea unui antibiotic în cazul pacienților alergici la penicilină este mai dificilă (mai ales în cazul celor cu hipersensibilitate de tip imediat, la care utilizarea de cefalosporine este foarte riscantă), alegerea făcându-se în primul rând pe evaluarea sensibilității *in vitro*, întrucât datele asupra eficienței clinice nu sunt exacte. Combinația unui antibiotic activ asupra cocilor gram-pozitivi și a anaerobilor (precum clindamicina) cu trimetoprim-sulfametoxazol sau cu fluorochinolone, care sunt active asupra celorlalți posibili patogeni, este o alegere posibilă. Datele *in vitro* sugerează că azitromicina oferă acoperire împotriva bacteriilor cel mai frecvent izolate din plăgile mușcate infectate. Odată cu răspândirea MRSA în comunitate și cu apariția dovezilor conform căreia MRSA se poate transmite între om și alte specii animale, utilizarea empirică de agenți activi asupra MRSA ar putea să fie luată în considerare la cazurile considerate cu risc înalt, până la obținerea rezultatului culturilor.

Antibioticele sunt administrate 10-14 zile, fiind necesară urmărirea atentă a răspunsului la tratament. Eșecul antibioterapiei trebuie să conducă la luarea în considerare a diagnosticelor diferențiale și la evaluarea chirur-

gicală pentru drenaj și debridare. În cazul apariției complicațiilor, precum osteomielita sau artrita septică, se impune o durată mai lungă de tratament.

Tratamentul sepsisului cu *C. canimorsus* se face cu penicilină IV, două săptămâni (două milioane de unități IV, la fiecare 4 ore), pe lângă măsurile suportive. Alți agenți terapeutici utilizabili sunt cefalosporinele sau fluorochinolonele. Infecțiile grave cu *P. multocida* (de exemplu, pneumonie, sepsis sau meningită) necesită, de asemenea, tratament IV cu penicilină G sau cu alți agenți precum cefalosporinele de generația a doua sau a treia sau ciprofloxacina.

Mușcăturile produse de șerpi veninoși (cap. 131) pot să nu necesite tratament antibiotic. Întrucât este dificilă diferențierea semnelor de infecție de semnele distrucției tisulare induse de veninul șerpilor, mulți experți recomandă administrarea de antibioterapie împotriva germenilor care alcătuiesc flora orală a șerpilor, fiind eficienți agenții cu spectru larg, precum ceftriaxona (1-2 g IV, la 12-24 de ore) sau ampicilină/sulbactam (1,5-3 g IV, la 6 ore).

„Degetul de focă" (*seal finger*) pare să răspundă la tratamentul cu doxiciclină (100 mg de două ori pe zi, durata tratamentului stabilindu-se în funcție de răspunsul clinic).

TABELUL 35-1

MANAGEMENTUL INFECȚIILOR PLĂGILOR MUȘCATE DE OM SAU ANIMAL

SPECIA CARE A PROVOCAT LEZIUNEA	PATOGENI FRECVENȚI	ANTIBIOTICE PREFERATE[a]	ALTERNATIVE PENTRU PACIENȚII ALERGICI LA PENICILINĂ	PROFILAXIA ÎN CAZ DE PLAGĂ PRECOCE, NEINFECTATĂ	ALTE OBSERVAȚII
Câine	*Staphylococcus aureus, Pasteurella multocida*, anaerobi, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilină/clavulanat (250-500 mg PO, x 3/zi) sau ampicilină/sulbactam (1,5-3 g IV la 6 ore)	Clindamicină (150-300 mg PO x 4/zi) plus TMP-SMX (o tabletă DS PO x 2/zi), sau ciprofloxacină (500 mg PO x 2/zi)	Uneori[b]	Se ia în considerare profilaxia rabiei
Pisică	*P. multocida, S. aureus*, anaerobi	Amoxicilină/clavulanat sau ampicilină/sulbactam, ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus sau fluorochinolonă	De obicei	Se ia în considerare profilaxia rabiei. Evaluarea atentă a penetrării articulațiilor/oaselor
Om, ocluzională	Streptococi viridans, *S. aureus, H. influenzae*, anaerobi	Amoxicilină/clavulanat sau ampicilină/sulbactam, ca mai sus	Eritromicină (500 mg PO x 4/zi) sau o fluorochinolonă	Întotdeauna	Examinarea tendoanelor, a nervilor sau a articulațiilor
Om, în altercație	Ca la cele prin ocluzie plus *Eikenella corrodens*	Ampicilină/sulbactam ca mai sus sau imipenem (500 mg la 6 ore)	Cefoxitin[c]	Întotdeauna	Examinarea tendoanelor, a nervilor sau a articulațiilor
Maimuță	Ca la mușcăturile umane	Ca la mușcăturile umane	Ca la mușcăturile umane	Întotdeauna	În cazul mușcaturii de macaci – se ia în considerare profilaxia cu aciclovir pentru virusul B
Șarpe	*Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Bacteroides fragilis, Clostridium* spp.	Ampicilină/sulbactam, ca mai sus	Clindamicină plus TMP-SMX ca mai sus sau o fluorochinolonă	Uneori, mai ales în caz de șerpi veninoși	Administrare de antivenin în cazul mușcăturii de șerpi veninoși
Rozătoare	*Streptobacillus moniliformis, Leptospira* spp., *P. multocida*	Penicilină V (500 mg PO x 4/zi)	Doxiciclină (100 mg PO x 2/zi)	Uneori	—

[a]Alegerea antibioticelor ar trebui făcută în funcție de datele obținute din culturi, atunci când acestea sunt disponibile. Sugestiile de terapie empirică prezentate mai sus necesită adaptarea la fiecare caz și la condițiile locale. Administrarea de antibiotice IV ar trebui rezervată pacienților spitalizați. Se poate administra o singură doză de antibiotic IV pacienților care vor fi externați după managementul inițial.
[b]Antibioticele profilactice sunt indicate pentru plăgile severe sau extinse, răni la nivelul feței sau plăgi prin zdrobire; când sunt afectate oasele sau articulațiile și când sunt prezente comorbidități (vezi textul).
[c]Poate fi riscantă la pacienții cu reacție de hipersensibilitate imediată la penicilină.
Abrevieri: DS, doză dublă (double strength); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Terapia prezumptivă sau profilactică Utilizarea de antibiotice la pacienţii care se prezintă imediat după producerea muşcăturii este un subiect controversat. Deşi infecţia simptomatică este de cele mai multe ori absentă în acest moment, multe plăgi recente vor prezenta la nivel microscopic infectare şi multe dintre acestea vor deveni infectate. Există studii limitate în ceea ce priveşte profilaxia infecţiilor plăgilor muşcate, cele existente incluzând un număr mic de pacienţi şi testând diverse protocoale. O meta-analiză a opt studii clinice randomizate în care s-a administrat antibioterapie profilactică pacienţilor cu muşcături de câine a demonstrat o scădere a ratei de infecţie cu 50%. În absenţa unor studii clinice de amploare, alegerea agenţilor terapiei empirice a plăgilor muşcate se face luând în considerare specia de animal, localizarea, severitatea şi extensia plăgii şi comorbidităţile gazdei. Toate plăgile muşcate produse de om sau maimuţă necesită tratament prezumptiv, întrucât rata infectării acestora este înaltă. Majoritatea muşcăturilor de pisică necesită tratament, mai ales cele de la nivelul mâinii. Alţi factori care pledează în favoarea profilaxiei infecţiei plăgilor muşcate sunt leziunile severe (în cazul rănilor zdrobite), atingerea osoasă sau articulară, localizare la nivelul mâinii sau a regiunii genitale, sau imunodepresia gazdei din cauza afectării hepatice sau splenectomieii, mastectomie anterioară pe partea corespunzătoare unei leziuni a membrului superior. Când se administrează antibioterapie profilactică, durata optimă de tratament este de 3-5 zile.

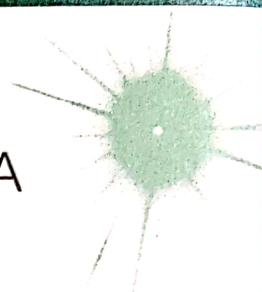
Profilaxia rabiei şi a tetanosului Profilaxia rabiei, constând în imunizare pasivă imunoglobuline IV (infiltrarea în plagă şi în jurul acesteia cu cea mai mare doză posibilă) şi imunizare activă cu vaccin antirabic, se recomandă în urma consultărilor cu autorităţile de sănătate publică pentru multe muşcături şi zgârieturi produse de animale sălbatice (şi unele animale domestice), precum şi pentru anumite tipuri de contacte care nu s-au soldat cu muşcături (cap. 101). Rabia este endemică printre multe specii de animale, inclusiv la câini şi pisici în multe zone din lume. Multe dintre autorităţile locale de sănătate publică impun raportarea tuturor cazurilor de plăgi muşcate. Se recomandă administrarea de rapel la vaccinul antitetanic dacă pacientul a primit anterior o schemă completă de vaccinare, dar nu a fost reimunizat în ultimii cinci ani. La pacienţii care nu au fost vaccinaţi complet anterior se recomandă efectuarea schemei complete şi administrarea de imunoglobulină antitetanică. Menţinerea ridicată a zonei muşcate este o măsura adiţională utilă terapiei antimicrobiene. De asemenea, este utilă mobilizarea zonei afectate, mai ales în cazul plăgii mâinii.

SECȚIUNEA A IV-A

INFECȚIILE BACTERIENE

CAPITOLUL 36

TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE



Gordon L. Archer ■ Ronald E. Polk

Dezvoltarea vaccinurilor și a medicamentelor care previn sau vindecă infecțiile bacteriene a reprezentat una dintre contribuțiile majore ale secolului XX la creșterea longevității și a calității vieții umane. Antibioticele sunt unele dintre cele mai utilizate medicamente la nivel mondial. Administrate corect, aceste medicamente salvează vieți. Totuși, utilizarea lor nechibzuită crește costul îngrijirii medicale, conduce la multiple efecte secundare și interacțiuni medicamentoase și favorizează creșterea rezistenței bacteriilor la acestea, medicamente anterior eficiente devenind inutile. Folosirea rațională a antibioticelor depinde de înțelegerea (1) mecanismelor de acțiune, a spectrului de activitate, a farmacocineticii, a farmacodinamicii, a toxicității și a interacțiunilor medicamentoase, (2) a mecanismelor care stau la baza apariției rezistenței la antibiotice și (3) a strategiilor care trebuie adoptate pentru limitarea apariției rezistenței bacteriilor la antibiotice. În plus, decizia terapeutică trebuie să țină cont și de parametrii specifici ai pacienților, precum sediul infecției, adminstrarea concomitentă a altor medicamente, prezența alergiilor, statusul imun și capacitatea de epurare a substanțelor toxice. Acest capitol oferă informațiile necesare pentru alegerea informată a unui agent antibacterian.

MECANISME DE ACȚIUNE

Antibioticele acționează asupra unor ținte precise din celula bacteriană, care nu sunt prezente în celulele mamiferelor. Scopul este limitarea toxicității împotriva gazdei și maximizarea activității chimioterapeutice împotriva microorganismelor invadatoare. *Antibioticele bactericide* omoară bacteriile acoperite de spectrul lor de acțiune, în timp ce *antibioticele bacteriostatice* doar inhibă creșterea acestora. Deși antibioticele bacteriostatice sunt eficiente în tratarea majorității infecțiilor, activitatea bactericidă poate fi necesară pentru vindecarea pacienților cu deficiențe imunitare (de exemplu, neutropenie), cu focare infecțioase izolate (de exemplu, endocardită sau meningită) sau cu infecții specifice (precum bacteriemia cu *Staphylococcus aureus*). Mecanismele de acțiune care vor fi discutate în detaliu în acest capitol sunt rezumate în **tabelul 36-1** și descrise schematic în **fig. 36-1**.

INHIBIȚIA SINTEZEI PERETELUI BACTERIAN

Peretele extern rigid al bacteriilor reprezintă o diferență majoră între celulele bacteriene și cele ale mamiferelor. Acest perete protejează bacteriile împotriva rupturii osmotice, care ar apărea imediat în absența peretelui bacterian din cauza hiperosmolarității importante a bacteriei în raport cu mediul gazdei (până la 20 atm). Structura care conferă rigiditate și rezistență la liza osmotică peretelui bacterian al bacteriilor gram-pozitive și al celor gram-negative este un peptidoglican, alcătuind o rețea de mari dimensiuni unită prin legături covalente, care înconjoară bacteria ca un sac. La bacteriile gram-pozitive peptidoglicanul reprezintă singura structură stratificată externă a membranei celulare, care este groasă (20-80 nm), în timp ce la bacteriile gram-negative există o a doua membrană peste stratul subțire de peptidoglican (1 nm).

Agenții chimioterapeutici care țintesc peretele peptidoglican în orice moment al sintezei, al exportului, al asamblării și al formării legăturilor încrucișate în moleculele de peptidoglican determină inhibarea creșterii celulei bacteriene și, de cele mai multe ori, moartea bacteriei. Peptidoglicanul este compus din (1) schelet alcătuit din două zaharide care alternează, *N*-acetilglicozamina și acidul *N*-acetilmuramic, (2) un lanț de patru aminoacizi care se extinde în jos de la nivelul scheletului (tije peptidice) și (3) o punte peptidică prin care se realizează legăturile încrucișate între lanțurile peptidice. Peptidoglicanul se formează prin adiția subunităților (un zahar cu câte cinci aminoacizi atașați) care se asamblează în citoplasmă și sunt transportate prin membrana citoplasmatică spre suprafața celulei. Consecutiv, formarea legăturilor încrucișate poate avea loc după clivarea aminoacidului terminal al tijelor peptidice.

Practic toate antibioticele care inhibă sinteza peretelui bacterian sunt bactericide, întrucât ele conduc în cele din urmă la liza osmotică a celulei. Totuși, pierderea integrității celulei bacteriene consecutiv acțiunii antibioticelor care împiedică formarea peretelui se datorează enzimelor remodelante ale peretelui bacterian proprii bacteriilor (autolizine), care clivează legăturile peptidoglicanice în cursul normal al creșterii celulare. În prezența antibioticelor care

TABELUL 36-1

MECANISME DE ACȚIUNE ȘI DE REZISTENȚĂ ALE PRINCIPALELOR CLASE DE ANTIBIOTICE

LITERA PENTRU FIG. 36-1	ANTIBIOTIC[a]	ȚINTA BACTERIANĂ PRINCIPALĂ	MECANISMELE DE ACȚIUNE	MECANISMELE MAJORE DE REZISTENȚĂ
A	β-lactamine (peniciline, cefalosporine)	Peretele bacterian	Inhibă cross-linkarea peretelui bacterian	1. Inactivarea antibioticelor prin β-lactamaze 2. Lipsa de sensibilitate a țintei (modificarea proteinelor de legare ale penicilinei) 3. Permeabilitate scăzută (alterarea porinelor de la nivelul membranei externe a gram-negativilor) 4. Eflux activ
B	Vancomicină	Peretele bacterian	Interferează cu adăugarea de noi subunități la peretele celular (muramil pentapeptidază)	Modificarea țintei (substituția aminoacidului terminal al subunității peptidoglican)
	Bacitracină	Peretele bacterian	Previne adăugarea de noi subunități la peretele celular prin inhibarea reciclării transportorului lipidic membranar	Nedefinit
C	Macrolide (eritromicina)	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 50S	1. Modificarea țintei (metilare ribozomală și mutația rRNA 23S) 2. Eflux activ
	Lincosamide (clindamicină)	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 50S Blochează elongarea lanțului peptidic	1. Modificarea țintei (metilare ribosomală) 2. Reflux activ
D	Cloramfenicol	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 50S Blochează atașarea ARNt aminoacil	1. Inactivarea antibioticului (cloramfenicol acetiltransferază) 2. Eflux activ
E	Tetraciclina	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 30S Blochează atașarea ARNt aminoacil	1. Scăderea acumulării de antibiotic intracelular (eflux activ) 2. Lipsa de sensibilitate a țintei
F	Aminoglicozide (gentamicină)	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 30S Inhibă translocarea ARNt peptidil	1. Inactivarea antibioticului (enzimă care modifică aminoglicozidele) 2. Permeabilitate scăzută prin membrana externă a gram-negativilor 3. Eflux activ 4. Metilare ribozomală
G	Mupirocin	Sinteza proteică	Inhibă izoleucin ARNt sintetaza	Mutația genei pentru proteinele țintă sau achiziția de noi gene pentru ținte rezistente la antibiotic
H	Streptogramine [quinupristin/dafopristin (Synercid)]	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 50S Blochează elongarea lanțului peptidic	1. Alterarea țintei (metilare ribozomală: dalfopristin) 2. Eflux activ (quinupristin) 3. Inactivarea antibioticului (quinupristin, dalfopristin)
I	Linezolid	Sinteza proteică	Se leagă la subunitatea ribozomală 50S Inhibă inițierea sintezei proteice	Alterarea țintei (mutația 23S ARNr)
J	Sulfonamide și trimetoprim	Metabolismul celular	Inhibă complet enzimele implicate în cele două etape ale biosintezei acidului folic	Producerea de ținte rezistente [dihidropteroat sintetaza (sulfonamide) și dihidrofolat reductaza (trimetoprim)] care permit evitarea blocajului metabolic

(*continuare*)

TABELUL 36-1

MECANISME DE ACȚIUNE ȘI DE REZISTENȚĂ ALE PRINCIPALELOR CLASE DE ANTIBIOTICE (*CONTINUARE*)

LITERA PENTRU FIG. 36-1	ANTIBIOTIC[a]	ȚINTA BACTERIANĂ PRINCIPALĂ	MECANISMELE DE ACȚIUNE	MECANISMELE MAJORE DE REZISTENȚĂ
K	Rifampicină	Sinteza acizilor nucleici	Inhibă ARN polimeraza ADN dependentă	Rezistența țintei (mutația genei pentru polimerază)
L	Metronidazol	Sinteza acizilor nucleici	Generează intermediari reactivi cu durată scurtă de acțiune care alterează ADN prin sistemul de transfer al electronilor	Nedefinit
M	Chinolone (ciprofloxacină)	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN girazei (subunitatea A) și a topoizomerazei IV	1. Rezistența țintei (mutația genelor girazei) 2. Scăderea acumulării intracelulare de antibiotic (eflux activ)
	Novobiocină	Sinteza ADN	Inhibă activitatea ADN girazei (subunitatea B)	Nedefinit
N	Polimixine (polimixina B)	Membrana celulară	Alterează permeabilitatea membranară prin modificarea sarcinii electrice	Nedefinit
	Gramcidina	Membrana bacteriană	Formează pori	Nedefinit
O	Daptomicină	Membrana bacteriană	Formează canale care alterează potențialul de membrană	Modificarea potențialului de membrană

[a] Compușii din paranteză sunt reprezentanții majori ai fiecărei clase.

inhibă creșterea peretelui bacterian, autoliza are loc fără activarea proceselor de reparare a peretelui; apar astfel slăbirea peretelui și ulterior liza acestuia. Așa cum va fi descris în continuare, antibioticele acționează la mai multe niveluri pentru a inhiba sinteza peretelui bacterian.

Bacitracina

Bacitracina este un peptid ciclic care inhibă conversia la forma activă a transportorului lipidic care deplasează subunitățile hidrosolubile citoplasmatice de peptidoglican prin membrana celulară către exteriorul celulei.

Glicopeptidele

Glicopeptidele [vancomicină, teicoplanină și telavancină (lipoglicopeptid)] sunt antibiotice cu greutate moleculară mare, care se leagă la capătul D-alanină-D-alanină al tulpinilor peptidice în momentul în care subunitățile se află în exteriorul celulei, dar încă atașate de transportorul lipidic. Această legătură inhibă steric adăugarea de noi unități la scheletul peptidoglicanic.

Antibioticele β-lactamice

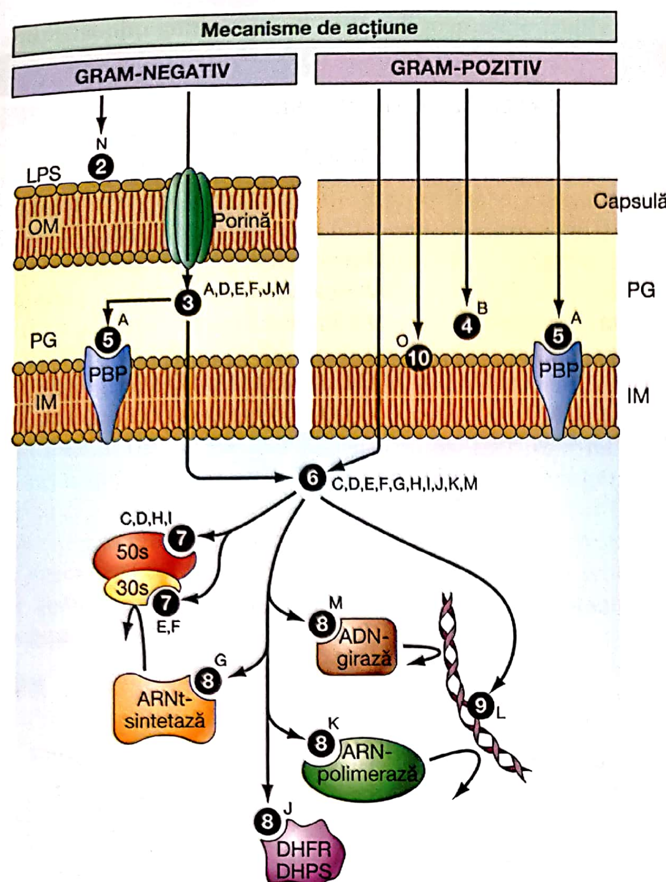
Antibioticele β-lactamice (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii și monobactamii; **tabelul 36-2**) sunt alcătuite dintr-un inel β-lactam alcătuit din patru componente, acest inel prevenind *transpeptidarea* (reacția de încrucișare). Energia necesară pentru atașarea unei punți peptidice între două tulpini peptidice este obținută din clivarea unui reziduu terminal de D-alanină de la o tulpină peptidică. Puntea peptidică este apoi atașată la penultima D-alanină de enzimele numite transpeptidaze. Inelul β-lactam al antibioticului formează o legătură covalentă acil ireversibilă cu enzima transpeptidază (probabil datorită similarității sterice a antibioticului cu ținta enzimei, D-alanină-D-analină), prevenind cross-linkarea. Transpeptidazele și alte enzime similare implicate în cross-linkare sunt denumite proteine de legare a penicilinei (PBP), întrucât toate au situri active care leagă antibioticele β-lactamice.

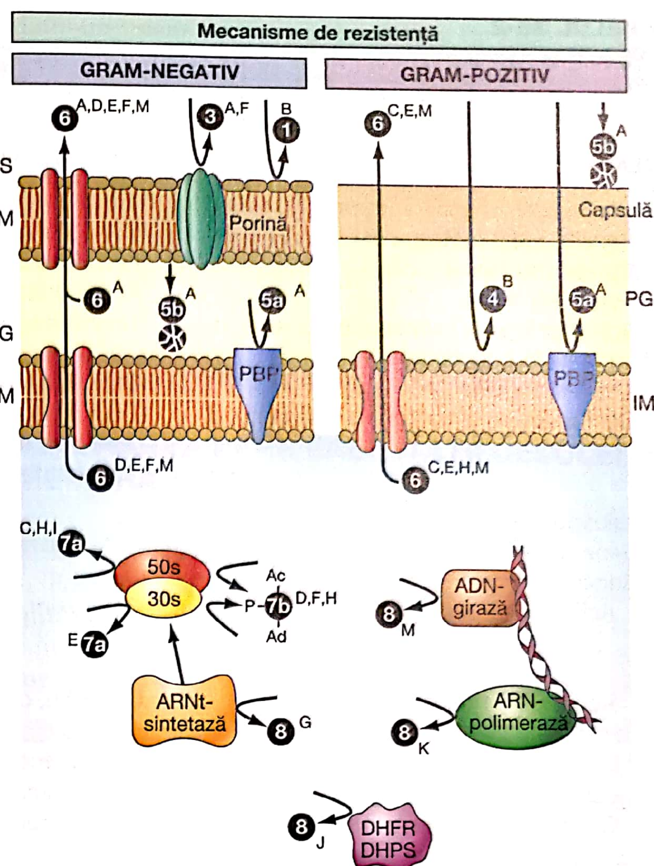
INHIBIȚIA SINTEZEI PROTEINELOR

Majoritatea antibioticelor care inhibă sinteza proteică interacționează cu sistemul ribozomal bacterian. Componența diferită a sistemului ribozomal bacterian față de cel uman conferă selectivitate de acțiune acestei clase de antibiotice.

Aminoglicozidele

Aminoglicozidele (gentamicina, kanamicina, tobramicina, streptomicina, neomicina și amikacina) sunt un grup de compuși asemănători din punct de vedere structural, alcătuiți din trei hexoze legate. Aceste antibiotice au efect bactericid prin legarea ireversibilă la subunitatea ribozomală bacteriană 30S și prin inhibarea translocării peptidil-ARNt de la situl A la situl P. Preluarea aminoglicozidelor și penetrarea peretelui bacterian de către acestea este un proces aerob, dependent de energie. Din acest motiv, activitatea aminoglicozidelor este marcat scăzută în mediile anaerobe. *Spectinomicina*, un antibiotic aminociclitol, acționează și ea asupra subunității ribozomale 30S, însă are un mecanism de





2 Acțiune emulsifiantă asupra membranei externe lipidice gram⊖.

3 Penetrarea antibioticelor hidrofile prin porinele de la nivelul membranei externe a gram⊖.

4 Difuziune liberă prin anvelopa celulelor gram⊕ cu legarea la PG din perete **sau**

5 Legarea la PBP din peretele celular. Antibioticul este localizat într-un spațiu extern de IM.

6 Difuziunea sau transportul antibioticelor cu țintă intracelulară prin IM.

7 Legarea la țintele ribozomale, ducând la inhibiția sintezei proteice.

8 Interacțiunea antibioticului cu proteinele țintă, ducând la modificări metabolice (DHFR, DHPS), ale sintezei proteice (sintetaza ARNt) sau ale acizilor nucleici (ADN-giraza, ARN-polimeraza).

9 Interacțiune directă a intermediarilor reactivi cu acidul nucleic.

10 Inserarea la nivelul membranei celulare, perturbând potențialul de membrană.

1 **Rezistență intrinsecă:** incapacitatea antibioticului de a penetra anvelopa gram⊖ (de exemplu, vancomicina).

3 Mutații la nivelul porinelor **scad penetrarea** intracelulară a antibioticelor.

4 **Producerea de ținte rezistente** prin achiziția unei gene care mediază producerea unui peptidoglican modificat.

5a **Producerea unei PBP rezistente la acțiunea β-lactaminelor** prin mutația genei sau prin achiziția unei gene noi.

5b **Inactivarea** antibioticelor β-lactamice de β-lactamaze din periplasmă (gram⊖) sau din mediul înconjurător (gram⊕).

6 **Eflux activ** al antibioticelor din citoplasmă sau din periplasma bacteriilor gram⊖.

7a Legare ribozomală redusă din cauza **modificării sitului-țintă.**

7b **Inactivarea** antibioticului prin modificări chimice care conduc la reducerea interacțiunii ribozomale.

8 Mutații la nivelul genelor țintă sau achiziția de noi gene care produc proteina **țintă rezistentă la antibiotic.**

FIGURA 36-1
Mecanismele de acțiune și de rezistență la antibiotice. Liniile negre indică interacțiunile antibioticelor cu celulele bacteriene, de la punctul de intrare în celulă și până la ținta asupra căreia acționează. Literele utilizate în figură indică clasele sau agenții antibacterieni din tabelul 36-1. Numerele corespund mecanismelor listate sub fiecare imagine. Abrevieri: 50S și 30S, subunitatea ribozomală mare și mică; Ac, acetilare; Ad, adenilare; DHFR, dihidrofolat reductază; DHPS, dihidropteroat sintetază; IM, membrană (citoplasmatică) internă; LPS, lipopolizaharidă; OM, membrană externă; P, fosforilare; PBP, proteina de legare a penicilinei; PG, peptidoglican.

acțiune diferit de al aminoglicozidelor, fiind mai degrabă un antibiotic bacteriostatic.

Macrolidele, ketolidele, lincosamidele

Antibioticele macrolide (editromicina, claritromicina și azitromicina) sunt alcătuite dintr-un ciclu lactonic de mari dimensiuni la care sunt atașate zaharuri. *Antibioticele ketolide*, inclusiv telitromicina, înlocuiesc cladinoza de la nivelul ciclului lactonic cu o grupare cetonă. Aceste zaharuri se leagă specific de subunitatea ribozomală bacteriană 50S și inhibă elongarea lanțului proteic. Deși nu sunt asemănătoare din punct de vedere structural macrolidelor, *lincosamidele* (clindamicina și lincomicina) se leagă de un sit al subunității 50s aproape identic sitului de legare al macrolidelor.

TABELUL 36-2

CLASIFICAREA ANTIBIOTICELOR α-LACTAMICE

CLASA	CALEA DE ADMINISTRARE	
	PARENTERALĂ	ORALĂ
Peniciline		
Sensibile la β-lactamază		
Cu spectru îngust	Penicilina G	Penicilina V
Active enteric	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Active enteric și antipseudomonas	Ticarcilina, piperacilina	Niciunul
Rezistente la β-lactamază		
Antistafilococice	Oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinate cu inhibitorii de β-lactamază	Ticarcilină plus acid clavulanic, ampicilină plus sulbactam, piperacilină plus tazobactam	Amoxicilină plus acid clavulanic
Cefalosporine		
Generație întâi	Cefazolin, cefapirin	Cefalexin, cefadroxil
Generația a doua		
Active pe *Haemophilus*	Cefuroxim, cefonicid, ceforanid	Cefaclor, cefuroxim axetil, ceftibutem, cefdinir, cefprozil, cefditoren, cefpodoxim[a]
Active pe *Bacteroides*	Cefoxitin, cefotetan	Niciunul
Generația a treia		
Cu spectru larg	Ceftriaxonă, cefotaxil, ceftizoxim	Niciunul
Cu spectru larg și antipseudomonas	Ceftazidim, cefepim	Niciunul
Cu spectru larg și anti-MRSA[b]	Ceftobiprol	Niciunul
Carbapenemi	Imipenem/cilastatin, meropenem, ertapenem, doripenem	Niciunul
Monobactami	Aztreonam	Niciunul

[a] Unele surse clasifică cefpodoximul ca antibiotic oral de generația a treia din cauza spectrului puțin mai larg.
[b] *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină.

Streptograminele

Streptograminele [quinupristin (streptogramina B) și dalfopristin (streptogramina A)], care se găsesc combinate în medicamentul Synercid, sunt macrolactone peptidice care se leagă la subunitatea ribozomală 50S și blochează sinteza proteică. Streptogramina B se leagă de un sit ribozomal similar sitului de legare al macrolidelor și lincosamidelor, în timp ce streptogramina A se leagă la un alt sit ribozomal, blocând faza tardivă a sintezei proteice. Cele două streptogramine acționează astfel în mod sinergic bactericid, dacă tulpina bacteriană este susceptibilă la ambii compuși.

Cloramfenicolul

Cloramfenicolul este alcătuit dintr-un unic nucleu aromatic și o catenă laterală scurtă. Acest antibiotic se leagă reversibil la porțiunea 50S a ribozomului bacterian, la nivelul unui sit apropiat de situl de legare al macrolidelor și lincosamidelor, inhibând formarea legăturilor peptidice prin blocarea atașării capătului aminoacidic al aminoacil-ARNt la ribozom.

Linezolidul

Linezolidul este singurul antibiotic disponibil comercial care aparține clasei oxazolidinonelor. Linezolidul se leagă la subunitatea ribozomală 50S și blochează inițierea sintezei proteice.

Tetraciclinele și glicilciclinele

Tetraciclinele (tetraciclina, doxiciclina și minociclina) și glicilciclinele (tigeciclina) sunt alcătuite din patru inele aromatice cu diverse grupări atașate la acestea. Ele interacționează reversibil cu subunitatea ribozomală bacteriană 30S, blocând legarea aminoacil-ARNt la complexul alcătuit din ARNm și ribozomi. Mecanismul diferă mult de mecanismul de acțiune al aminoglicozidelor, care se leagă la subunitatea 30S.

Mupirocinul

Mupirocinul (acidul pseudomonic) inhibă izoleucin ARNt-sintetaza prin competiție cu izoleucina bacteriană pentru legarea la situl de la nivelul enzimei, epuizând depozitele celulare de ARNt încărcate cu izoleucină.

INHIBAREA METABOLISMULUI BACTERIAN

Antimetaboliții sunt compuși sintetici care interferează cu sinteza de acid folic la nivelul bacteriei. Produșii căii de sinteză a acidului folic au funcție de coenzime pentru reacțiile de transfer ale carbonului, care sunt esențiale pentru sinteza timidinei, a tuturor purinelor și a diverși aminoacizi. Inhibarea sintezei folatului duce la oprirea creșterii bacteriene și, în unele cazuri, la moartea celulei bacteriene. Principalii

antimetaboliți antibacterieni sunt sulfonamidele (sulfisoxazol, sulfadiazina și sulfametoxazol) și trimetoprimul.

Sulfonamidele

Sulfonamidele sunt analogi structurali ai acidului *p*-aminobenzoic (PABA), unul dintre cele trei componente ale acidului folic (celelalte două fiind pteridina și glutamatul). Primul pas în sinteza acidului folic este adăugarea PABA la pteridină, reacție catalizată de enzima dihidropteroic acid sintetaza. Sulfonamidele concurează cu PABA ca substrat pentru această enzimă. Efectul selectiv al sulfonamidelor se datorează faptului că doar celulele bacteriene sunt capabile să sintetizeze acid folic, celulele mamiferelor neavând această capacitate, ele fiind dependente de surse exogene de acid folic. Totuși, activitatea sulfonamidelor este mult redusă de prezența în exces a PABA sau de adăugarea exogenă a produșilor finali ai reacțiilor de transfer al unui singur carbon (de exemplu, timidină și purine). Concentrații crescute ale acestor substanțe pot fi prezente în unele infecții secundar distrugerii tisulare și a leucocitelor, ducând la scăderea eficienței sulfonamidelor.

Trimetoprimul

Trimetoprimul este o diaminopirimidină, un analog structural al fracțiunii pteridină a acidului folic. Trimetoprimul este un inhibitor competitiv al dihidrofolat reductazei; această enzimă este responsabilă de reducerea acidului dihidrofolic la acid tetrahidrofolic – componenta finală esențială a căii de sinteză a acidului folic. Similar sulfonamidelor, activitatea trimetoprimului este compromisă în prezența aportului exogen de timină sau timidină.

INHIBAREA SINTEZEI ACIZILOR NUCLEICI SAU A ACTIVITĂȚII ACESTORA

Antibioticele pot acționa în moduri diferite asupra acizilor nucleici.

Chinolonele

Chinolonele includ acidul nalidixic și derivatele fluorinate (ciprofloxacină, levofloxacină și moxifloxacină) și sunt compuși sintetici care inhibă activitatea subunității A a enzimei bacteriene ADN girază și a topoizomerazei IV. ADN giraza și topoizomerazele sunt responsabile de supraînfășurarea negativă a ADN-ului, această conformație a ADN-ului fiind esențială pentru replicarea ADN-ului în celula intactă. Inhibarea activității ADN girazei și a topoizomerazei IV este letală pentru celula bacteriană. Antibioticul *novobiocină* interferează și el cu activitatea ADN girazei, însă el acționează la nivelul subunității B.

Rifampicina

Rifampicina este utilizată în primul rând împotriva *Mycobacterium tuberculosis,* însă este activă și împotriva multor altor bacterii. Rifampicina se leagă strâns la subunitatea B a ARN polimerazei ADN-dependente, inhibând transcrierea ADN în ARN. Celulele mamiferelor conțin o ARN polimerază care nu este sensibilă la acest compus.

Nitrofurantoinul

Nitrofurantoinul este un compus sintetic care afectează integritatea ADN-ului. Nitrofuranii sunt compuși alcătuiți dintr-un singur inel cu cinci membri, care sunt reduși de o enzimă bacteriană la intermediari intens reactivi și cu durată scurtă de viață, aceștia producând ruperea catenei ADN, prin mecanism direct sau indirect.

Metronidazolul

Metronidazolul este un imidazol sintetic și singurul antibiotic activ împotriva bacteriilor anaerobe și asupra protozoarelor. Reducerea grupării nitro a metronidazolului de către sistemul transportor de electroni al celulei bacteriene produce intermediari reactivi multipli, cu durată scurtă de viață, care deteriorează ADN-ul.

ALTERAREA PERMEABILITĂȚII CELULEI MEMBRANARE

Polimixinele

Polimixinele [polimixina B și colistina (polimixina E)] sunt polipeptide ciclice simple. Ele se comportă precum compuși tensioactivi cationici, afectând permeabilitatea membranelor externă și internă a bacteriilor gram-negative.

Gramicidina A

Gramcidina A este un polipeptid alcătuit din 15 aminoacizi care acționează ca un ionofor, formând pori sau canale în bistraturile lipidice.

Daptomicina

Daptomicina este un lipopetid bactericid; inserarea acesteia la nivelul membranei celulare a bacteriilor gram-pozitive formează un canal care produce depolarizarea membranei prin efluxul ionilor intracelulari, conducând la distrugerea celulei.

MECANISMELE REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE

Unele bacterii prezintă *rezistență intrinsecă* la anumite clase de antibiotice (de exemplu, bacteriile anaerobe la aminoglicozide și bacteriile gram-negative la vancomicină). În plus, bacteriile care sunt susceptibile în mod obișnuit la antibiotice pot să dezvolte în timp rezistență. Dezvoltarea rezistenței la antibiotice reprezintă o limitare majoră a tratamentului. Rezistența poate să apară prin mutații ale genelor rezidente sau prin achiziția unor noi gene. Astfel de gene care mediază rezistența la antibiotice sunt transportate de la celulă la celulă prin intermediul elementelor genetice mobile, precum plasmidele, transpozomii și bacteriofagii. Populațiile bacteriene rezistente la anumite antibiotice se dezvoltă cu precădere în mediile în care acele antibiotice sunt folosite intens, prin avantajul de selecție pe care îl au asupra populației susceptibile.

Mecanismele principale utilizate de bacterii pentru a rezista antibioticelor sunt: inactivarea compușilor, alterarea sau supraproducția țintei bacteriene a antibioticului prin mutații ale genelor codificatoare, achiziția de noi gene care codifică o țintă rezistentă la antibiotic, scăderea permeabilității anvelopei celulare la antibiotic, deficitul de conversie a prodrogurilor inactive la derivatele active, efluxul activ al compușilor din periplasmă sau din interiorul celulelor.

Principalele mecanisme specifice ale rezistenței bacteriilor la antibiotice sunt rezumate în tabelul 36-1 și în fig. 36-1 și vor fi descrise în continuare pe larg în text.

ANTIBIOTICELE β-LACTAMICE

Bacteriile dezvoltă rezistență la antibioticele β-lactamice prin mai multe mecanisme. Cel mai frecvent mecanism constă în neutralizarea antibioticului de β-lactamaze. β-lactamazele bacteriilor gram-negative sunt localizate la nivelul periplasmei, între membrana internă și cea externă, în timp ce bacteriile gram-pozitive secretă β-lactamazele în mediul înconjurător. Aceste enzime prezintă o afinitate mai crescută pentru antibiotic decât pentru ținta acestuia. Legarea conduce la hidroliza inelului β-lactamic. Genele care codifică β-lactamazele pot fi găsite nu doar la nivel cromozomial, ci și extracromozomial și există atât la organismele gram-pozitive, cât și la cele gram-negative. Multe dintre antibioticele β-lactamice de generație nouă, precum ceftriaxonul și cefepimul, sunt stabile în prezența β-lactamazelor mediate de plasmide, fiind active împotriva bacteriilor rezistente la β-lactamine de generație mai veche. Totuși, există β-lactamaze cu spectru extins (ESBL) care au o specificitate largă de substrat, hidrolizând aproape toate penicilinele și cefalosporinele; la bacteriile gram-negative, genele care le codifică sunt transmise prin elemente genetice mobile (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae* și *Escherichia coli*), la alte specii putând fi gene cromozomiale stabile (de exemplu, *Enterobacter* spp.). În general carbapenemii sunt rezistenți la hidroliza prin ESBL, fiind antibioticele de elecție în cazul infecțiilor produse de Enterobacteriaceae producătoare de ESBL. Totuși, există acum și Enterobacteriaceae (mai ales *K. pneumoniae)* producătoare de arbapenemaze, acestea fiind rezistente la toate antibioticele β-lactamice. O strategie de evitare a rezistenței mediate de β-lactamaze constă în combinarea antibioticelor β-lactamice cu inhibitori ai acestor enzime, care acționează prin legarea puternică la β-lactamaze, împiedicându-le astfel acțiunea asupra antibioticelor. Din nefericire, inhibitorii de β-lactamaze din prezent nu sunt capabili să lege toate β-lactamazele codificate de gene cromozomiale (de exemplu, *Enterobacter)* sau carbapenemazele, deci nu pot preveni inactivarea antibioticelor β-lactamice de către asemenea enzime. Nu există un antibiotic β-lactamic sau un inhibitor rezistent împotriva tuturor β-lactamazelor care au fost identificate.

Un al doilea mecanism de rezistență la antibioticele β-lactamice este modificarea țintelor PBP, cu obținerea unor proteine țintă cu afinitate mult redusă la aceste antibiotice. Cel mai frecvent, această formă de rezistență este mediată prin achiziția unor gene PBP noi (ca în cazul rezistenței stafilococilor la meticilină) sau a unor fragmente de gene (în cazul rezistenței la penicilină a streptococilor, a gonococilor și a meningococilor), însă mai rar poate să apară și prin mutații spontane ale genomului bacterian.

Un ultim mecanism de rezistență, descris la bacteriile gram-negative, este scăderea permeabilității membranei externe pentru antibiotic, cuplată cu efluxul activ al antibioticului din periplasma bacteriei spre exterior. Mutațiile genelor care codează canalele proteice ale membranei externe, numite *porine*, scad accesul β-lactaminelor în celulă, în timp ce alte proteine formează canale care pompează activ β-lactaminele spre exterior. Exemple de bacterii care acționează prin acest mecanism sunt Enterobacteriaceae (rezistența la unele cefalosporine) și *Pseudomonas* spp. (rezistența la cefalosporine și piperacilină).

VANCOMICINA

Rezistența la vancomicină semnificativă clinic a fost descrisă pentru prima dată la enterococi în Franța în 1988. Enterococii rezistenți la vancomicină (VRE) s-au extins ulterior la nivel mondial. Genele care mediază rezistența sunt transmise prin plasmide, care le transportă intercelular cu ajutorul transpozomilor, ce pot „sări“ de la plasmide la cromozomi. Rezistența este mediată de enzime care substituie D-lactatul pentru D-alanină la nivelul tijei peptidice a peptidoglicanului, înlăturând astfel ținta vancomicinei de la acest nivel. Această modificare nu pare să afecteze integritatea peretelui bacterian. Timp de 14 ani acest tip de rezistență fusese descrisă doar pentru enterococi, mai exact la *Enterococcus faecium* și nu la enterococul mai frecvent, *E. faecalis.* Totuși, din 2002, s-au izolat tulpini de *S. aureus* înalt rezistente la vancomicină de la 11 pacienți în SUA. Toate acestea prezentau *vanA*, gena care mediază rezistența la vancomicină în cazul enterococilor. În plus, din 1996, la nivel mondial au fost descrise mai multe tulpini de *S. aureus* și *Staphylococcus epidermidis* cu sensibilitate la vancomicină de 4–8 ori mai redusă. Astfel de tulpini de *S. aureus* sunt considerate a avea rezistență intermediară la vancomicină (*vancomicin-intermediate-susceptibility*, VISA). Mult mai multe tulpini ar putea să prezinte susceptibilitate redusă la vancomicină (heteroVISA sau hVISA). Aceste tulpini nu prezintă genele care mediază rezistența la vancomicină în cazul enterococilor, însă prin mutații au dobândit un peretele celular semnificativ îngroșat. Se pare că acești mutanți au fost selectați la pacienți cărora li s-a administrat terapie de lungă durată cu vancomicină. Se consideră că eșecul terapiei cu vancomicină la unii pacienți infectați cu tulpini *S. aureus* sau *S. epidermidis* cu sensibilitate intermediară la acest antibiotic este cauzat de acest mecanism.

DAPTOMICINA

La unele tulpini de *S. aureus* cu susceptibilitate scăzută la daptomicină, o mutație la nivelul genei *mprF* are drept consecință pozitivarea intensă a membranei bacteriene, respingând antibioticul.

AMINOGLICOZIDELE

Cel mai frecvent mecanism de rezistență la aminoglicozide este reprezentat de inactivarea antibioticului. Enzimele care modifică aminoglicozidele sunt de obicei plasmidice și acționează prin transferul de resturi de fosfat, adenil sau acetil de pe molecule intracelulare la grupări laterale hidroxil sau amino de pe antibiotic. Antibioticul astfel modificat este mai puțin activ din cauza legării reduse la ținta sa ribozomală. Enzime capabile să neutralizeze toate aminoglicozidele existente au fost descrise atât la bacterii gram-pozitive, cât și la cele gram-negative. Un al doilea mecanism al rezistenței la

antibiotice, identificat în primul rând la tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*, este scăderea absorbției de antibiotic, care se presupune a fi cauzată de modificarea membranei bacteriene externe. Un al treilea mecanism care se dezvoltă în prezent la bacteriile gram-negative este metilarea țintei ribozomale 16S a ARN de metilaze codificate plasmidic.

MACROLIDELE, KETOLIDELE, LINCOSAMIDELE ȘI STREPTOGRAMINELE

Rezistența bacteriilor gram-pozitive (ținta cea mai frecventă a acestor antibiotice) poate fi mediată de producerea unei enzime – cel mai cel mai frecvent codificate plasmidic – care metilează ARN-ul ribozomal, împiedicând legarea antibioticelor la ținta lor. Metilarea mediază rezistența la eritromicină, claritromicină, azitromicină, clindamicină și streptogramină B. Rezistența la streptogramina B constă în transformarea quinupristinei/dalfopristinei din antibiotic bactericid în bacteriostatic. De asemenea, streptococii pot să producă un eflux activ al macrolidelor, iar stafilococii, al macrolidelor, al clindamicinei și al streptograminei A. Ketolidele precum telitromicina sunt active împotriva celor mai multe tulpini de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la macrolide. În plus, stafilococii pot inactiva streptogramina A prin acetilare și streptogramina B, prin acetilare sau hidroliză. Au fost descrise și mutații la nivelul proteinei 23S ribozomale care împiedică legarea macrolidelor la ținta acestora, atât în cazul stafilococilor, cât și al streptococilor.

CLORAMFENICOLUL

Majoritatea bacteriilor rezistente la cloramfenicol produc acetiltransferaza cloramfenicolului, o enzimă codificată plasmidic, care inactivează cloramfenicolul prin acetilare.

TETRACICLINELE ȘI TIGECICLINA

Cel mai frecvent, rezistența la tetracicline în cazul bacteriilor gram-negative este mediată de o pompă membranară codificată plasmidic, care exteriorizează în mod activ antibioticele din celulă. În cazul bacteriilor gram-pozitive, rezistența este mediată fie printr-un mecanism similar, fie prin modificări ribozomale care scad legarea antibioticului de ținta sa. Genele implicate în protecția ribozomală se găsesc la nivelul elementelor genetice mobile. Tigeciclina, un derivat al tetraciclinelor care se administrează parenteral, este activă împotriva bacteriilor rezistente la tetraciclină întrucât nu poate fi exclusă din celulă prin eflux și se poate lega la ribozomii modificați.

MUPIROCINUL

Deși mupirocinul este un antibiotic topic introdus de puțin timp în practica clinică, rezistența la acest antibiotic este deja extinsă în unele zone. Mecanismul pare a consta fie în mutația țintei antibioticului, izoleucina de la nivelul sintetazei ARNt, astfel încât aceasta nu mai poate fi inhibată de antibiotic, fie în producerea enzimei țintă modificate de o plasmidă, enzimă care leagă prost mupirocinul.

TRIMETOPRIMUL ȘI SULFONAMIDELE

Cel mai frecvent mecanism al rezistenței la trimetoprim și sulfonamide atât la bacteriile gram-pozitive, cât și la cele gram-negative se realizează prin transmiterea unor gene codificate plasmidic, care produc o țintă nouă, rezistentă la antibiotic; mai exact, este vorba despre o dihidrofolat reductază în cazul trimetoprimului și despre o sintetază modificată în cazul sulfonamidelor.

CHINOLONELE

Rezistența la chinolone este cel mai frecvent mediată prin mutația țintelor, ADN giraza și topoizomeraza IV, acestea devenind rezistente la antibiotic. Unele bacterii gram-negative dezvoltă simultan mutații care scad permeabilitatea porinelor din membrana externă și produc eflux activ medicamentos din citoplasmă spre exterior. Mutațiile care conduc la efluxul activ al chinolonelor se pot întâlni și la bacteriile gram-pozitive.

RIFAMPICINA

Bacteriile devin rapid rezistente la rifampicină, prin dezvoltarea de mutații la nivelul subunității B a ARN polimerazei, care previn legarea antibioticului de aceasta. Selecția rapidă de tulpini mutante rezistente la rifampicină reprezintă principala limitare terapeutică în calea utilizării sale în infecții produse de microorganisme precum stafilococii, de altfel susceptibile la rifampicină; soluția utilizată în practică este administrarea rifampicinei în asociere cu un alt agent antistafilococic.

LINEZOLIDUL

In vitro, enterococii, streptococii și stafilococii pot să devină rezistenți la linezolid prin mutații la nivelul sitului de legare a antibioticului de pe fragmentul 23S al ARNr. Tulpini de *E. faecium* și *E. faecalis* izolate în clinică dezvoltă frecvent rezistență la linezolid prin acest mecanism, frecvent în timpul terapiei. A fost descrisă la stafilococi o genă nouă de rezistență codificată plasmidic, genă care produce metilarea sitului de legare ribozomal al linezolidului; această genă a fost izolată în cel puțin o epidemie cu *S. aureus* rezistent la linezolid.

REZISTENȚA ANTIBIOTICĂ MULTIPLĂ

Trasmiterea rezistenței la multiple antibiotice de la o bacterie la alta devine din ce în ce mai frecventă. Cele două mecanisme majore constau fie în transmiterea de gene multiple, care codifică mecanisme ale rezistenței la diferite antibiotice, fie în apariția de mutații la nivelul unei singure gene sau al unui complex de gene care mediază rezistența la o serie de compuși diferiți. Apariția tulpinilor multirezistente prin transmiterea genică se desfășoară în mai multe etape de transfer genic și de selecție de către factorii presori din mediu, în zone în care se administrează antibiotice din abundență. Spre deosebire de acestea, mutațiile care apar la nivelul unei singure gene ar putea teoretic să apară într-o singură etapă. Cel mai frecvent, bacteriile cu multirezistență

dobândită prin transmitere genică sunt bacteriile nosocomiale gram-negative, enterococii și stafilococii sau bacteriile comunitare precum salmonelele, gonococii sau pneumococii. Mutațiile care conferă rezistență la compuși antibiotici neînrudiți sunt mutații ale canalelor porinice și ale proteinelor de eflux din membrana bacteriilor gram-negative. Aceste mutații scad acumularea intracelulară și periplasmică a β-lactaminelor, a chinolonelor, a tetraciclinelor, a cloramfenicolului și a aminoglicozidelor. Bacteriile multidrog rezistente reprezintă o problemă din ce în ce mai importantă în spitalele din SUA; au fost deja identificate tulpini rezistente la orice antibiotic disponibil.

FARMACOCINETICA ANTIBIOTICELOR

Profilul farmacocinetic al unui antibiotic se referă la concentrația acestuia în ser, respectiv în țesut în funcție de timp, reflectând procesele de absorbție, distribuție, metabolism și excreție. Caracteristicile importante sunt concentrația serică minimă și maximă și parametrii derivați matematic, precum timpul de înjumătățire, clearance-ul și volumul de distribuție. Informațiile farmacocinetice sunt utile pentru a estima doza de antibiotic necesară și frecvența de administrare, pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală și pentru realizarea de comparații între două antibiotice. Spre deosebire de acesta, *profilul farmacodinamic* al unui antibiotic se referă la relația dintre farmacocinetica unui antibiotic și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a acestuia (vezi „Principiile chimioterapiei antimicrobiene" în continuare în text).

ABSORBȚIA

Absorbția antibioticului se referă la rata și la măsura în care antibioticul este disponibil sistemic după administrarea orală, IM sau IV.

Administrarea orală

Majoritatea pacienților infectați vor fi tratați cu antibiotice orale, în afara spitalului. Avantajele terapiei orale în comparație cu cea parenterală sunt: costurile mai mici, efectele adverse reduse (inclusiv complicații ale cateterelor venoase) și gradul mai mare de acceptare în rândul pacienților. Proporția de absorbție a unui antibiotic administrat oral variază între 10 și 20% (eritromicină și penicilină G) și chiar 100% (amoxicilină, clindamicină, metronidazol, doxiciclină, trimetoprim-sulfametoxazol, linezolid și majoritatea fluorochinolonelor). Diferențele între procentele de absorbție nu sunt semnificative clinic, atât timp cât concentrația antibioticului la nivelul sitului infecției este suficient de mare pentru a inhiba sau pentru a distruge patogenul. Totuși, eficiența terapeutică poate fi compromisă de reducerea absorbției consecutiv unor situații fiziologice sau patologice (precum prezența alimentelor în tractul digestiv pentru unele medicamente sau șuntarea fluxului sangvin al tractului digestiv la pacienții cu hipotensiune arterială), de interacțiuni medicamentoase (de exemplu, chinolonele și cationii metalici) sau de necomplianța pacienților. Calea orală este de obicei utilizată în cazul pacienților cu infecții ușoare, la care nu se suspicionează scăderea absorbției digestive. În plus, ruta orală poate fi frecvent utilizată la pacienții grav bolnavi după ce au răspuns la tratamentul parenteral și pot să înghită antibioticele.

Administrarea intramusculară

Deși ruta IM conduce la 100% disponibilitate, nu este la fel de frecvent utilizată în SUA ca ruta orală și IV, în parte din cauza durerii asociate și a accesului IV facil la pacienții spitalizați. Injecția IM este preferabilă pentru anumite indicații, când se impune un efect imediat și constant (de exemplu, în cazul administrării de peniciline cu durată lungă de acțiune, precum benzatin- sau procainpenicilina, sau în cazul administrării de doze unice de ceftriaxonă pentru otita medie acută sau pentru infecțiile gonococice necomplicate).

Administrarea intravenoasă

Calea IV este adecvată atunci când antibioticele administrate oral nu sunt eficiente împotriva unei anumite bacterii, când biodisponibilitatea este incertă sau când sunt necesare doze mai mari. După administrarea IV, biodisponibilitatea este de 100%; concentrațiile serice sunt maxime la sfârșitul perfuziei. Pentru pacienții la care este necesară terapia antimicrobiană de lungă durată și nu se poate utiliza ruta orală, se pot utiliza sisteme de terapie antibiotică parenterală de tip *outpatient*, cu pompe portabile, acestea fiind atât sigure, cât și rentabile. Pe de altă parte, unele antibiotice orale (de exemplu, fluorochinolonele) sunt suficient de active împotriva celor mai multe Enterobacteriaceae pentru a egala potența terapiei parenterale; administrarea orală a unor astfel de antibiotice poate permite externarea mai rapidă a pacientului sau evitarea spitalizării.

DISTRIBUȚIA

Pentru a fi eficient, concentrația antibioticului trebuie să depășească CMI. Concentrațiile serice ale celor mai multe antibiotice depășesc de obicei CMI pentru bacteriile susceptibile; totuși, cele mai frecvente infecții se află în spațiul extravascular, astfel încât antbioticul trebuie să pătrundă suficient la locul infecției. Concentrațiile majorității antibioticelor în lichidul interstițial sunt asemănătoare concentrațiilor de antibiotic nelegat înregistrate în ser. Însă localizarea infecției într-o zonă „protejată", în care penetranța antibioticelor este redusă, precum lichidul cefalorahidian, ochiul, prostata sau vegetațiile cardiace infectate, sunt necesare doze parenterale înalte sau administrarea locală îndelungată pentru obținerea vindecării. De asemenea, chiar dacă un antibiotic poate să pătrundă până la situl infecției, acțiunea acestuia poate să fie antagonizată de factori locali, precum un pH nefavorabil sau inactivarea prin produși de degradare celulară. De exemplu, se consideră că legarea daptomicinei la surfactantul pulmonar este responsabilă de eficiența scăzută a acesteia în tratamentul pneumoniei. În plus, în cazul abceselor, penetranța și activitatea locală a multor compuși antibacterieni sunt reduse, astfel încât vindecarea necesită drenajul chirurgical.

Majoritatea bacteriilor care produc infecții umane sunt localizate extracelular. Bacteriile intracelulare, precum *Legionella*, *Chlamydia*, *Brucella* și *Salmonella*, pot să persiste și să

producă recăderi dacă antibioticul nu pătrunde intracelular. În general, β-lactaminele, vancomicina și aminoglicozidele prezintă o slabă penetranță intracelulară, în timp ce macrolidele, ketolidele, tetraciclinele, metronidazolul, cloramfenicolul, rifampicina, TMP-SMX și chinolonele au o penetranță intracelulară bună.

METABOLISM ȘI ELIMINARE

Asemenea altor medicamente, antibioticele se elimină pe cale hepatică (metabolizare sau eliminare pe cale biliară), prin excreție renală ca atare sau a compusului metabolizat ori printr-o combinație a acestor două căi. În cazul celor mai multe antiobiotice, metabolizarea se asociază cu pierderea activității *in vitro*, deși agenți precum cefotaximul, rifampicina și claritromicina au metaboliți bioactivi care contribuie la eficiența globală a acestora.

Este importantă cunoașterea rutelor de metabolism și eliminare pentru a putea scădea dozele în cazul deficitelor de eliminare pe una sau ambele căi (**tabelul 36-3**). Toxicitatea directă, nonidiosincrazică a antibioticelor poate să derive din neadaptarea dozelor în prezența unui deficit de eliminare. Pentru antibioticele eliminate în principal prin filtrare glomerulară, clearance-ul medicamentos se corelează cu cel al creatininei, estimări ale ratei de filtrare a creatininei fiind utile în stabilire dozelor de antibiotic. În cazul antibioticelor cu eliminare principală pe cale hepatică nu există un marker standardizat care să ghideze dozarea la pacienții cu boală hepatică. Totuși, chiar și în cazul afectării hepatice severe, capacitatea metabolică reziduală este în general suficientă pentru a preveni acumularea și apariția efectelor toxice.

TABELUL 36-3

AJUSTAREA DOZEI ANTIBIOTICELOR LA PACIENȚII CU AFECTARE RENALĂ

ANTIBIOTIC	CALE PRINCIPALĂ DE EXCREȚIE	AJUSTAREA DOZEI ÎN CAZ DE DISFUNCȚIE RENALĂ
Aminoglicozide	Renală	Da
Azitromicină	Biliară	Nu
Cefazolin	Renală	Da
Cefepim	Renală	Da
Ceftazidim	Renală	Da
Ceftriaxonă	Renală/biliară	Scădere modestă a dozelor în disfuncția renală severă
Ciprofloxacină	Renală/biliară	Doar în caz de insuficiență renală severă
Claritromicină	Renală/biliară	Doar în caz de insuficiență renală severă
Daptomicină	Renală	Da
Eritromicină	Biliară	Doar când se administrează doze mari IV
Levofloxacină	Renală	Da
Linezolid	Metabolism	Nu
Metronidazol	Biliar	Nu
Nafcilină	Biliar	Nu
Penicilină G	Renal	Da (când se administrează doze mari IV)
Piperacilină	Renal	Doar dacă Cl_{CR} < 40 mL/min
Quinupristină/dalfopristină	Metabolism	Nu
Tigeciclină	Biliar	Nu
TMP-SMX	Renal/biliar	Doar în caz de insuficiență renală severă
Vancomicina	Renal	Da

Abrevieri: Cl_{CR}, clearance la creatinină; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

PRINCIPIILE TERAPIEI ANTIBIOTICE

Alegerea antibioticului adecvat pacientului și infecției nu depinde doar de cunoașterea profilului farmacocinetic și a activității *in vitro*. Terapia antibiotică se bazează pe următoarele principii: atunci când este posibil, este recomandată obținerea de țesut sau lichid infectat înainte de începerea tratamentului, astfel încât să se poată realiza identificarea prezumptivă prin examen microscopic pe frotiu Gram, să se realizeze culturi bacteriene pentru diagnosticul de certitudine și testarea sensibilității la antibiotice. Atunci când se optează pentru terapia empirică, este importantă cunoașterea patternurilor de susceptibilitate locală la antibiotice. Odată ce microorganismul a fost identificat și s-a efectuat antibiograma, se recomandă alegerea tratamentului antibiotic cu cel mai îngust spectru de acțiune. Alegerea antibioticului depinde și de profilul farmacocinetic și de cel de siguranță, de localizarea infecției, de statusul imun al gazdei, cât și de dovezile de eficiență a antibioticelor obținute prin studii clinice de calitate. Dacă mai multe antibiotice sunt la fel de potrivite, se alege compusul cel mai ieftin.

SUSCEPTIBILITATEA BACTERIILOR LA ANTIBIOTICE *IN VITRO*

Determinarea susceptibilității bacteriilor invadatoare la un set de antibiotice adecvate este un prim pas esențial în dezvoltarea unui regim chimioterapeutic adecvat. Antibiograma evaluează sensibilitatea la antibiotice în condiții standardizate. Aceste condiții favorizează bacteriile cu creștere rapidă, aerobe sau facultativ aerobe, și evaluează doar capacitatea bacteriostatică a antibioticelor. Sunt necesare testări speciale pentru determinarea capacității bactericide a antibioticelor, pentru detecția rezistenței microorganismelor cu creștere dificilă, precum anaerobii, *Haemophilus* spp. și pneumococii, cât și pentru determinarea fenotipurilor de rezistență cu expresie variabilă, precum rezistența la meticilină sau la oxacilină a stafilococilor. Testarea susceptibilității antimicrobiene este importantă când aceasta este imprevizibilă, cum este cazul bacteriilor multidrog rezistente nosocomiale.

FARMACODINAMICA: RELAȚIA DINTRE FARMACOCINETICĂ, SUSCEPTIBILITATEA *IN VITRO* ȘI RĂSPUNSUL CLINIC

În mod clasic, bacteriile erau considerate *susceptibile* la un antibiotic când concentrațiile serice maxime depășeau CMI de aproximativ patru ori. Pentru fiecare antibiotic se poate

descrie o concentrație *prag* care separă bacteriile susceptibile de cele rezistente (**fig. 36-2**). Când majoritatea tulpinilor izolate din cadrul unei specii sunt inhibate la concetrații inferioare acestui prag, se consideră că acea specie se află în spectrul de acțiune al antibioticului în discuție.

Profilul *farmacocinetic-farmacodinamic (PK-PD)* al unui antibiotic se referă la relația cantitativă dintre persistența temporală a concentrațiilor antibiotice în ser și în țesut, susceptibilitatea *in vitro* (CMI) și răspunsul microbian (inhibiția creșterii sau rata bactericidă). Trei parametri PK-PD cuantifică aceste relații: raportul dintre aria de sub curba concentrației plasmatice *vs.* curba timpului și CMI (AUC/CMI), raportul dintre concentrația serică maximă și CMI (C_{max}/CMI) și durata după administrare în care concentrațiile plasmatice depășesc CMI (*T*>CMI). Profilul PK-PD al unei clase de antibiotic este fie *dependent de concentrație* (fluorochinolonele, aminoglicozidele), când creșterea concentrației de antibiotic intensifică activitatea bactericidă, fie *dependent de timp* (β-lactaminele), când reducerea densității bacteriene este proporțională cu intervalul de timp în care concentrațiile plasmatice din antibiotic depășesc CMI . Pentru antibioticele dependente de concentrație, raporturile C_{max}/CMI sau AUC/CMI se corelează cel mai bine cu reducerea densității microbiene *in vitro* și *in vivo* pe animale de laborator. Strategiile de dozaj încearcă să minimizeze aceste rapoarte prin administrarea unei doze mari față de CMI pentru bacteriile anticipate, adesea la intervale mari (raportat la timpul de înjumătățire seric). Administrarea o dată pe zi a aminoglicozidelor este o consecință practică a acestor relații. O altă consecință este administrarea vancomicinei în doze mari (>2 g/zi la adulții cu filtrare glomerulară normală) la pacienții cu MRSA, în speranța că augmentarea raportului AUC/CMI va îmbunătăți ratele de răspuns la acest antibiotic. Spre deosebire de acestea, strategiile de dozare în cazul antibioticelor dependente de timp se axează pe menținerea concentrațiilor serice peste CMI timp de 30-50% din intervalul de dozare. De exemplu, unii clinicieni sugerează administrarea prelungită sau chiar continuă a unor β-lactamine, precum carbapenemii sau combinațiile dintre antibiotic β-lactam și inhibitor de β-lactamaze, pentru a crește T>CMI între doze. Implicațiile clinice ale acestor relații farmacodinamice continuă să fie evaluate; studierea acestora a condus la o utilizare mai rațională a regimurilor antibiotice. **Tabelul 36-4** face un rezumat al proprietăților farmacodinamice ale principalelor clase de antibiotice.

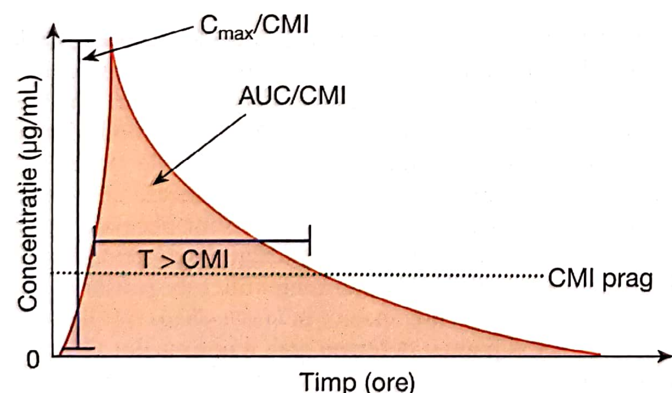


FIGURA 36-2
Relația dintre proprietățile farmacocinetice-farmacodinamice (PK-PD) ale unui antibiotc și susceptibilitatea la acesta. Un microorganism este considerat „susceptibil" la un antibiotic dacă CMI este inferioară concentrației „prag" (vezi în text). Studiile de PK-PD evaluează indicii farmacodinamici și răspunsul clinic, de exemplu raportul dintre concentrația serică maximă și CMI (C_{max}/CMI), raportul dintre aria de sub curba concentrației serice în funcție de timp și CMI (AUC/CMI) și perioada de timp în care concentrațiile serice depășesc CMI (*T*>CMI). Vezi tabelul 36-4.

STATUSUL GAZDEI

Alegerea unui regim antibiotic trebuie să țină cont de diverși factori ai gazdei. *Statusul imun antiinfecțios* al pacientului este important, mai ales capacitatea de opsonizare și fagocitoză. Întrucât principalul mecanism de apărare al gazdei împotriva infecțiilor acute bacteriene este reprezentat de polimorfonucleare, pacienții cu neutropenie necesită tratament agresiv empiric cu antibiotice (cap. 12). Similar, pacienții cu deficiențe ale imunității umorale (de exemplu, cei cu leucemie cronică limfocitară sau cu mielom multiplu) și indivizii cu asplenie chirurgicală sau funcțională (de exemplu, cei cu siclemie) necesită tratament empiric împotriva bacteriilor încapsulate, mai ales împotriva pneumococului.

Sarcina crește riscul toxicității anumitor antibiotice pentru mamă (de exemplu, toxicitate hepatică a tetraciclinei), modifică distribuția și farmacocinetica și limitează opțiunile terapeutice, din cauza potențialului teratogen al multor antibiotice. Unele antibiotice sunt contraindicate în sarcină fie pentru că profilul lor de siguranță nu a fost testat în sarcină (categoriile B și C), fie pentru că sunt cunoscute a fi teratogene (categoriile D și X). În **tabelul 36-5** sunt rezumate principalele efecte toxice ale antibioticelor în sarcină.

La pacienții cu *infecții virale concomitente*, incidența reacțiilor adverse produse de antibiotice poate fi neobișnuit de ridicată. De exemplu, în cazul persoanelor afectate de mononucleoză infecțioasă sau de infecția cu HIV, reacțiile adverse tegumentare la peniciline, respectiv la inhibitorii

TABELUL 36-4

INDICI FARMACODINAMICI AI PRINCIPALELOR CLASE DE ANTIBIOTICE

PARAMETRUL CARE PREZICE RĂSPUNSUL	ANTIBIOTIC SAU CLASĂ DE ANTIBIOTIC
Perioada în care concentrațiile serice sunt peste CMI	Peniciline, cefalosporine, carbapenemi, aztreonam
AUC/CMI pe 24 ore	Aminoglicozide, fluorochinolone, tetracicline, vancomicină, macrolide, clindamicină, quinopristină/dalfopristină, tigeciclină, daptomicină
Raportul dintre concentrațiile serice maxime/CMI	Aminoglicozide, fluorochinolone

Abrevieri: AUC, aria de sub curbă; CMI, concentrație minimă inhibitorie.

sintezei acidului folic precum TMP-SMX sunt mult mai frecvente.

Frecvența și tipul efectelor secundare care survin în urma terapiei antibiotice depind și de vârsta pacientului, de sex, de rasă, de moștenirea genetică, de celelalte medicamente administrate concomitent, cât și de integritatea funcției renale sau hepatice.

LOCALIZAREA INFECȚIEI

Localizarea infecției poate să fie un factor decisiv în alegerea agentului antibiotic. Pacienții la care se suspicionează *meningita* trebuie să primească antibiotice care străbat bariera hemato-encefalică (BHE); în plus, antibioticul ales trebuie să aibă capacitate *bactericidă*, luând în considerare disponibilitatea redusă a celulelor fagocitare și a opsoninelor la nivelul LCR. În aceste infecții, antibioticele cel mai frecvent utilizate sunt β-lactaminele, chiar dacă acestea nu se concentrează la nivel înalt în LCR. În schimb, eficacitatea lor depinde de creșterea permeabilității BHE și a barierei hemato-LCR pentru molecule hidrofile în contextul inflamației; de asemenea, aceste antibiotice prezintă o concentrație minimă bactericidă (CMB) redusă pentru majoritatea agenților infecțioși.

În cazul *endocarditei infecțioase*, vegetațiile izolează situl infecției de mecanismele de apărare ale organismului gazdă. Terapia antibacteriană trebuie să fie și în acest caz bactericidă, fiind necesară administrarea parenterală de lungă durată și într-o doză mare pentru a putea steriliza vegetațiile. Similar, *osteomielita* este un alt sit rezistent la îndepărtarea prin opsonizare și fagocitoză a bacteriilor; ulterior se formează zone de os avascularizat (sechestrele osoase) care se comportă ca un corp străin și care împiedică mecanismele de apărare ale gazdei împotriva microorganismelor infectante. *Prostatita cronică* este foarte dificil de tratat și vindecat, întrucât antibioticele nu pătrund prin capilarele care irigă prostata, mai ales în lipsa unui proces inflamator acut. *Infecțiile intraoculare* și mai ales endoftalmita sunt dificil de tratat din cauza absenței fenestrațiilor de la nivelul capilarelor retiniene, care împiedică penetrarea antbioticului din sânge în vitros. Inflamația nu afectează semnificativ permeabilitatea acestei bariere. Astfel, se impune necesitatea injectării directe intravitreene a antibioticelor în cazul celor mai multe astfel de infecții. Penetrația antibioticelor la nivelul *abceselor* este, de asemenea, redusă, anumite condiții locale

TABELUL 36-5

UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR ÎN SARCINĂ

ANTIBIOTIC (CLASA DE RISC ÎN SARCINĂ[a])	TOXICITATEA ÎN SARCINĂ	RECOMANDĂRI
Aminoglicozide (C/D)	Posibil toxicitate pentru nervii cranieni VIII	Precauție[b]
Cloramfenicol (C)	Sindromul cenușiu al nou-născutului	Precauție la termen
Fluorochinolone (C)	Artropatie la animalele imature	Precauție
Claritromicină (C)	Teratogenă la animale	Contraindicată
Ertapenem (B)	Greutate redusă la animale	Precauție
Eritromicină estolat (B)	Hepatită colestatică	Contraindicat
Imipenem/cilastatin (C)	Toxicitate la unele animale gravide	Precauție
Linezolid (C)	Toxicitate embrionară și fetală la șobolani	Precauție
Meropenem (B)	Neucunoscută	Precauție
Metronidazol (B)	Necunoscută, carcinogen la șobolani	Precauție
Nitrofurantoină (B)	Anemie hemolitică la nou-născuți	Precauție, contraindicat la termen[c]
Quinupristină/dalfopristină (B)	Necunoscută	Precauție
Sulfonamide (C/D)	Hemoliză la nou-născuții cu deficit de G6DP[d]; icter nuclear la nou-născuți	Precauție, contraindicat la termen[c]
Telavancină (C)	Necunoscută (afectează dezvoltarea la animale)	Test de sarcină înainte de administrare
Tetracicline/tigeciclină (D)	Modificări de culoare a dinților, inhibiția creșterii osoase la făt, hepatotoxicitate	Contraindicat
Vancomicină (C)	Necunoscută	Precauție

[a] ***Categoria A:*** studii controlate la femei nu au demonstrat risc fetal; riscul fetal pare minim.
Categoria B: fie (1) studiile pe animale gestante nu au demonstrat risc fetal, însă nu există studii controlate la femeile gravide sau la gravidele în primul trimestru (și nu există dovezi de risc în celelalte trimestre), fie (2) studiile pe animale gestante au demonstrat efecte adverse (altele decât o reducere a fertilității) care nu au fost confirmate prin studii controlate la femei gravide în primul trimestru (și nu există dovezi de risc în celelalte trimestre).
Categoria C: studiile pe animale au demonstrat efecte adverse fetale (teratogenice, embriocide sau altele), dar nu există studii clinice controlate la femeile gravide. Antibioticul ar trebui administrat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul fetal potențial.
Categoria D: riscul fetal uman este cert, însă beneficiile conferite de utilizarea la gravidă pot să justifice utilizarea (de exemplu, dacă antibioticul este necesar în caz de amenințare a prognosticului vital sau pentru o afecțiune severă împotriva căreia medicamentele mai sigure nu pot fi utilizate sau sunt ineficiente).
[b] Utilizare doar în caz de indicație clinică fermă, în absența unei alte alternative adecvate.
[c] Vezi KS Crider *et al.*: *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:978, 2009.
[d] G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.

(pH scăzut sau prezența unor enzime care hidrolizează antibioticele) putând să împiedice suplimentar activitatea antibacteriană.

Spre deosebire de acestea, *infecțiile urinare* (ITU) sunt ușor de tratat, mai ales dacă infecția este localizată la nivelul vezicii urinare. Întrucât sângele este produsul biologic de referință obișnuit pe care se testează susceptibilitatea la antibiotice (fig. 36-2), chiar și microorganismele care apar rezistente la concentrațiile serice maxime pot să fie sensibile în contextul concentrării antibioticelor în urină. În cazul antibioticelor utilizate doar pentru tratamentul ITU, precum antisepticele tractului urinar, nitrofurantoina și metenamina, se utilizează concentrațiile maxime din urină în testele pentru determinarea sensibilității la antibiotice.

ANTIBIOTERAPIA COMBINATĂ

Unul dintre principiile terapiei antibiotice este că, odată stabilit diagnosticul etiologic al unei infecții, se recomandă utilizarea unui antibiotic cât mai specific împotriva bacteriei izolate, cu cel mai îngust spectru bacterian dintre toate antibioticele la care patogenul s-a dovedit sensibil. Această indicație urmărește minimizarea perturbării florei bacteriene normale a gazdei și scăderea incidenței apariției microorganismelor nocosomiale rezistente (de exemplu, *Candida albicans*, enterococii, *Clostridium difficile* sau MRSA), evitarea toxicității potențiale a regimurilor antibiotice combinate și reducerea costurilor terapiei. Totuși, terapia antibiotică combinată se impune în anumite cazuri.

1. *Prevenirea apariției bacteriilor mutante rezistente.* Mutațiile spontane apar cu o frecvență măsurabilă la nivelul genelor care codifică proteinele țintă bacteriene asupra cărora acționează antibioticele. Utilizarea acestor agenți poate elimina populația sensibilă, poate selecta mutanți rezistenți la locul infecției și duce la eșecul chimioterapiei. Sușele rezistente sunt de obicei selectate atunci când CMI a antibioticului pentru bacteria infectantă este apropiată ca valoare de concentrațiile serice sau tisulare maxime ale acestuia și/sau atunci când antibioticele nu pot penetra focarul infecțios. Cele mai frecvente exemple sunt rifampicina utilizată în infecțiile stafilococice, imipenemul în infecțiile cu *Pseudomonas* și fluorochinolonele în infecțiile stafilococice sau cu *Pseudomonas*. În cursul monoterapiei cu aceste antibiotice pot să fie selectate și sușe de stafilococi care formează colonii mici, rezistenți la aminoglicozide. Pentru a împiedica apariția bacteriilor rezistente se adaugă un al doilea antibiotic, care trebuie să aibă un mecanism de acțiune diferit de cel al primului antibiotic (de exemplu, se utilizează imipenem plus aminoglicozidă sau fluorochinolonă în infecțiile sistemice cu *Pseudomonas*). Totuși, această strategie nu garantează succesul, mutanți rezistenți putând fi selectați și în cazul utilizării antibioterapiei combinate.
2. *Activitatea sinergică sau aditivă.* Activitatea sinergică sau aditivă are ca scop scăderea CMI sau CMB a unui antibiotic sau a combinației de antibiotice utilizate împotriva unei anumite bacterii. *Sinergia* descrie o activitate antibacteriană globală mai ridicată decât suma efectelor individuale ale antibioticelor, dacă acestea ar fi utilizate separat. Activitatea *aditivă* definește un efect global cu o amploare egală cu suma efectelor antibioticelor, dacă acestea ar fi utilizate separat. Un exemplu pertinent de combinație cu activitate bactericidă sinergică sau aditivă, demonstrate atât *in vitro*, cât și *in vivo*, pe animale de experiment, este cea dintre β-lactaminele și aminoglicozidele utilizate în infecțiile enterococice, cu streptococi viridans sau *P. aeruginosa*. Activitatea sinergică sau aditivă a acestor combinații a fost demonstrată și în cazul unor tulpini enterice de bacterii gram-negative sau al unor stafilococi. Combinația dintre trimetoprim și sulfametoxazol are efecte sinergice sau aditive împotriva multor bacterii gram-negative enterice. Multe alte combinații de antibiotice nu rezultă într-o eficiență antibacteriană sporită (combinația nu este mai activă decât utilizarea separată a celor două antibiotice), iar unele combinații (de exemplu, penicilina plus tetraciclina în infecțiile pneumococice) pot avea efecte antagonice (combinația este mai puțin eficientă decât oricare dintre antibiotice utilizate separat).
3. *Terapia împotriva mai multor bacterii* este recomandată în cazul infecțiilor pentru care se suspicionează o etiologie polimicrobiană sau la pacienții în stare critică fără un diagnostic etiologic de infecție (vezi „Terapia empirică“ în continuare). În aceste situații, până la obținerea unei culturi bacteriene și a rezultatelor testelor de susceptibilitate la antibiotice, este esențial ca antibioterapia să fie activă împotriva celei mai probabile bacterii. În prima categorie de infecții se înscriu cele intraabdominale, abcesele cerebrale sau infecțiile membrelor la pacienții diabetici cu boală microvasculară. În cea de-a doua categorie de infecții se înscriu febra la pacientul neutropenic, pneumonia acută de aspirație la pacienții spitalizați și șocul septic sau sindromul septic.

TERAPIA EMPIRICĂ

În cele mai multe situații, terapia antibiotică se inițiază înainte de diagnosticul etiologic al infecției. Alegerea antibioticului se face în funcție de patogenii frecvenți în fiecare mediu spitalicesc, ținând cont de farmacodinamică și de profilul de rezistență caracteristic bacteriilor dintr-un spital sau dintr-o regiune geografică anume. Terapia empirică se impune în următoarele situații:

1. *Infecții care amenință prognosticul vital.* Orice suspiciune de infecție la un pacient aflat în stare critică trebuie tratată empiric. Se utilizează frecvent combinații de antibiotice, spectrul de acțiune fiind îngustat ulterior dacă se reușește izolarea bacteriei responsabile de infecție. Studii repetate au arătat că terapia precoce cu un regim antibiotic eficient crește șansele de supraviețuire ale acestor pacienți.
2. *Tratamentul infecțiilor comunitare.* În cele mai multe situații, infecțiile care nu amenință prognosticul vital pot fi tratate fără obținerea de culturi bacteriene. Astfel de situații includ infecțiile comunitare, precum infecțiile de tract respirator superior sau inferior, cistita, celulita sau infecțiile locale de plagă, uretrita și prostatita. Totuși, dacă pacienții prezintă recurențe infecțioase sau nu răspund la terapia inițiale, trebuie să se obțină culturi bacteriene pentru ghidarea tratamentului antibiotic ulterior.

ALEGEREA AGENTULUI ANTIBIOTIC

În tabelul 36-6 este un rezumat al antibioticelor recomandate în diferite tipuri de infecții. Nu s-a făcut nicio încercare de includere a tuturor situațiilor potențiale în care pot fi folosiți agenții antibacterieni. Discuții în detaliu despre bacterii specifice și infecțiile pe care acestea la produc se pot găsi în alte capitole din acest volum.

Alegerea terapiei antibiotice trebuie să țină cont de apariția principalelor tulpinilor rezistente la antibioticele utilizate în mod obișnuit pentru tratarea acestora. Ratele de rezistență au o evoluție dinamică (tabelul 36-6), ele putând să crească sau să scadă în raport cu presiunea de selecție exercitată de antibiotice. De exemplu, utilizarea crescută a fluorochinolonelor în comunitate a dus la apariția de tulpini comunitare rezistente de *S. pneumoniae, E. coli, Neisseria gonorrhoeae* și *K. pneumoniae*. Au apărut, de asemenea, tulpini nocosomiale rezistente de *S. aures* și *Pseudomonas* spp. odată cu utilizarea frecventă a fluorochinolololelor în spital. Este important de reținut că modelele de rezistență sunt atât de variabile la nivel mondial, încât ele pot să nu se reflecte deloc în datele înregistrare în spitalele din SUA. Astfel, cel mai important factor în alegerea unui antibiotic pentru terapia inițială a unei infecții, înainte de cunoașterea susceptibilității bacteriei cauzante, este cunoașterea ratelor locale de rezistență. Astfel de informații se pot obține de la laboratoarele locale de microbiologie din „antibiograma" anuală a spitalului, de la departamentele de sănătate publică sau din publicațiile Centers for Disease Control and Prevention (de exemplu, *Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings; www.cdc.gov/ncdod/dhqp/ar.html*).

REACȚII ADVERSE

Reacțiile adverse la antibiotice sunt clasificate din punctul de vedere al mecanismului fie ca *dependente de doză* („toxice"), fie ca *impredictibile*. Reacțiile impredictibile sunt fie alergice, fie idiosincrazice. Exemple de reacții adverse dependente de doză sunt nefrotoxocitatea indusă de aminoglicozide, trombocitopenia indusă de linezolid, convulsiile induse de penicilină, reacțiile anafilactoide induse de vancomicină. Multe dintre aceste reacții pot fi evitate prin reducerea dozelor de antibiotice la pacienții cu disfuncție renală, prin limitarea duratei tratamentului sau prin scăderea frecvenței de administrare. Reacțiile adverse la antibiotice sunt o cauză frecventă de morbiditate, necesitând modificarea tratamentului și costuri suplimentare, putând merge până la moartea pacientului. O predilecție crescută pentru reacții adverse se înregistrează la pacienții vârstnici, mai ales la cei cu infecții severe. Cele mai frecvente reacții adverse la antibioticele utilizate de rutină în clinică sunt rezumate în tabelul 36-7.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Antibioticele produc frecvent interacțiuni nefaste cu alte antibiotice. În tabelul 36-8 sunt enumerate cele mai frecvente și mai bine documentate interacțiuni ale antibioticelor cu alți compuși și este punctată relevanța clinică a acestor interacțiuni. Coadministrarea antibioticelor din tabel și a compușilor cu care pot interacționa nu conduce neapărat la reacții adverse semnificative clinic în toate cazurile. Informațiile din tabelul 36-8 au ca scop informarea asupra unor posibile interacțiuni medicamentoase. Se recomandă utilizarea unor surse adiționale în procesul decizional terapeutic.

MACROLIDELE ȘI KETOLIDELE

Eritromicina, claritromicina și telitromicina inhibă CYP3A4, o enzimă hepatică parte a citocromului P450 care metabolizează multe medicamente. La aproximativ 10% din pacienții care primesc digoxin, concentrațiile acestuia cresc semnificativ în urma tratamentului cu eritromicină sau telitromicină, creștere care poate să ducă la toxicitate digitalică. Azitromicina influențează slab metabolismul altor medicamente.

Multe medicamente, precum azolii antifungici, pot să crească concentrațiile serice de eritromicină, ducând la prelungirea intervalului QT și la o creștere creștere de cinci ori a ratei mortalității. Acesta este un exemplu pertinent al efectelor subtile, dar totuși profunde ale interacțiunilor medicamentoase, care impun studierea atentă a literaturii în legătură cu utilizarea în siguranță a medicamentelor.

QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

Quinupristina/dalfopristina inhibă CYP3A4. Interacțiunile sale medicamentoase se aseamănă cu cele ale eritromicinei.

LINEZOLIDUL

Linezolidul este un inhibitor de monoaminoxidază. Utilizarea concomitentă cu simpatomimetice (de exemplu, fenilpropanolamina) și cu alimente care conțin concentrații înalte de tiramină ar trebui evitată. De asemenea, există multe raportări de cazuri care descriu apariția sindromului serotoninergic după administrarea concomitentă de linezolid și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

TETRACICLINELE

Cea mai importantă interacțiune a tetraciclinelor este reducerea absorbției atunci când aceste antibiotice se administrează în asociere cu cationi di- sau trivalenți, precum antiacidele, compușii cu fier sau produsele lactate.

SULFONAMIDELE

Sulfonamidele, inclusiv TMP-SMX, cresc efectul hipoprotrombinic al warfarinei fie prin inhibarea metabolismului, fie prin creșterea fracțiunii libere a acesteia prin legarea la proteinele plasmatice. Această interacțiune este o cauză relativ frecventă de sângerare la pacienții aflați în tratament cu warfarină, incidența fiind în creștere din cauza utilizării crescânde a TMP-SMX în tratamentul infecțiilor comunitare cu MRSA.

FLUOROCHINOLONELE

Chelarea fluorochinolonelor cu cationi di- sau trivalenți duce la scăderea semnificativă a absorbției acestora. Există

TABELUL 36-6

INDICAȚII ANTIBIOTICE DE ELECȚIE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL INFECȚIEI

AGENT	INFECȚIE	BACTERIILE CEL MAI FRECVENT IMPLICATE (RATĂ DE REZISTENȚĂ, %)[a]
Penicilina G	Sifilis, framboesia (*yaws*), leptospiroză, infecțiile cu streptococi de grup A și B, infecțiile pneumococice, actinomicoza, infecțiile orale și periodontale, meningita meningococică și meningococemia, endocardita cu streptococi viridans, mionecroza clostridială, tetanos, antrax, febra mușcăturii de șobolan, infecțiile cu *Pasteurella multocida*, erizipeloid (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*[b] (intermediară[c], 15-30; rezistentă, 0; variabilitate geografică) Streptococii viridans (intermediară, 15-30; rezistenți, 5-10) *Streptococcus pneumoniae* (intermediară, 23; rezistenți, 17)
Ampicilina, amoxicilina	Salmoneloza, otita medie acută, meningita și epiglotita cu *Haemophilus influenzae*, meningita cu *Listeria monocytogenes*, ITU cu *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (37) *H. influenzae* (35) *Salmonella* spp. (30-50, variabilitate geografică) *Enterococcus* spp. (24)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia și endocardita cu *Staphylococcus aureus* (non-MRSA)	*S. aureus* (46; MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (78, MRSE)
Piperacilină plus tazobactam	Infecții intraabdominale (bacili enterici facultativ anaerobi plus strict anaerobi); infecții cauzate de floră mixtă (pneumonia de aspirație, ulcer al piciorului la pacientul diabetic); infecții cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (6)
Cefazolin	*E. coli*/ITU, profilaxie chirurgicală, bacteriemie și endocardita cu *S. aureus* (non-MRSA)	*E. coli* (7) *S. aureus* (46; MRSA)
Cefoxitin, cefotetan	Infecții intraabdominale și boală inflamatoare pelviană	*Bacteroides fragilis* (12)
Ceftriaxonă	Infecții gonococice, meningită pneumococică, endocardită cu streptococi viridans, salmoneloză, febră tifoidă, infecții nosocomiale produse de bacili enterici gram-negativi facultativi (alții decât *Pseudomonas*)	*S. pneumoniae* (intermediară, 16; rezistentă , 0) *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae* (1; producătoare de ESBL)
Ceftazidim, cefepim	Infecții nosocomiale cu bacili enterici gram-negativi facultativi și *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (16) (Vezi ceftriaxona pentru producătoare de ESBL)
Imipenem, meropenem	Infecții intraabdominale, infecții nosocomiale (non-MRSA), infecții produse de *Enterobacter* spp. și bacili gram-negativi producători de ESBL	*P. aeruginosa* (6) *Acinetobacter* spp. (35)
Aztreonam	Infecții nosocomiale cu bacili gram-negativi sau *Pseudomonas* la pacienții alergici la penicilină	*P. aeruginosa* (16)
Vancomicina	Bacteriemie, endocardită, alte infecții grave cauzate de MRSA; meningită pneumococică, colită pseudomembranoasă asociată antibioticelor[d]	*Enterococcus* spp. (24)
Daptomicină	Infecțiile cu VRE; bacteriemia cu MRSA	Rare
Gentamicină, amikacină, tobramicină	În combinație cu o penicilină în infecțiile stafilococice, enterococice sau în endocardita cu streptococi viridans; în combinație cu o β-lactamină în caz de bacteriemie cu bacterii gram-negative; pielonefrită	Gentamicina: *E. coli* (6) *P. aeruginosa* (17) *Acinetobacter* spp. (32)
Eritromicină, claritromicină, telitromicină	Infecții cu *Legionella, Campylobacter* sau *Mycoplasma;* CAP; faringita cu streptococi de grup A la pacienții alergici la penicilină; angiomatoza bacilară (*Bartonella henselae*); infecțiile gastrice cu *Helicobacter pylori;* infecțiile intracelulare cu *Mycobacterium avium*	*S. pneumoniae* (28) *Streptococcus pyogenes*[b] (0-10; variabilitate geografică) *H. pylori*[b] (2-20; variabilitate geografică)
Clindamicina	Infecții severe invazive cu streptococi de grup A; infecții produse de anaerobi; infecții produse de stafilococi susceptibili	*S. aureus* (nosocomial = 58; CA-MRSA = 10[b])

(continuare)

TABELUL 36-6

INDICAȚII ANTIBIOTICE DE ELECȚIE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL INFECȚIEI (*CONTINUARE*)

AGENT	INFECȚIE	BACTERIILE CEL MAI FRECVENT IMPLICATE (RATĂ DE REZISTENȚĂ, %)[a]
Doxiciclina, minociclina	Exacerbări infecțioase bacteriene acute de bronșită cronică, granulom inghinal, bruceloză (cu streptomicină), tularemie, morva, melioidoza, infecții cu spirochete produse de *Borrelia* (boala Lyme și febra recurentă; doxiciclină), infecții produse de *Vibrio vulnificus*, unele infecții cu *Aeromonas*, infecții cu *Streptrophomonas* (minociclină), ciuma, ehrlihioza, infecțiile cu chlamidii (doxiciclină), infecțiile granulomatoase ale pielii cauzate de *Mycobacterium marinum* (minociclină), infecțiile cu rickettsii, CAP, infecțiile pielii și ale țesuturilor moi cauzate de cocii gram-pozitivi (CA-MRSA, leptospiroza, sifilisul, actinomicoza la pacientul alergic la penicilină)	*S. pneumoniae* (17) MRSA (5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	ITU comunitare, infecții cutanate sau de țesuturi moi cu *S. aureus* (CA-MRSA)	*E. coli* (19) MRSA (3)
Sulfamide	Infecții cu Nocardia, lepră (dapsonă, o sulfonă) și toxoplasmoză (sulfadiazină)	UNK
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina și moxifloxacina), ITU, gastroenterita bacteriană, infecțiile enterice cu germeni gram-negativi nosocomiali, infecții cu *Pseudomonas* (ciprofloxacina și levofloxacina)	*S. pneumoniae* (1) *E. coli* (13) *P. aeruginosa* (23) *Salmonella* spp. (10-50, variabilitate geografică) *Neisseria gonorrhoeae*[b] (0-5, nu în zona coastei de vest a SUA; 10-15, California și Hawaii; 20-70, Asia, Anglia și Țara Galilor)
Rifampicina	Corpi străini infectați cu stafilococ, în combinație cu alți agenți antistafilococici; pneumonia cu *Legionella*	Stafilococii dezvoltă rapid rezistență în timpul monoterapiei cu rifampicină
Metronidazol	Bacterii gram-negative anaerobe (*Bacteroides* spp.): abcese pulmonare, cerebrale, abdominale; vaginoza bacteriană, infecția cu *Clostridium difficile* postantibioterapie	UNK
Linezolid	VRE; infecțiile stafilococice ale pielii și ale țesuturilor moi (CA-MRSA)	Rare
Polimixina E (colistina)	Infecțiile nosocomiale cauzate de bacili gram-negativi rezistenți la alte antibiotice: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*	UNK
Quinupristina/dalfopristina	VRE	*E. faecalis*[b] rezistent la vancomicină (100) *E. faecium* rezistent la vancomicină (10)
Mupirocin	Aplicații topice în narine pentru eradicarea portajului cu *S. aureus*	UNK

[a] Ratele de rezistență se bazeză pe datele obținute din toate probele bacteriologice testate în 2008 în laboratorul de microbiologie clinică la Virginia Commonwealth University Medical Center, dacă nu se menționează altfel. Datele sunt în concordanță cu cele raportate de National Nosocomial Infections Surveillance System (*Am J Infect Control* 32:470, 2004).
[b] Date din literatura recentă.
[c] Rezistență intermediară.
[d] Se administrează pe cale orală pentru această indicație.
Abrevieri: CA-MRSA, *S. aureus* comunitar, rezistent la meticilină; CAP, pneumonie comunitară; ESBL, β-lactamaze cu spectru extins; ITU, infecție de tract urinar; MRSA, *S. aureus* rezistent la meticilină; MRSE, *S. epidermidis* rezistent la meticilină; UNK, rezistență necunoscută; VRE, enterococi rezistenți la vancomicină.

câteva raportări de cazuri care sugerează că fluorochinolonele pot potența efectele warfarinei, însă în cele mai multe studii clinice controlate acest efect nu a fost demonstrat. Pacienții aflați în tratament cu glucocorticoizi se află la un risc crescut de ruptură de tendon.

RIFAMPICINA

Rifampicina induce multe dintre enzimele citocromului P450 și crește epurarea hepatică a multor medicamente. Înainte de a prescrie rifampicină oricărui pacient,

TABELUL 36-7

CELE MAI IMPORTANTE REACȚII ADVERSE LA ANTIBIOTICELE UTILIZATE FRECVENT

ANTIBIOTIC	REACȚII ADVERSE	COMENTARII
β-lactamine	Alergii în 1-4% din cazuri	Cefalosporinele produc alergii la 2-4% din pacienții alergici la penicilină. Aztreonamul se poate utiliza în siguranță la pacienții alergici la β-lactamine.
	Reacții cutanate nealergice	„Rash"-ul la ampicilină este frecvent la pacienții cu infecție cu virusul Epstein-Barr.
	Diaree, inclusiv colita cu *Clostridium difficile* (cap. 47)	–
Vancomicina	Reacții anafilactoide („sindromul omului roșu")	Se administrează în perfuzie lent, 1-2 ore.
	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, alergii, neutropenie	Considerate rare, dar par să fie cu atât mai frecvente cu cât se utilizează doze mai mari
Telavancina	Disgeuzie, urină „spumoasă", tulburări gastrointestinale	Antibiotic nou introdus în practica medicală; nu sunt cunoscute toate reacțiile adverse posibile
Aminoglicozidele	Nefrotoxicitate (în general reversibilă)	Maximă în cazul terapiei prelungite la vârstnici sau la cei cu insuficiență renală preexistentă. Se recomandă monitorizarea creatininei serice la 2-3 zile.
	Ototoxicitate (frecvent ireversibilă)	Factorii de risc sunt similari celor pentru nefrotoxicitate; afectează atât auzul, cât și componenta vestibulară.
Macrolidele/ketolidele	Tulburări gastrointestinale	Cel mai frecvent la eritromicină
	Ototoxicitate	Eritromicina IV în doze mari
	Toxicitate cardiacă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, mai ales când se administrează concomitent inhibitori ai metabolismului eritromicinei
	Hepatotoxicitate (telitromicină)	Atenționare de siguranță adăugată în iulie 2006
	Insuficiență respiratorie la pacienții cu miastenia gravis (telitromicina)	Atenționare de siguranță adăugată în iulie 2006
Clindamicină	Diaree, inclusiv colita cu *C. difficile*	–
Sulfonamide	Reacții alergice	Erupții (mai frecvent la pacienții infectați cu HIV); reacții dermice grave, inclusiv eritem multiform, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică
	Reacții hematologice	Rare; agranulocitoză și granulocitopenie (mai frecvent la pacienții infectați cu HIV), anemie hemolitică sau megaloblastică, trombocitopenie
	Insuficiență renală	Cristalurie în cursul terapiei cu sulfadiazine
Fluorochinolone	Diaree, inclusiv colita cu *C. difficile*	–
	Contraindicate la pacienții <18 ani și la gravide	Par să fie sigure în tratamentul pneumoniei la copiii cu fibroză chistică
	Reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, insomnia)	–
	Diverse: alergii, ruptură de tendon, perturbarea metabolismului glucidic, prelungirea QT	Rare, deși s-au adăugat atenționări referitoare la ruptura de tendon pe prospect
Rifampicina	Hepatotoxicitate	Rară
	Colorarea portocalie a urinei și a altor fluide corporale	Frecvente
	Diverse: sindrom pseudogripal, hemoliză, insuficiență renală	Rare, de obicei din cauza administrării intermitente
Metronidazol	Gust metalic	Frecvente
Tetracicline/glicilcicline	Tulburări gastrointestinale	Până la 20% în cazul tigecilinei
	Ulcerații esofagiene	Doxiciclina (de administrat dimineața, cu lichide)
Linezolid	Mielosupresie	Consecutiv tratamentului pe termen lung
	Neurită oculară și periferică	Consecutiv tratamentului pe termen lung
Daptomicină	Slăbiciune sau durere musculară distală	Măsurarea săptămânală a creatinin fosfokinazei, mai ales la pacienții care primesc statine

TABELUL 36-8

INTERACȚIUNILE ANTIBIOTICELOR CU ALTE MEDICAMENTE

ANTIBIOTIC	INTERACȚIONEAZĂ CU	CONSECINȚE POTENȚIALE (SEMNIFICAȚIE CLINICĂ[a])
Eritromicină/claritromicină/telitromicină	Teofilină	Toxicitate teofilinică (1)
	Carbamazepină	Depresie SNC (1)
	Digoxin	Toxicitate digoxinică (2)
	Triazolam/midazolam	Depresie SNC (1)
	Ergotamină	Ergotism (1)
	Warfarină	Sângerare (2)
	Ciclosporină/tacrolimus	Nefrotoxicitate (1)
	Cisapridă	Aritmii cardiace (1)
	Statine[b]	Rabdomioliză (2)
	Valproat	Toxicitate a valproatului (2)
	Vincristină/vinblastină	Neurotoxicitate excesivă (2)
Quinupristină/dalfopristină	Similar eritromicinei[c]	
Fluorochinolone	Teofilină	Toxicitate teofilinică (2)[d]
	Antiacide/sucralfat/fier	Titruri subterapeutice de antibiotice (1)
Tetraciclină	Antiacide/sucralfat/fier	Nivel subterapeutice de antibiotic (1)
Trimetoprim-sulfametoxazol	Fenitoină	Toxicitate a fenitoinei (2)[d]
	Medicație antidiabetică orală	Hipoglicemie (2)
	Warfarină	Sângerare (1)
	Digoxin	Toxicitate digoxinică (2)
Metronidazol	Etanol	Reacții de tip disulfiram (2)
	Fluorouracil	Supresia măduvei hematogene (1)
	Warfarină	Hemoragie (2)
Rifampicină	Warfarină	Trombozare (1)
	Contraceptive orale	Sarcină (1)
	Ciclosporină/tacrolimus	Rejet (1)
	Inhibitori ai proteazelor HIV-1	Creșterea titrului viral, rezistență (1)
	Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază	Creșterea titrului viral, rezistență (1)
	Glucocorticoizi	Pierderea efectului steroidian (1)
	Metadonă	Simptome de sevraj narcotic (1)
	Digoxin	Nivel subterapeutic de digoxin (1)
	Itraconazol	Nivel subterapeutic de itraconazol (1)
	Fenitoină	Reapariția convulsiilor (1)
	Statine	Hipercolesterolemia (1)
	Diltiazem	Nivel subterapeutic de diltiazem (1)
	Verapamil	Nivel subterapeutic de verapamil (1)

[a] 1 = interacțiune bine documentată, cu consecințe relevante clinic; 2 = interacțiune cu frecvență incertă, dar potențial importantă clinic.
[b] Lovastatina și simvastatina sunt cele mai afectate; pravastatina și atorvastatina sunt mai puțin expuse unor reacții adverse clinic relevante.
[c] Macrolidele și quinupristina/dalfopristina inhibă aceeași enzimă umană, CYP3A4, putând fi anticipate aceleași reacții adverse.
[d] Doar pentru ciprofloxacină. Levofloxacina și moxifloxacina nu inhibă metabolismul teofilinei.
Notă: sunt raportate frecvent noi interacțiuni după faza de marketing. Consultați cele mai recente informații referitoare la prescrierea antibioticelor pentru actualități. SNC, sistem nervos central.

se recomandă examinarea celorlalte medicamente care se administrează concomitent cu aceasta.

METRONIDAZOLUL

S-au raportat reacții similare cu cele produse de disulfiram în caz de asociere a metronidazolului cu consumul de alcool. Nu se cunoaște frecvența sau semnificația clinică reală a acestei reacții, ea nefiind bine documentată; totuși, pacienții cărora li se prescrie metronidazol sunt sfătuiți să evite consumul de alcool. Inhibarea metabolismului warfarinei de către metronidazol duce la creșterea semnificativă a timpului de protrombină.

PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE

Antibioticele sunt uneori indicate pentru utilizarea la pacienții care nu prezintă semne de infecție, dar care au fost sau se așteaptă să fie expuși la bacterii patogene în circumstanțe cu risc crescut de infecții bacteriene. Principiile profilaxiei antimicrobiene sunt: (1) riscul sau severitatea potențială a infecției să fie mai importante ca riscul efectelor adverse ale antibioticului; (2) antibioticul ar trebui administrat pentru perioada minimă necesară prevenirii infecției; (3) antibioticul ar trebui administrat înaintea perioadei considerate cu risc crescut (de exemplu, în interval de o oră înainte de incizie în cazul unei intervenții chirurgicale

elective) sau cât mai curând posibil după contactul cu un pacient infectat (de exemplu, în cazul profilaxiei meningitei meningococice).

Tabelul 36-9 prezintă indicațiile principale pentru profilaxia antibiotică la adulți. Tabelul include doar acele indicații care sunt acceptate pe scară largă, confirmate de studii clinice bine structurate sau recomandate de grupuri de experți. Profilaxia este utilizată, dar acceptată într-o proporție mai redusă pentru celulita recurentă în context de limfedem, pentru meningita pneumococică recurentă în contextul deficienței imunității umorale sau al scurgerilor de LCR, diareea călătorului, pentru sepsisul cu bacterii gram-negative în context de neutropenie sau în caz de peritonită bacteriană spontană în context de ascită. De asemenea, se utilizează frecvent în practică antibiotice la copii pentru prevenirea reumatismului articular acut.

Principala indicație a profilaxiei antibiotice este prevenirea infecțiilor după proceduri chirurgicale. Agenții antibacterieni se administrează imediat înainte de procedura chirurgicală și, pentru intervenții de lungă durată, și în timpul procedurii, pentru a asigura concentrații serice și tisulare înalte de antibiotic în timpul intervenției. Obiectivul este eradicarea bacteriilor care provin din aerul sălii de operație, de pe pielea echipei chirurgicale și din flora pacientului, care ar putea contamina plaga. Profilaxia este orientată cu precădere împotriva stafilococilor, cel mai frecvent antibiotic recomandat fiind cefazolinul, cu excepția chirurgiei colorectale. Profilaxia are ca scop prevenirea infectării plăgii sau a dispozitivelor medicale implantate, nu a tuturor infecțiilor care pot să apară în perioada postoperatorie (de exemplu, ITU sau pneumonie). Profilaxia prelungită (peste 24 de ore) nu face decât să modifice flora normală și favorizează

TABELUL 36-9

PROFILAXIA INFECȚIILOR BACTERIENE LA ADULȚI

AFECȚIUNE	ANTIBIOTIC	MOMENTUL ȘI DURATA PROFILAXIEI
Nechirurgicală		
Leziuni cardiace înalt susceptibile pentru endocardita bacteriană (proteze valvulare, endocardită în antecedente, defecte cardiace congenitale)	Amoxicilină	Înainte și după proceduri dentare cu manipularea țesutului gingival
Infecție recurentă cu *S. aureus*	Mupirocin	5 zile, intranazal
Contact cu pacienți cu meningită meningococică	Rifampicină	2 zile
Plăgi mușcate[a]	Amoxicilină/clavulanat (alterantive: amoxicilină, doxiciclină, moxifloxacină)	3-5 zile
Cistită recurentă	Trimetoprim-sulfametoxazol sau fluorochinolonă sau nitrofurantoină	3 prize pe săptămână până la un an sau după relații sexuale
Chirurgicală		
Necontaminată (chirurgie cardiacă, vasculară, neurologică sau ortopedică)	Cefazolin (vancomicină)[b]	Înainte și în timpul intervenției
Oculară	Combinații topice sau cefazolin subconjunctival	În timpul și la finalul procedurii
Curată-contaminată (intervenție chirurgicală la cap și la gât, gastrointestinală cu risc înalt sau pe tractul biliar, cezariană cu risc înalt, histerectomie)	Cefazolin (sau clindamicină pentru intervențiile la nivelul capului și gâtului)	Înainte și în timpul procedurii
Curată-contaminată (histerectomie vaginală sau abdominală)	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan sau ampicilină-sulbactam	Înainte și în timpul procedurii
Curată-contaminată (chirurgie genito-urinară cu risc înalt)	Fluorochinolonă	Înainte și în timpul procedurii
Curată-contaminată (chirurgie colorectală sau apendicectomie)	Oral: neomicină plus eritromicină sau metronidazol Parenteral: cefoxitin *sau* cefotetan *sau* cefazolin plus metronidazol *sau* ampicilină-sulbactam	Înainte și în timpul procedurii
Contaminată[a] (organ rupt)	Cefoxitin sau cefotetan ± gentamicină, clindamicină + gentamicină sau alt regim activ asupra anaerobilor sau a bacteriilor gram-negative aerobe	Înainte și 3-5 zile după intervenție
Contaminată[a] (plagă traumatică)	Cefazolin	Înainte și 3-5 zile după traumatism

[a] În aceste cazuri utilizarea antibioticelor reprezintă tratament și nu profilaxie.
[b] Vancomicina este recomandată doar în instituțiile unde se înregistrează frecvent infecții cu stafilococi meticilino-rezistenți.



infecțiile cu microorganisme rezistente la antibioticele utilizate. Încă din 2002 s-au făcut demersuri în SUA de către Surgical Infecion Prevention Project (SIPP) pentru reducerea infecțiilor plăgilor chirurgicale, sponsorizate de Centers for Medicare și Medicaid Services. Au fost demarate inițiative adiționale de The American College of Surgeins – National Surgical Quality Improvement Program pentru a stabili cele mai bune practici pentru reducerea infecțiilor plăgilor chirurgicale.

DURATA TRATAMENTULUI ȘI EȘECUL TERAPIEI

Până de curând nu a existat o motivație puternică pentru stabilirea duratei terapeutice optime; pacienților li se recomandau regimuri terapeutice de 7-10 zile pentru cele mai frecvente infecții. Studii recente au reevaluat durate mai scurte de tratament care au fost utilizate în trecut, precum tratamentul de 5 zile al pneumoniei comunitare sau cel de 7-8 zile al pneumoniei asociate utilizării ventilării. **Tabelul 36-10** rezumă infecțiile bacteriene frecvente pentru care există ghiduri privind durata tratamentului antibiotic sau pentru care există suficientă experiență clinică pentru a stabili durate terapeutice optime. Cel mai elocvent test pentru vindecarea unei infecții bacteriene este absența recăderii după ce antibioterapia se oprește. *Recăderea* se definește ca reapariția infecției cu același microorganism care a produs infecția inițială. În general, durata terapiei ar trebui să fie suficient de lungă pentru a preveni recăderile, însă nu excesiv de lungă. Extensia tratamentului dincolo de limita eficienței va crește frevența efectelor secundare și va încuraja selecția de bacterii rezistente. Arta tratării infecțiilor bacteriene constă în capacitatea de a stabili în mod corect durata terapeutică optimă în cazul infecțiilor care nu sunt acoperite de ghiduri. Reinstituirea tratamentului în caz de infecții severe împotriva cărora tratamentul inițial a eșuat impune frecvent o terapie prelungită (>4 săptămâni) cu o combinație de antibiotice.

STRATEGII PENTRU OPTIMIZAREA UTILIZĂRII ANTIBIOTICELOR

Antibioticele sunt utilizate frecvent în mod „irațional“ și este ușor de înțeles de ce. Diagnosticul de infecție bacteriană este frecvent incert; în multe astfel de situații pacienții se așteaptă sau cer să primească antibiotice și clinicienii doresc să ofere o terapie eficientă, chiar în absența unei cauze certe. În plus, ratele de rezistență la antibiotice ale multor bacterii se află în permanentă schimbare, motiv pentru care pot exista contradicții între recomandările experților privind terapia adecvată sau importanța clinică a rezistenței la antibiotice. În consecință, investigatorii susțin că rata de utilizare „inadecvată“ a antibioticelor este de aproximativ 50%. Pe lângă costurile administrării antibioticelor scumpe sau în mod inutil, costuri și mai mari pot fi impuse de morbiditatea crescută consecutiv suprainfectării cu *C. difficile*, de reacțiile adverse, de interacțiunile medicamentoase sau de apariția microorganismelor rezistente. Devine din ce în ce mai evident că astfel de costuri măresc substanțial povara economică asupra sistemului medical.

TABELUL 36-10

DURATA TERAPEUTICĂ OPTIMĂ ÎN INFECȚIILE BACTERIENE

DURATA TERAPEUTICĂ OPTIMĂ	INFECȚII
Doză unică	Uretrita gonococică, faringita streptococică (benzatin penicilina G), sifilisul primar și secundar (benzatin penicilina G)
3 zile	Cistita la femeile tinere, diareea comunitară sau diareea călătorului
3-10 zile	Pneumonia comunitară (3-5 zile), meningita comunitară (meningococică sau pneumococică), diareea asociată antibioticelor (10 zile), enterita cu *Giardia*, celulita, epidermita
2 săptămâni	Ulcerul peptic cauzat de infecția cu *Helicobacter pylori*, neurosifilisul (penicilină IV), endocardita cu streptococi viridans sensibili la penicilină (penicilină plus aminoglicozide), infecția gonococică diseminată cu artrită, pielonefrita acută, bacteriemia cu *S. aureus* necomplicată asociată cateterelor
3 săptămâni	Boala Lyme, artrita septică (negonococică)
4 săptămâni	Prostatita acută și cronică, endocardita infecțioasă (streptococi rezistenți la penicilină)
>4 săptămâni	Osteomielita acută și cronică, endocardita cu *S. aureus*, infecțiile de corp străin (infecțiile protezelor valvulare sau articulare), colita pseudomembranoasă recurentă

Într-o perioadă în care pe piață intră mai puține antibiotice noi decât în trecut, există date despre ratele de rezistență antibacteriană în continuă creștere, cauzele și soluțiile acestora. Mesajul global pare clar: pentru a încetini sau a inversa creșterea ratei de rezistență, utilizarea antibioticelor actuale și a celor noi trebuie să fie făcută în mod judicios, iar controlul infecțiilor trebuie să fie mai eficient. Sintagma „mod de utilizare a antibioticelelor“ *(antimicrobial stewardship)* descrie o nouă atitudine vizavi de utilizarea antibioticelor, care se impune pentru a păstra utilitatea acestora; spitalele sunt încurajate de organizațiile profesionale să implementeze programe multidisciplinare de *stewardship* antimicrobian. Aceste programe țintesc îmbunătățirea îngrijirilor medicale prin adoptarea celor mai bune practici la nivel local, care să asigure administrarea antibioticelor doar în cazurile necesare, în doze și pe durate terapeutice optime. Deși unele antibiotice noi prezintă avantaje terapeutice importante, multe nu oferă niciun avantaj comparativ cu agenții mai vechi și mai ieftini. Cu rare excepții, antibioticele noi sunt de obicei la fel de eficiente ca antibioticele de comparație din studiile clinice controlate, în pofida „ratelor înalte de rezistență“ care sunt utilizate în scopuri de marketing pentru a demonstra superioritatea noilor compuși.

Următoarele sugestii pot să ghideze clinicianul în selecția unui antibiotic adecvat din multitudinea de compuși disponibili. În primul rând, sunt disponibile evaluări obiective ale calităților antibioticelor noi și vechi. Referințe online, precum site-ul Johns Hopkins (*www.hopkins-abxguide.org*), oferă informații actuale și practice referitoare la utilizarea antibioticelor. De asemenea, ghiduri de practică medicală corectă pentru tratamentul majorității infecțiilor, alcătuite din recomandări bazate pe dovezi, sunt oferite de Infectious Disease Society of America (*www.idsociety.org*). Manuale de specialitate, precum *Principles and Practice of Infectious Diseases*, sunt disponibile online. În al doilea rând, clinicienilor li se recomandă familiarizarea cu un număr mic de compuși recomandați de experți independenți, iar asociațiilor profesionale li se recomandă să nu utilizeze un compus nou decât dacă există dovezi clare referitoare la eficiența acestuia. Proprietăți precum „un spectru mai larg și potență crescută" sau „un raport mai mare între concentrația serică și CMI" nu se vor traduce neapărat în beneficii clinice. În al treilea rând, clinicienii trebuie să cunoască profilurile locale de rezistență la antibiotice, în funcție de „antibiogramele" anuale publicate de laboratoarele de microbiologie clinică ale spitalelor din zonă. Poate să nu fie necesară utilizarea unui antibiotic nou cu „activitate crescută împotriva *P. aeruginosa*" dacă acest patogen este rareori întâlnit în practică sau dacă acesta este pe deplin susceptibil la antibioticele de generație anterioară. În al patrulea rând, se recomandă păstrarea unei atitudini sceptice vizavi de declarațiile producătorilor de antibiotice. De exemplu, ratele de rezistență la penicilină în creștere ale *S. pneumoniae* au fost utilizate pentru promovarea utilizării unor antibiotice cu spectru mai extins, mai ales a fluorochinolonelor. Totuși, cu excepția pacienților cu meningită, amoxicilina își păstrează eficiența antiinfecțioasă asupra acestor bacterii „rezistente la penicilină". În ultimul rând, în mod curent se explorează diverse opțiuni pentru îmbunătățirea tratamentelor antibiotice intraspitalicești. Strategia de utilizare ciclică a antibioticelor nu s-a dovedit eficientă, însă alte strategii, precum scăderea duratelor terapeutice, sunt promițătoare. Adoptarea altor strategii bazate pe dovezi ar putea oferi soluții pentru păstrarea utilității antibioticelor deja existente. De exemplu, tratamentul empiric adecvat al pacientului în stare gravă cu unul sau mai mulți agenți cu spectru larg este important pentru creșterea ratei de supraviețuire a acestor pacienți, însă frecvent terapiile pot fi simplificate prin trecerea la antibiotice cu spectru mai îngust sau chiar la antibiotice orale odată ce s-au obținut rezultatele culturilor și ale antibiogramei. Deși există o tentație ușor de înțeles de a nu schimba o terapie empirică cu spectru larg eficientă, trecerea pe un agent mai specific odată cu îmbunătățirea stării clinice a pacientului nu compromite eficiența terapeutică. O altă strategie promițătoare, care este intens studiată în prezent, se referă la scurtarea duratei de tratament, utilizând pentru ghidare markeri de infecție, precum concentrațiile serice ale procalcitoninei. Multe dintre antibioticele care se administrau în mod normal timp de 7-14 zile pot fi administrate 3-5 zile fără o scădere evidentă și fără creșterea ratei recăderilor infecțioase (tabelul 36-10). Perioadele de tratament reduse, odată ce s-au dovedit a fi la fel de eficiente la fel de eficiente ca cele mai lungi, conduc la reducerea globală a utilizării antibioticelor și poate chiar la scăderea rezistenței. Astfel, adoptarea unor noi recomandări de terapii antibiotice pe perioade scurte nu va afecta calitatea îngrijirii pacienților, va evita complicații și costuri inutile și va permite, poate, prelungirea vieții de utilizare a acestor compuși valoroși.



CAPITOLUL 37

INFECȚIILE PNEUMOCOCICE

David Goldblatt ■ Katherine L. O'Brien

La sfârșitul secolului al XIX-lea, francezul Louis Pasteur și medicul militar american George Sternberg au descris (în mod independent) pentru prima oară micrococi în perechi în sângele iepurilor care fuseseră injectați cu salivă umană. Însă la acel moment nu se cunoștea semnificația clinică a acestor micrococi. Până în 1886, când microorganismul a primit denumirea de „pneumokokkus" și *Diplococcus pneumoniae*, mulți alți cercetători realizaseră izolarea bacteriei, rolul său în etiologia pneumoniei fiind bine cunoscut. În anii 1930, pneumonia era a treia cauză de mortalitate în SUA (după boala cardiacă și cancer), fiind responsabilă de aproximativ 7% din decesele atât din SUA, cât și din Europa. În timp ce multe bacterii pot produce pneumonie, pneumonia lobară (mult mai frecvent produsă de pneumococ) a fost responsabilă de aproximativ jumătate dintre decesele cauzate de pneumonie în SUA în 1929. În 1974, bacteria a fost reclasificată ca *Streptococcus pneumoniae.*

MICROBIOLOGIE

Agentul etiologic

Pneumococii sunt bacterii gram-pozitive sferice, aparținând genului *Streptococcus.* La bacteriile aparținând acestui gen diviziunea se face pe o singură axă, acestea crescând în lanțuri sau în perechi – de unde și denumirea de *Streptococcus*, în limba greacă *streptos* însemnând „răsucit" și *kokkos* însemnând „mură". Se cunosc cel puțin 22 de specii de streptococi, care se împart în grupuri în funcție de proprietățile lor hemolitice. *S. pneumoniae* aparține grupului α-hemolitic, care produce o culoare verzuie caracteristică pe mediu sânge-agar datorită reducerii fierului din hemoglobină (**fig. 37-1**). Bacteriile sunt pretențioase (necesită condiții speciale de creștere), crescând cel mai bine în mediu cu 5% CO_2, și au nevoie de o sursă de catalaze (de exemplu, sângele) pentru a crește pe mediu agar, unde formează colonii mucoide (netede/lucioase). Pneumococii neîncapsulați produc colonii cu suprafață rugoasă. Spre deosebire de ceilalți streptococi α-hemolitici, creșterea lor este inhibată de optochină (clorhidrat de etilen hidrocuprein) și sunt solubili în bilă.

La fel ca alte bacterii gram-pozitive, pneumococii prezintă o membrană celulară sub peretele celular, care la rândul său este acoperit de o capsulă polizaharidică. Pneumococii se împart în serogrupuri sau serotipuri în funcție de structura polizaharidică a capsulei, cu ajutorul antiserului policlonal de iepure; capsulele se umflă în prezența antiserului specific (reacția Quellung). Serotipurile 91 și 92, 6C și 6D, au fost identificate recent prin anticorpi monoclonali, respectiv prin tehnici serologice, genetice și biochimice. În cadrul celor 92 de serotipuri se regăsesc 21 de serogrupuri, fiecare conținând între două și cinci serotipuri cu capsule asemănătoare. Capsula protejează bacteria împotriva fagocitozei de către celulele gazdă și este probabil principalul determinant al virulenței pneumococului. Variantele de pneumococci neîncapsulați nu produc de obicei boală invazivă.



FIGURA 37-1
Pneumococi pe sânge-agar; se poate observa α-hemoliza și sensibilitatea la optochină (zona din jurul discului cu optochină). *Inserție:* frotiu colorat Gram pe care se pot vedea diplococii gram-pozitivi. (*Pozele sunt disponibile prin amabilitatea lui Paul Turner, Shoklo Malaria Research Unit, Thailand*).

Factorii de virulență

Au fost identificate multe molecule de la nivelul citoplasmei, al membranei celulare sau al peretelui celular care joacă un rol în patogeneza și virulența pneumococilor **(fig. 37-2)**. Aceste proteine sunt frecvent responsabile de interacțiuni directe cu țesuturile gazdă sau de protejarea suprafeței bacteriene de mecanismele de apărare ale gazdei. Pneumolizina este o citotoxină secretată de pneumococi care conduce la liza celulelor și a țesuturilor, iar LytA determină liza bacteriei cu eliberarea conținutului. Mai multe proteine din peretele celular interferează cu calea complementului, inhibând depunerea complementului și prevenind liza și/sau opsonofagocitoza. Inhibitorul pneumococic H (Hic) împiedică formarea convertazei C3, în timp ce proteina de suprafață C a pneumococului (PscC), cunoscută ca proteina A de legare a colinei (CbpA), interacționează cu factorul H, accelerând degradarea componentei C3. PspA și CbpA inhibă depunerea de C3b pe suprafața bacteriană sau degradează C3b. Printre proteinele pneumococice implicate în adeziune se află sialidazele ubicuitare ancorate de suprafețe (neuraminidaze) NanA, care clivează acidul sialic de pe celulele și proteinele gazdă, și adezina de suprafață A a pneumococilor (PsaA). Pilii recent descriși prin microscopie electronică ar putea să joace și ei un rol important în legarea la celulele umane. Unele dintre antigenele menționate anterior reprezintă candidați potențiali pentru realizarea de vaccinuri antipneumococice (vezi „Profilaxie“, în continuare în capitol).

Deși capsula care înconjoară peretele *S. pneumoniae* reprezintă punctul de reper în funcție de care se clasifică serotipurile, comportamentul și potențialul patogen al unui serotip poate să țină și de originea genetică a unei tulpini. Tiparea moleculară devine astfel deosebit de importantă. În trecut se utilizau tehnici precum electroforeza în câmp pulsat pentru a determina gradul de asemănare genetică; astfel de tehnici au fost depășite de secvențierea genelor de housekeeping (tipare prin secvențiere multilocus, MLST). În cazul *S. pneumoniae* sunt secvențiate alelele de la nivelul locusurilor *aroE, gdh, gki, recP, spi, xpt* și *ddl* și sunt comparate cu toate alelele cunoscute pentru acele locusuri. Secvențelor identice cu o alelă cunoscută li se atribuie același număr de alelă, în timp ce acelora care diferă de orice alelă cunoscută – chiar și printr-o singură nucleotidă – li se atribuie numere noi. Pe site-ul pneumococic MLTS (*http://spneumoniae.mlst.net/*) este disponibil un software care atribuie alele la fiecare locus, pe baza cărora generează atât un profil alelic al bacteriei izolate, cât și tipul de secvență consecutiv. Odată cu inventarea tehnicilor de secvențiere de randament mare și relativ ieftine, secvențierile complete de genom vor înlocui în scurt timp MLST.

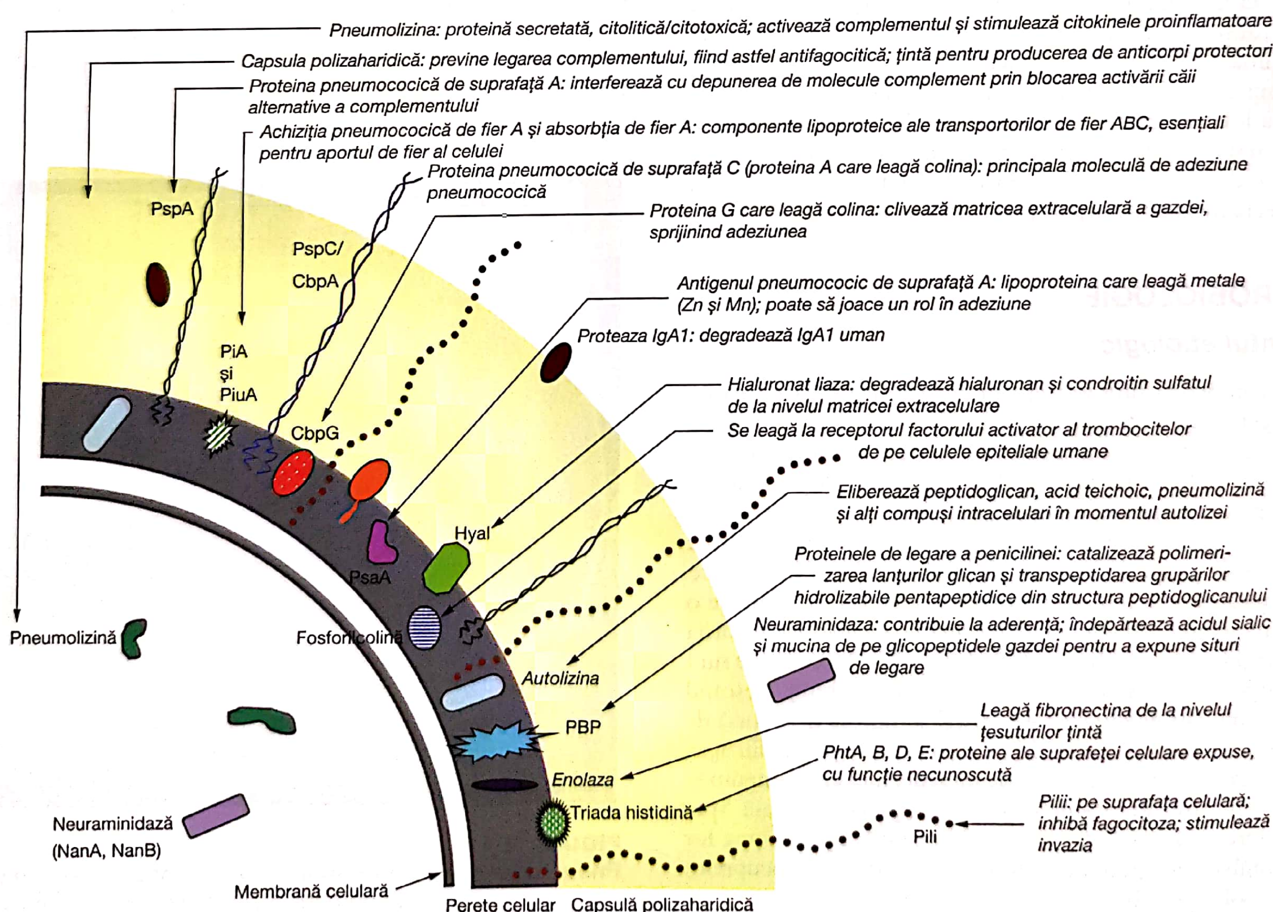


FIGURA 37-2
Diagramă schematică a suprafeței celulei pneumococice, fiind specificate antigenele cheie și rolul acestora.

EPIDEMIOLOGIE



Infecțiile pneumococice rămân o cauză importantă de morbiditate și de mortalitate la nivel mondial, mai ales în rândul populațiilor pediatrică și geriatrică. Modificările dramatice și rapide în epidemiologia acestei boli au condus la producerea și utilizarea de rutină a vaccinului pneumococic conjugat polizaharidic-proteic (PCV) în multe țări dezvoltate în perioada copilăriei. Odată cu introducerea vaccinului PCV în țările în curs de dezvoltare și în cele cu venituri medii, este de așteptat să apară alte modificări semnificative în ecologia pneumococică și în epidemiologia acestei boli. Incidența afecțiunii și distribuția serotipurilor în era PCV pot contrazice anticipările din cauza tendințelor laice concomitente privind bolile pneumococice, a impactului utilizării antibioticelor asupra ecologiei tulpinilor de pneumococi, cât și prin prisma atributelor sistemelor de supraveghere care pot afecta analiza trăsăturilor epidemiologice.

Nu toate serotipurile pneumococice sunt la fel de eficiente în a produce boala manifestă clinic; distribuția serotipurilor variază în funcție de vârstă, sindrom și geografie. Diferențele geografice se explică mai ales prin variația incidenței bolii decât prin diferențe reale în distribuția serotipurilor. Cele mai multe date referitoare la distribuția serotipurilor provin de la populația pediatrică afectată de boala pneumococică invazivă (IPD, definită ca infecția unui sit steril în mod normal); sunt disponibile mult mai puține date despre patologia adulților. În rândul copiilor <5 ani, între cinci și șapte serotipuri sunt responsabile pentru > 60% din cazurile de IPD în cele mai multe zone din lume, șapte serotipuri (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F și 23F) sunt responsabile pentru aproximativ 60% din toate cazurile înregistrate în toate regiunile din lume, dar în oricare dintre aceste regiuni este posibil ca aceste șapte serotipuri să nu se afle toate printre cele mai frecvente tulpini patogene (**fig. 37-3**). Unele serotipuri (1 și 5) sunt responsabile nu doar pentru boala produsă în zone cu incidență mare a bolii, ci și de producerea unor infecții în valuri în zonele cu incidență redusă a bolii (de exemplu, în Europa) sau de epidemii (de exemplu, în barăcile militare; meningită în Africa sub-sahariană). Gama de serotipuri care provoacă patologie este mai largă în rândul populației pediatrice decât printre adulți, fapt evidențiat de o comparație a acoperirii diferitelor vaccinuri multiserotip existente în cadrul unor grupe de vârste diferite. De exemplu, datele din SUA pentru anii 2006-2007 cu privire la serotipurile care provoacă IPD arată că un vaccin polizaharidic care conține 23 de serotipuri (PPV23) ar acoperi 84% din cazuri la copiii <5 ani, 76% dintre cazuri în grupa de vârstă 18-26 de ani și doar 65% din cazuri în rândul persoanelor ≥65 de ani.

Pneumococii sunt rezidenți intermitenți ai nazofaringelui uman în mod normal și sunt transmiși prin intermediul picăturilor Flügge. La copii, ecologia pneumococică nazofaringiană variază în funcție de regiunea geografică, statusul socioeconomic, climat, gradul de aglomerare și mai ales în funcție de intensitatea expunerii la alți copii, la copiii din creșe înregistrându-se cele mai mari rate de colonizare. În țările dezvoltate, copiii reprezintă principalul vector de transmitere pneumococică. Până la vârsta de un an, circa 50% din copii au prezentat cel puțin un episod de colonizare pneumococică. Datele de prevalență cross-secționale arată că ratele de portaj pneumococic variază între 20-50% la copiii <5 ani și între 5-15% pentru adulții tineri și de vârstă medie; **fig. 37-4** arată datele relevante pentru Marea Britanie. În schimb, datele privind colonizarea vârstnicilor cu stare bună de sănătate sunt limitate. În țările în curs de dezvoltare colonizarea pneumococică apare mult mai devreme, uneori chiar și la câteva zile de la naștere, și aproape toți nou-născuții prezintă cel puțin un episod de colonizare până la vârsta de două luni. Studiile cross-secționale arată că până la vârsta de 5 ani, între 70-90% din copii sunt purtători nazofaringieni de *S. pneumoniae* și că uneori chiar și >40% dintre adulți sunt de asemenea colonizați. Astfel, ratele înalte de colonizare a adulților înseamnă că aceștia reprezintă o sursă importantă de transmitere a bolii și pot astfel influența dinamica transmiterii în populație.

IPD apare atunci când *S. pneumoniae* invadează sângele și însămânțează alte organe sau pătrunde direct în

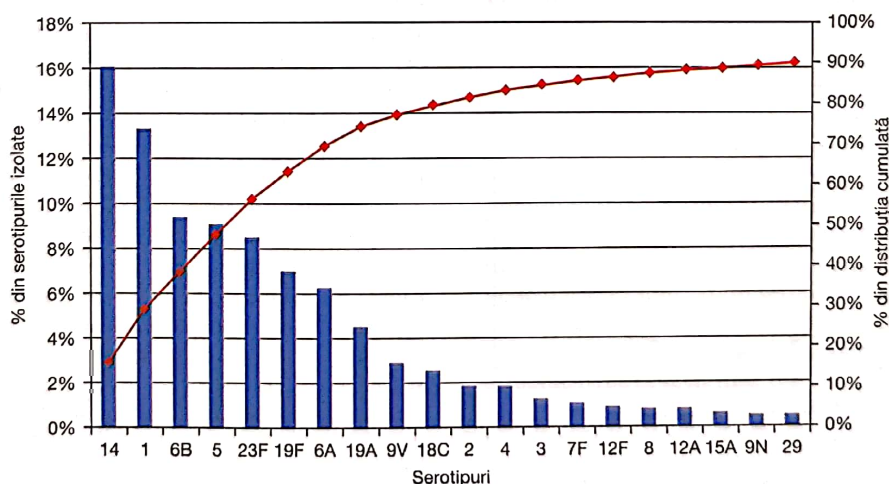


FIGURA 37-3
Metaanaliza serotipurilor disponibile global, ajustată în funcție de incidența regională a bolii. Linia roșie arată incidența cumulată, cum se poate observa pe axa Y din partea dreaptă. *(Sursă: Global Serotype Project Report for the Pneumococcal Advance Market Commitment Target Product Profile; disponibil la http://www.vaccineamc.org/files/TPP_Codebook.pdf).*

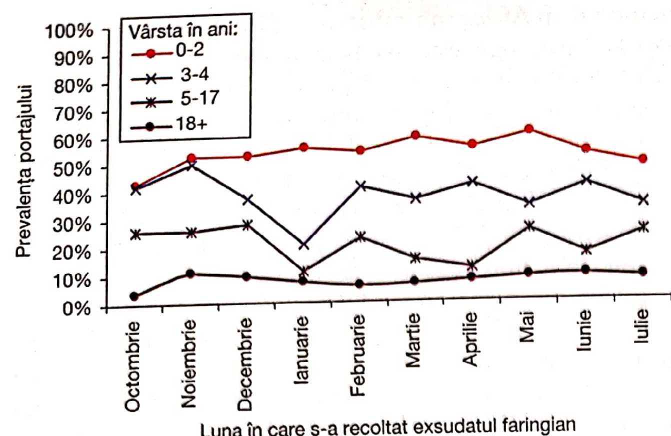


FIGURA 37-4
Prevalența portajului pneumococic la adulții și copiii rezidenți în Marea Britanie de la care s-au recoltat exsudate nazofaringiene lunar, pentru 10 luni (nicio tendință sezonieră; *t* tendința testului, > 0,05). (*Date adaptate după D Goldblatt* et al.: *J Infect Dis* 192:387, 2005.)

lichidul cefalorahidian (LCR) prin extensie locală. Pneumonia poate fi cauzată de aspirația pneumococilor, deși doar 10-30% din asemenea cazuri se asociază cu hemoculturi pozitive (și astfel contribuie la incidența înregistrată a IPD). Variația mare a ratelor IPD în funcție de vârstă este ilustrată de datele obținute din SUA pentru perioada 1998-1999, o perioadă anterioară introducerii PCV. Ratele de IPD erau maxime în rândul copiilor cu vârsta sub 2 ani și printre adulții ≥65 de ani (188, respectiv 60 de cazuri la 100.000 de locuitori; **fig. 37-5**). Odată cu introducerea PCV, ratele de IPD în rândul sugarilor și al copiilor au scăzut cu >75%, o scădere datorată dispariției aproape complete a cazurilor de IPD produse de serotipurile vaccinale. Un impact asemănător a fost observat și în alte țări unde vaccinul PCV s-a introdus în schemele de vaccinare de rutină pediatrică. Totuși, modificările în cazul ratei IPD produse de serotipuri non-vaccinale au fost eterogene în mai multe țări; interpretarea acestei

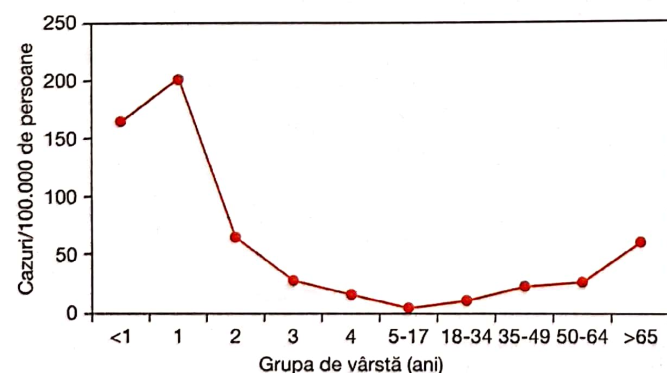


FIGURA 37-5
Ratele bolii invazive pneumococice înaintea introducerii vaccinului antipneumococic conjugat, pe grupe de vârstă: Statele Unite, 1998. (*Sursă: CDC, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infectious Program Network, 2000. Date adaptate din MMWR 49 [RR-9], 2000.*)

eterogenități este complexă. În SUA, Canada și Australia, ratele IPD produse de serotipuri non-vaccinale au crescut, însă creșterea a fost mică în comparație cu reducerile substanțiale ale cazurilor de IPD produse de serotipurile vaccinale. Spre deosebire de acestea, în alte zone (de exemplu, în comunitățile native din Alaska și Marea Britanie), reducerea IPD produse de serotipuri vaccinale a fost depășită ca amploare de creșterile notabile în ratele IPD produse de serotipuri non-vaccinale. Posibile explicații pentru eterogenitatea acestor date includ modificări în procesul de investigație clinică a bolii, tendințe seculare nelegate de administrarea PCV, selecția de microorganisme rezistente sub presiunea antibioticelor, modificări ale sistemelor de supraveghere sau raportare, rapiditatea introducerii și includerea unor campanii de recuperare a vaccinării (campanii de tip „catch-up"). Rolul și importanța relativă a acestor mecanisme ipotetice în dirijarea tendințelor cazurilor de IPD produse de serotipuri non-vaccinale și în explicarea eterogenității observate în rândul populației nu sunt încă înțelese pe deplin.

Pneumonia este cea mai frecventă afectare gravă produsă de pneumococ, aceasta ridicând probleme dificile atât din punct de vedere clinic, cât și din punctul de vedere al aspectelor de sănătate publică. Cele mai multe dintre cazurile de pneumonie pneumococică nu se asociază cu bacteriemie, iar în aceste cazuri diagnosticul etiologic de certitudine este dificil. În consecință, estimarea incidenței bolii se face în primul rând în funcție de ratele de IPD și astfel nu include cea mai mare parte din povara bolii reprezentată de cazurile severe de boală pneumococică. La copii, studiile PCV care investighează eficacitatea în funcție de sindrom (de exemplu, pneumonia confirmată radiografic, pneumonia diagnosticată clinic) au relevat povara pneumoniei pneumococice cu culturi negative.

Raportul dintre numărul cazurilor și al deceselor (CFR) pentru pneumonia pneumococică și pentru IPD variază în funcție de vârstă, comorbidități și acces la îngrijirile medicale. În plus, CFR în cazul pneumoniei comunitare variază în funcție de severitatea afectării la prezentare (mai degrabă decât în funcție de asocierea pneumoniei cu bacteriemie) și în funcție de vârsta pacientului (de la <5% la pacienții spitalizați cu vârste cuprinse între 18 și 44 ani la >12% la cei >65 de ani, chiar și atunci când se oferă la timp îngrijiri adecvate). Este de remarcat că probabilitatea decesului în primele 24 de ore de spitalizare nu s-a modificat substanțial la introducerea antibioticelor; această observație surprinzătoare subliniază faptul că în cazul pneumoniei pneumococice la adult se pornește o cascadă de evenimente fiziopatologice care nu este influențată semnificativ de administrarea antibioticelor. Se recomandă îngrijirea acestor pacienți în cadrul unei secții de terapie intensivă, unde pot beneficia de suport vital în perioada acută, scăzând astfel CFR.

Incidența bolii pneumococice variază în funcție de sezon, cu incidențe mai mari în perioada rece decât în lunile călduroase în țările cu climă temperată; în funcție de gen, bărbații fiind mai des afectați decât femeile; în funcție de categoria de risc, factorii de risc fiind comorbiditățile, tulburările de comportament, grupul etnic. În SUA, pacienții care aparțin unor etnii precum nativii americani (inclusiv nativii din Alaska) sau afroamericani contractează mai frecvent boli pneumococice decât restul populației. Comorbiditățile care cresc riscul infecției pneumococice

sunt detaliate în **tabelul 37-1**. Epidemiile apar frecvent acolo unde indivizi susceptibili locuiesc în medii aglomerate, precum este cazul centrelor de îngrijire zilnică a sugarilor, al barăcilor militare și al azilelor de bătrâni. Mai mult, există o asociere clară între infecții virale ale căilor respiratorii (mai ales, dar nu exclusiv, gripa) și suprainfecția consecutivă pneumococică. Rolul semnificativ al pneumoniei pneumococice în morbiditatea și mortalitatea asociate infecțiilor sezoniere sau pandemice cu virus gripal devine din ce în ce mai evident.

TABELUL 37-1

GRUPELE DE RISC CLINIC PENTRU INFECȚIA PNEUMOCOCICĂ

GRUPA DE RISC CLINIC	EXEMPLU
Asplenie sau disfuncție splenică	Siclemie, boală celiacă
Boală respiratorie cronică	Boală pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazii, fibroză chistică, fibroză pulmonară, fibroză interstițială pulmonară, pneumoconioză, displazie bronhopulmonară, risc de aspirație, boli neuromusculare (de exemplu, paralizia cerebrală), astm sever
Boală cardiacă cronică	Boala ischemică cardiacă, bolile cardiace congenitale, hipertensiunea cu complicații cardiace, insuficiența cardiacă cronică
Boală renală cronică	Sindromul nefrotic, insuficiența renală cronică, transplantul renal
Boală hepatică cronică	Ciroza, atrezia biliară, hepatita cronică
Diabet zaharat	Diabetul zaharat care necesită insulină sau antidiabetice orale
Imunocompromitere sau imunosupresie	Infecția cu HIV, imunodeficiența comună variabilă, leucemia, limfomul, boala Hodgkin, mielomul multiplu, malignitate, chimioterapie, transplant de organe sau măduvă hematogenă, tratamentul sistemic cu glucocorticoizi mai mult de o lună la o doză echivalentă cu ≥ 20 mg/zi (la copii, ≥ 1 mg/kg/zi)
Implanturi cohleare	. . .
Scurgeri LCR	. . .
Diverse	Sugari și vârstnici, spitalizări anterioare, alcoolism, malnutriție, fumat de țigarete, rezidența în tabere de pregătire militară, în închisori, în adăposturile celor fără locuință

Notă: grupurile cărora li se recomandă vaccinarea antipneumococică de către The Advisory Committee on Immunization Practices pot fi găsite pe *http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm.*



Susceptibilitatea redusă a pneumococilor la penicilină a fost observată pentru prima oară în 1967, dar abia în anii 1990 susceptibilitatea redusă la antibiotice a început să fie o problemă semnificativă din punct de vedere clinic și al sănătății publice, cu o proporție crescândă de tulpini pneumococice rezistente la unul sau mai mulți agenți antibiotici și cu o creștere a valorilor absolute ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI). În prezent, tulpini cu susceptibilitate redusă la penicilină G, cefotaxim, ceftriaxonă, macrolide și alte antibiotice sunt prezente la nivel mondial, mai ales în rândul copiilor. Rezistența la vanomicină nu a fost încă demonstrată la tulpinile de pneumococi izolate în clinică. Cercul vicios de expunere la antibiotic, selecție de microorganisme rezistente la nivel nazofaringian și transmitere a acestora în comunitate, ducând la infecții dificil de tratat și la creșterea expunerii la antibiotice, a fost întrerupt într-o anumită măsură de introducerea și utilizarea de rutină a PCV. Implicațiile clinice ale lipsei susceptibilității la antibiotice a pneumococilor vor fi discutate în continuare în cadrul secțiunii despre tratament.

PATOGENEZA

Pneumococii colonizează nazofaringele uman de la o vârstă tânără; episoadele de colonizare sunt frecvent asimptomatice, însă există dovezi care indică asocierea acestora cu simptome respiratorii ușoare, mai ales la copiii foarte mici. Bacteriile se răspândesc de la nivelul nazofaringelui fie hematogen către situri aflate la distanță (de exemplu, în creier, oase, peritoneu), fie local către suprafețe mucoase, unde pot provoca otită medie sau pneumonie. Răspândirea directă de la nivelul nazofaringelui către sistemul nervos central (SNC) poate să apară rareori, în caz de prezență a unei fracturi de bază a craniului, deși majoritatea cazurilor de meningită pneumococică apar prin diseminare hematogenă. Pneumococii pot afecta aproape orice organ sau parte din corp; totuși, cele mai frecvente afectări constau în otită medie, pneumonie, bacteriemie și meningită. Colonizarea este un eveniment relativ frecvent, însă boala manifestă clinic este rară. La nivelul nazofaringelui, pneumococii supraviețuiesc în mucusul secretat de celulele epiteliale, unde aceștia au condiții favorabile pentru evitarea factorilor imunității locale, precum leucocitele sau complementul. Mucusul în sine reprezintă o componentă a sistemelor locale de apărare, fluxul de mucus (antrenat în principiu de cili, prin mecanismul de *clearance mucociliar)* acționând pentru a epura pneumococii. În timp ce multe dintre evenimentele de colonizare se manifestă pe o durată scurtă, studiile longitudinale pe adulți și copii au sugerat colonizarea persistentă pentru câteva luni cu un serotip specific. Colonizarea conduce în cele din urmă la sinteza moleculelor de IgG seric specifice capsulare, care se consideră că au rol în medierea clearance-ului bacteriilor din nazofaringe. Anticorpii IgG împotriva proteinelor de suprafață sau a proteinelor secretate apar în circulație în funcție de vârstă sau după colonizare; rolul biologic al acestor anticorpi este mai puțin clar. Achiziția recentă a unui nou serotip colonizant este mai probabil să se asocieze cu invazie consecutivă, probabil din cauza absenței imunității specifice. Prezența unei infecții virale respiratorii intercurente face gazda mai susceptibilă la colonizarea pneumococică, iar patologia pneumococică

la indivizii colonizați urmează frecvent unei perturbări a mucoasei nazofaringiene de către o asemenea intercurență. Se consideră că producția locală de citokine consecutiv unei infecții virale modifică factorii de adeziune de la nivelul epiteliului respirator, permițând aderarea pneumococilor prin intermediul diverselor adezine de suprafață, precum PsaA, PspA, CbpA, PspC, Hyl, pneumolizină și neuraminidaze (fig. 37-2). Adeziunea cuplată cu inflamația indusă de factori pneumococici precum peptidoglicanul sau acidul theicoic conduce la invazie. Inflamația indusă de diverșii factori bacterieni este responsabilă de patologia asociată infecțiilor pneumococice. Acizii theicoici și peptidoglicanii induc sinteza a multiple citokine, precum citokinele proinflamatoare interleukina (IL) 1, IL-6 și factorul de necroză tumoral (TNF), și activează calea alternativă a complementului. Astfel sunt atrase leucocitele polimorfonucleare, care inițiază un răspuns inflamator intens. Pneumolizina este un factor local important, inducând producerea de citokine proinflamatoare de către monocitele locale.

Capsula pneumococică, alcătuită din polizaharide cu proprietăți antifagocitare, blochează depunerea de complement pe suprafața pneumococilor, jucând un rol important în patogeneză. În timp ce majoritatea tipurilor capsulare pot provoca boală la om, anumite tipuri capsulare se izolează mai frecvent decât altele de la nivelul siturilor infectate. Motivul dominanței anumitor serotipuri în etiologia IPD este neclară (fig. 37-3).

MECANISMELE DE APĂRARE ALE GAZDEI

Imunitatea înnăscută/dobândită

Integritatea epiteliului respirator și o multitudine de factori imunitari nespecifici sau înnăscuți (de exemplu, mucusul, funcția splenică, complementul, neutrofilele și macrofagele) constituie prima barieră de apărare împotriva pneumococilor. Factori fizici precum reflexul de tuse și clearance-ul mucociliar joacă un rol important în îndepărtarea bacteriilor de la nivelul plămânilor. Factorii imunologici sunt și ei importanți: proteina C reactivă (CPR) leagă fosforilcolina de la nivelul peretelui bacterian și induce consecutiv activarea complementului, conducând la clearance-ul pneumococilor; receptorii Toll-like 2 (TLR2) recunosc atât acidul lipoteicoic, cât și peptidoglicanul din peretele pneumococilor; în modelele experimentale pe animale, absența TLR2 se soldează cu infecții mai severe și cu scăderea clearance-ului bacteriilor colonizante nazofaringiene. TLR4 pare să fie necesar pentru ca pneumolizina să determine un răspuns proinflamator la nivelul macrofagelor. Importanța recunoașterii TLR este subliniată de descrierea unei deficiențe moștenite a kinazei 4 asociate receptorului IL-1 uman (IRAK-4), care se manifestă printr-o susceptibilitate neobișnuit de mare la infecțiile bacteriene, inclusiv la cele cu *S. pneumoniae*. IRAK-4 este esențial pentru funcționarea normală a mai multor TLR. Alți factori care interferează cu aceste mecanisme nespecifice (de exemplu, infecțiile virale, fibroza chistică, bronșiectaziile, deficiența complementului și boala pulmonară obstructivă cronică) predispun la apariția pneumoniei pneumococice. Pacienții asplenici sau cu funcție splenică anormală (de exemplu, persoanele cu siclemie) se află la risc mare de a dezvolta infecții pneumococice severe.

Imunitatea dobândită

Imunitatea dobândită indusă de contactul cu bacteriile în caz de colonizare sau de inoculare cu antigene cross-reactive constă în principal în sinteza de anticorpi IgG împotriva polizaharidelor capsulare pneumococice. Aproape toate polizaharidele sunt antigene independente de celulele T; celulele B pot sintetiza anticorpi împotriva acestora fără intervenția celulelor T. Totuși, la copiii mai mici de 1-2 ani răspunsul celulelor B este slab. Această producție tardivă de anticorpi IgG specifici la copiii mici se asociază cu susceptibilitate crescută la infecția pneumococică (fig. 37-5). Riscul extrem de înalt de infecție pneumococică în absența imunoglobulinelor serice (de exemplu, în caz de agamaglobulinemie) subliniază importanța anticorpilor anticapsulari în protejarea împotriva bolii pneumococice. Capsulele fiecărui serotip diferă din punct de vedere chimic; astfel, imunitatea este serotip-specifică, deși într-o anumită măsură există imunitate încrucișată. De exemplu, anticorpii împotriva serotipului 6B induși de vaccinul conjugat protejează și de infecția cu serotipul 6A. Totuși, protecția încrucișată nu apare mereu între serotipurile de același grup; de exemplu, anticorpii împotriva serotipului 19F nu par să confere protecție împotriva serotipului 19A. Anticorpii împotriva proteinelor pneumococice de suprafață sau a celor secretate (precum pneumolizina, PsaA și PspA) apar în circulație într-o măsură mai mare în cazul unei vârste mai înaintate a gazdei, însă semnificația funcțională a acestora este neclară. Deși datele derivate de la modele murine sugerează că celulele T CD4+ pot să joace un rol în prevenirea colonizării și a bolii pneumococice, aceste date nu au fost confirmate la oameni.

ABORDAREA PACIENTULUI **Infecțiile pneumococice**

Nu există o prezentare clinică patognomonică a bolii pneumococice; pacienții se pot prezenta cu sindroame foarte variate sau cu mai mult de un singur sindrom clinic (de exemplu, pneumonie și meningită). *S. pneumoniae* poate infecta aproape orice țesut, severitatea manifestărilor variind de la infecțiile ușoare și autolimitate până la cele potențial letale. Diagnosticul diferențial al sindroamelor clinice precum pneumonia, otita medie, febra de etiologie necunoscută și meningita ar trebui să includă mereu infecția pneumococică. Confirmarea microbiologică a diagnosticului se poate realiza doar la un număr mic de cazuri, întrucât în majoritatea cazurilor (și mai ales în pneumonie sau otită medie) nu este posibilă obținerea unei probe de la nivelul sitului de infecție pentru efectuarea de culturi bacteriene. Se recomandă ca terapia empirică a acestor sindroame să acopere și etiologia cu *S. pneumoniae*.


Au fost dezvoltați algoritmi pentru evaluarea și managementului copiilor bolnavi în țările în curs de dezvoltare sau în alte zone unde evaluarea de către un medic nu este fezabilă. Copiii care se prezintă cu semne grave evidente, precum incapacitatea de a bea, convulsii, letargie și malnutriție severă, sunt încadrați în categoria de maladie severă, primesc antibiotice



și sunt redirecționați apoi către un spital pentru diagnostic și management, fără a mai necesita consultul personalului medical. Copiii care se prezintă cu tuse și tahipnee (definită în funcție de grupa de vârstă) sunt stratificați în continuare în categorii de severitate după prezența sau absența tirajului intercostal; în funcție de aceasta, sunt fie tratați cu antibiotice, fie trimiși către un spital. Copiii care se prezintă cu tuse, dar fără tahipnee sunt încadrați în categoria de boală respiratorie nepneumonică.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Manifestările clinice ale bolii pneumococice depind de situl infecției și de durata bolii. Sindroamele clinice sunt clasificate ca neinvazive (de exemplu, otita medie sau pneumonia fără bacteriemie) sau invazive (de exemplu, pneumonia cu bacteriemie). Patogeneza bolii neinvazive constă în diseminarea pneumococilor prin contiguitate de la nivel nazofaringian sau de la nivelul pielii; boala invazivă constă în infecția unui sit steril în mod normal sau apare consecutiv bacteriemiei.

Pneumonia

Pneumonia este cel mai frecvent sindrom pneumococic grav, fiind considerată invazivă atunci când se asociază cu hemoculturi pozitive. Pneumonia pneumococică se poate prezenta sub forma unei infecții comunitare ușoare, dar și ca o maladie potențial letală, care necesită intubare și îngrijiri de terapie intensivă.

Manifestările clinice la momentul prezentării

Prezentarea pneumoniei pneumococice nu permite diagnosticul clinic al acestei etiologii. La o parte dintre pacienți pneumonia pneumococică se poate asocia unei infecții virale de tract respirator, debutul acesteia fiind marcat prin debutul brusc al tusei, al dispneei, al febrei, al frisoanelor și al mialgiei. Tusea evoluează spre o tuse productivă purulentă, uneori chiar cu hemoptizii. Pacienții pot descrie durere toracică pleuritică, cu caracter de junghi, și dispnee importantă, sugerând afectarea pleurei parietale. În cazul vârstnicilor, simptomatologia poate fi nespecifică, cu confuzie sau stare de rău și fără febră sau tuse. În asemenea cazuri este necesar un index mare de suspiciune, întrucât o pneumonie pneumococică netratată la vârstnic va progresa rapid, cu creșterea severității infecției, a morbidității și a riscului mortalității.

Semnele bolii

Semnele clinice asociate pneumoniei pneumocoicce sunt tahipneea (>30 de respirații/minut) și tahicardia, hipotensiune în cazurile severe și febră în majoritatea cazurilor (deși nu la toți pacienții vârstnici). Semnele respiratorii sunt variabile; pot fi prezente matitatea la percuție în zonele cu consolidare semnificativă, crepitante la auscultație, expansiune redusă a toracelui în unele cazuri din cauza rigidității musculare cu scopul de a evita durerea, raluri bronșice într-un număr mic de cazuri, frecătură pleurală ocazional și cianoză în cazurile cu hipoxemie severă. La copiii cu pneumonie severă tirajul intercostal și bătăile aripilor nazale sunt frecvente. Pot să apară și semne nelegate direct de aparatul respirator, precum durere abdominală din cauza afectării pleurei diafragmatice sau alterarea statusului mintal, mai ales stare de confuzie la vârstnici.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al pneumoniei pneumococice include boli cardiace, precum infarctul miocardic sau insuficiența cardiacă cu edem pulmonar atipic, boli pulmonare, precum atelectazia și pneumonia produsă de virusuri, micoplasme, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* sau, la pacienții imunocompromiși sau infectați cu HIV, *Pneumocystis*. În caz de prezență a durerii abdominale, diagnosticul diferențial include colecistita, apendicita, ulcerul peptic perforat sau abcesele subfrenice. Provocarea diagnostică în caz de prezență a simptomelor abdominale este includerea pneumoniei pneumococice, o patologie în afara cavității abdominale, în diagnosticul diferențial.

Diagnostic

Unii specialiști militează pentru tratamentul cazurilor de pneumonie pneumococică comunitară de severitate redusă fără determinarea agentului etiologic, având în vedere că aceasta nu ar influența semnificativ tratamentul. Totuși, diagnosticul etiologic este important în caz de boală severă. Standardul de aur în diagnosticul pneumoniei pneumococice este biopsia pulmonară. În locul acesteia, semnele radiografice de infiltrat pulmonar permit stabilirea diagnosticului de pneumonie. Totuși, există cazuri de pneumonie fără semne radiografice. Infiltratul poate să lipsească fie precoce în cursul bolii, fie în caz de deshidratare; după rehidratare reapare în mod normal infiltratul pulmonar. Aspectul radiologic al pneumoniei pneumococice este variat; clasic, acesta constă în consolidare lobară sau segmentară **(fig. 37-6)**, însă în unele cazuri opacitățile pot fi diseminate. Afectarea multilobară este prezentă în aproximativ 30% din cazuri. Consolidarea se poate asocia cu lichid pleural în cantitate mică sau empiem în cazurile complicate. La copii etiologia pneumococică se asociază cu aspectul radiologic de pneumonie „rotundă“, care constă într-o opacitate rotundă pe radiografia toracică. Acest aspect este rar la adulți. Totuși, *S. pneumoniae* nu este singura etiologie a acestor leziuni; ar trebui luate în considerare și alte etiologii, precum cancerul.

Sângele pacienților cu suspiciune de pneumonie pneumococică poate fi utilizat pentru teste de laborator suportive sau diagnostice. Hemoculturile demonstrează prezența pneumococilor într-o proporție redusă din cazuri (<30%). Semnele nespecifice includ leucocitoză neutrofilică (>15.000/μL în cele mai multe cazuri și chiar peste 40.000/μL uneori), leucopenia în <10% dintre cazuri (un semn de prognostic nefavorabil asociat prognosticului fatal) și creșterea enzimelor hepatice (de exemplu, atât hiperbilirubinemie directă, cât și cea indirectă). Anemia, albuminemia scăzută, hiponatremia și creșterea creatininei serice sunt prezente la 20-30% din pacienți.

Testele bazate pe detectarea antigenelor pneumococice în urină facilitează diagnosticul etiologic. La adulți, la care colonizarea nazofaringiană pneumococică este rară, prezența antigenelor pneumococice în urină are valoare predictivă înaltă. Aceasta nu este valabilă și în cazul copiilor, la care prezența antigenelor pneumococice în urină atestă doar prezența *S. pneumoniae* în nazofaringe.

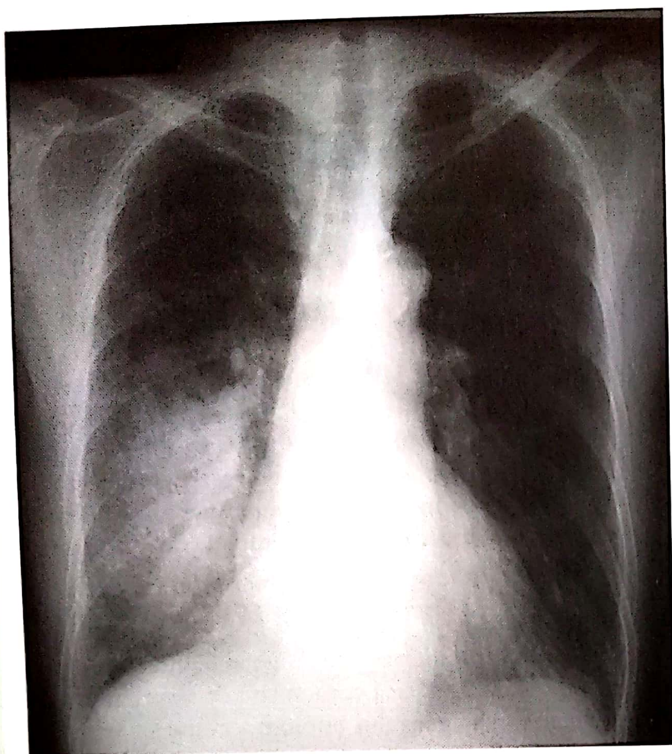


FIGURA 37-6
Radiografia toracică demonstrează pneumonie lobară tipică în lobul inferior drept al unui pacient vârstnic.

Majoritatea cazurilor de pneumonie pneumococică se diagnostichează prin frotiu Gram și culturi din spută. Utilitatea specimenului de spută depinde de calitatea acestuia și de tratamentul antibiotic administrat pacientului.

Complicații

Empiemul reprezintă cea mai frecventă complicație focală a pneumoniei pneumococice, apărând în <5% din cazuri. Atunci când pleurezia este acompaniată de febră și leucocitoză (chiar și redusă) după 4-5 zile de antibioterapie antipneumococică adecvată, trebuie luat în considerare diagnosticul de empiem. Exsudatele parapneumonice sunt mai frecvente ca empiemul, cauzate de răspunsul inflamator autolimitat apărut consecutiv pneumoniei. Lichidul pleural cu puroi franc, bacterii (detectate la examenul microscopic) sau un pH ≥7,1 sunt sugestive pentru empiem și impun drenajul complet și agresiv, frecvent prin montarea unui tub de dren toracic.

Meningita

În mod tipic, meningita pneumococică se prezintă ca o boală piogenă care nu se deosebește clinic de meningita produsă de alte bacterii. Meningita poate reprezenta sindromul pneumococic primar sau poate să complice un alt sindrom, precum fractura de craniu, otita medie, bacteriemia sau mastoidita. Odată cu administrarea de rutină a vaccinului împotriva *H. influenzae* de tip b, *S. pneumoniae* și *Neisseria meningitidis* sunt cele mai frecvente cauze bacteriene de meningită, atât la adulți, cât și la copii. Meningita piogenă, inclusiv cea cauzată de *S. pneumoniae*, se asociază cu cefalee severă, generalizată, cu debut treptat, febră, greață și manifestări specifice de SNC, precum rigiditatea nucală, fotofobia, convulsiile și starea de confuzie. Semnele clinice includ aspectul toxic, alterarea stării de conștiență, bradicardie și hipertensiune, sugestive pentru creșterea presiunii intracraniene. O mică parte dintre pacienții adulți prezintă semnele Kernig sau Brudzinski sau pareze de nervi cranieni (mai ales de nervi cranieni III sau VI).

Diagnosticul definitiv al meningitei pneumococice depinde de examinarea LCR pentru depistarea (1) turbidității (la inspecția vizuală), (2) hiperprotienorahiei, leucocitozei, hipoglicorahiei și (3) identificarea agentului etiologic (prin culturi, frotiu Gram, depistarea antigenelor sau PCR). Diagnosticul poate fi confirmat și printr-o hemocultură pozitivă pentru *S. pneumoniae* asociată manifestărior clinice de meningită. La adulți, detectarea antigenelor pneumococice în urină este considerată înalt specifică datorită prevalenței reduse a colonizării nazofaringiene la această grupă de vârstă.

Rata de mortalitate asociată meningitei pneumococice este de aproximativ 20%. În plus, până la 50% din supraviețuitori prezintă complicații acute sau cronice, precum surditate, hidrocefalie și retard mintal la copii și edem cerebral difuz, hemoragii subarahnoidiene, hidrocefalie, complicații cerebrovasculare și hipoacuzie la adulți.

Alte sindroame invazive

S. pneumoniae poate infecta aproape orice organ. Astfel de sindroame includ bacteriemia primară fără alte situri de infecție (bacteriemia fără sursă; bacteriemia ocultă), osteomielita, artrita septică, endocardita, pericardita și peritonita. Demersul diagnostic adecvat constă în prelevarea de lichid infectat printr-o tehnică sterilă și examinarea acestuia prin frotiu Gram, culturi și, atunci când se impune, evaluarea antigenelor capsulare sau teste PCR. Sindromul hemolitic-uremic poate complica boala pneumococică invazivă.

Sindroamele neinvazive

Există două sindroame neinvazive principale produse de *S. pneumoniae:* sinuzita și otita medie. Otita medie reprezintă cel mai frecvent sindrom pneumococic și afectează în principal copiii mici; aceasta debutează brusc, cu durere severă, febră, hipoacuzie și tinitus, frecvent în contextul unei infecții recente de tract respirator superior. Semnele clinice includ inflamația membranei timpanice, care frecvent apare protruzivă, cu reducerea mișcărilor acesteia la insuflare sau la timpanografie. Eritemul membranei timpanice nu este suficient pentru stabilirea diagnosticului de otită medie.

Sinuzita pneumococică complică și ea infecțiile de tract respirator superior și se prezintă cu durere facială, congestie, febră și, în multe cazuri, tuse nocturnă persistentă. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin aspirație sinusală și culturi; totuși, tratamentul prezumptiv se inițiază cel mai frecvent după stabilirea diagnosticului în funcție de întrunirea unor criterii clinice stricte.

TRATAMENT **Infecțiile pneumococice**

În trecut, activitatea crescută a penicilinei împotriva pneumococilor făcea ca penicilina G administrată IV să reprezinte tratamentul de elecție în cazul afecțiunii produse de microorganisme susceptibile, inclusiv în caz de

pneumonie comunitară. În caz de tulpini susceptibile, penicilina G rămâne antibioticul administrat cel mai frecvent, în doze zilnice de 50.000 U/kg pentru infecțiile minore și până la 300.000 U/kg în caz de meningită. Alte β-lactamine parenterale, precum ampicilina, cefotaximul, ceftriaxona și cefuroximul, pot fi administrate împotriva tulpinilor susceptibile la penicilină, însă nu oferă multe avantaje comparativ cu penicilina. Macrolidele și cefalosporinele sunt alternative adecvate în cazul pacienților alergici la penicilină. În timp ce clindamicina, tetraciclina și trimetoprim-sulfametoxazolul sunt active într-o oarecare măsură împotriva pneumococilor, în multe regiuni din lume rezistența la acești agenți este frecvent întâlnită.

Pneumococii rezistenți la penicilină au fost descoperiți pentru prima dată la mijlocul anilor 1960, iar înainte de acest moment fuseseră deja descrise tulpini rezistente la tetraciclină și macrolide. Tulpinile multidrog rezistente au fost descrise pentru prima oară în anii 1970, dar de abia în anii 1990 acestea au căpătat proporții pandemice. Utilizarea antibioticelor este urmată de selecția tulpinilor rezistente, în prezent existând tulpini de pneumococi rezistenți la β-lactamine și la multe alte antibiotice peste tot în lume. De asemenea, în prezent se descriu rate înalte de rezistență la macrolide și la fluorochinolone.

Mecanismul molecular care stă la baza rezistenței la penicilină în cazul S. pneumoniae este modificarea genelor care codifică proteinele de legare ale penicilinei (PBP), prin transformare și transfer orizontal de ADN între specii de streptococi înrudite. Astfel de alterări ale PBP conduc la scăderea afinității pentru peniciline. În funcție de PBP specifice și de numărul de PBP modificate, nivelul de rezistență variază între intermediar și ridicat. Mulți ani sensibilitatea la antibiotice s-a stabilit în funcție de CMI după cum urmează: susceptibilă, ≥0,06 μg/mL, intermediară, 0,12-1 μg/mL și rezistentă, ≥2 μg/mL. Totuși, rezultatele in vitro nu prezic în mod adecvat răspunsul la tratament al pacienților cu boli pneumococice, cu excepția meningitei. În 2008 au fost stabilite noi valori prag pentru susceptibilitatea la penicilină G de către The Clinical and Laboratory Standards Institute. În cazul tratamentului IV al meningitei cu cel puțin 24 de milioane de unități pe zi, împărțite în cel puțin 8 doze, valoarea prag de susceptibilitate rămâne ≥0,06 μg/mL, cu valori ale CMI ≥0,12 μg/mL indicând rezistență. Pentru tratamentul IV al infecțiilor nemeningeale cu 12 milioane de unități pe zi, împărțite în 6 doze, valoarea prag este ≥2 μg/mL pentru microorganismele susceptibile, 4 μg/mL pentru cele intermediare și ≥8 μg/mL în caz de bacterii rezistente; în cazul infecțiilor cu tulpini cu sensibilitate intermediară, se recomandă doze de 18-24 de milioane pe zi. Valorile prag de susceptibilitate rămân aceleași în cazul tratamentului oral al infecțiilor nemeningeale cu penicilină V.

Deși recomandările de antibioterapie ar trebui să țină cont în primul rând de patternurile locale de rezistență, ghidurile alcătuite de organizațiile naționale din multe țări (de exemplu, de The Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, The British Thoracic Society și The European Respiratory Society) oferă abordări terapeutice bazate pe dovezi. Următoarele recomandări pentru tratamentul sindroamelor septice individuale se bazează pe ghidul alcătuit de The American Academy of Pediatrics, publicat în *The 2009 Red Book*.

MENINGITA PROBABIL SAU DEMONSTRAT PRODUSĂ DE *S. PNEUMONIAE* Datorită prevalenței crescute a pneumococilor rezistenți, terapia de primă linie pentru pacienții cu vârsta ≥ o lună constă într-o combinație de vancomicină (adulți, 30-60 mg/kg/zi; nou-născuți și copii, 60 mg/kg/zi) și cefotaxim (adulți, 8-12 g/zi în 4-6 doze; copii, 225-300 mg/kg/zi în 1-2 doze) sau ceftriaxonă (adulți, 4 g/zi în 1-2 doze; copii, 100 mg/kg/zi în 1-2 doze). În caz de hipersensibilitate la β-lactamine (peniciline sau cefalosporine), cefotaximul sau ceftriaxona pot fi înlocuite de rifampicină (adulți, 600 mg/zi; copii, 20 mg/zi în 1-2 doze). În cazul în care starea clinică a pacientului nu se ameliorează sau chiar se deteriorează sau dacă s-a administrat dexametazonă, astfel compromițând calitatea evaluării clinice, iar tulpina nu este sensibilă la penicilină și nu se cunoaște sensibilitatea la cefalosporine, se recomandă practicarea unei puncții lombare după 48 de ore. După obținerea rezultatelor antibiogramei, tratamentul trebuie modificat în consecință. Dacă tulpina izolată este sensibilă la penicilină, vancomicina ar trebui oprită și cefalosporina înlocuită cu penicilină, sau cefotaximul sau ceftriaxona pot fi continuate singure. Dacă tulpina prezintă rezistență la penicilină în orice grad, dar este sensibilăla cefalosporine, vancomicina trebuie oprită și tratamentul cu cefotaxim sau ceftriaxonă continuat. Dacă tulpina prezintă rezistență la penicilină în orice grad și nu este sensibilă la cefotaxim și ceftriaxonă, se poate continua tratamentul cu vancomicină și cu doze mari de cefotaxim sau ceftriaxonă; rifampicina poate fi adăugată în caz de infecție cu tulpină susceptibilă și de agravare a stării pacientului, dacă LCR rămâne pozitiv pentru bacterie sau dacă CIM a cefalosporinei respective este înaltă pentru tulpina infectantă. Unii medici susțin administrarea de glucocorticoizi la copiii >6 luni, dar această recomandare rămâne controversată și nu este considerată universal standardul de îngrijire. Glucocorticoizii reduc semnificativ rata mortalității, pierderea severă a auzului și sechelele neurologice la adulți și trebuie administrați la pacienții cu meningită bacteriană dobândită în comunitate. Atât la copii, cât și la adulți, dexametazona trebuie administrată înainte sau în combinație cu prima doză de antibiotic.

INFECȚIILE INVAZIVE (ALTELE DECÂT MENINGITA) La copii anterior sănătoși care prezintă o formă ușoară de boală trebuie inițiată terapia cu un antibiotic recomandat, cu următoarele doze: penicilină G, 250.000-400.000 U/kg/zi (divizat în doze la patru ore), cefotaxim, 75-100 mg/zi (la opt ore) sau ceftriaxonă, 50-75 mg/zi (la 12-24 de ore). Se poate adăuga vancomicina la copiii grav bolnavi, inclusiv la cei cu miocardită sau pneumonie multilobulară cu hipoxie sau hipotensiune, dacă este posibil ca tulpina să fie rezistentă la β-lactamine, revizuindu-se utilizarea acesteia odată ce datele de sensibilitate devin disponibile. Dacă microorganismul este rezistent la β-lactamine, tratamentul trebuie modi-

ficat pe baza răspunsului clinic şi a sensibilităţii la alte antibiotice. Clindamicina şi vancomicina se folosesc ca tratament de primă linie la copiii cu hipersensibilitate severă la β-lactamine, dar vancomicina trebuie oprită dacă microorganismul se dovedeşte sensibil la alte antibiotice non-β-lactamice.

Pentru pacienţii trataţi în ambulatoriu, amoxicilina (1 g la 8 ore) asigură un tratament eficient pentru aproape toate cazurile de pneumonie pneumococică. Nici cefalosporinele şi nici chinolonele, care sunt mult mai scumpe, nu oferă vreun avantaj faţă de amoxicilină. De asemenea, este foarte probabil ca levofloxacina (500-750 mg/zi în doză unică) şi moxifloxacina (400 mg/zi în doză unică) să fie eficiente în SUA, cu excepţia pacienţilor care provin din populaţii în care se utilizează larg aceste medicamente sau care au fost trataţi recent cu ele. Clindamicina (600-1.200 mg/zi la şase ore) este eficientă în 90% din cazuri, iar azitromicina (500 mg în prima zi, apoi 250-500 mg/zi) sau claritromicina (500-750 mg/zi în doză unică), în 80% din cazuri. Eşecul tratamentului poate determina bacteriemie, din cauza rezistenţei microorganismului la macrolide, şi a fost amplu documentat la pacienţii trataţi în mod empiric cu azitromicină. Aşa cum s-a menţionat mai sus, ratele de rezistenţă la toate aceste antibiotice sunt relativ scăzute în unele ţări şi mult mai ridicate în altele; amoxicilina în doze înalte rămâne cea mai bună opţiune în toată lumea.

Durata optimă a tratamentului în pneumonia pneumococică nu este stabilită, dar continuarea terapiei pentru cel puţin cinci zile după ce pacientul devine afebril pare să fie o abordare prudentă. Cazurile cu un focar secundar de infecţie (de exemplu, empiem sau artrită septică) necesită tratament pe o perioadă mai lungă.

OTITA MEDIE ACUTĂ Amoxicilina (80-90 mg/kg/zi) este eficientă la copiii cu otită medie acută, cu excepţia cazurilor în care se recomandă observaţia clinică atentă şi tratamentul simptomatic fără antibiotice. Aceste situaţii includ boala de severitate redusă cu diagnostic incert la copiii cu vârste între 6 luni şi 2 ani şi boala de severitate redusă (chiar dacă diagnosticul pare cert) la copiii cu vârsta peste 2 ani. Deşi nu s-a stabilit în mod concludent o durată terapeutică ideală, se recomandă copiilor mici şi copiilor cu afectare gravă indiferent de vârstă tratament pentru 10 zile. La copiii >6 ani cu boală uşoară sau moderată se recomandă tratament 5-7 zile. Pacienţii a căror stare clinică nu se modifică necesită reevaluare la 48-72 de ore. Dacă otita medie acută este confirmată şi tratamentul antibiotic nu a fost încă iniţiat, se recomandă administrarea de amoxicilină. În caz de eşec al antibioterapiei se recomandă modificarea tratamentului. Lipsa de răspuns la antibioticele de linia a doua poate să impună miringotomia sau timpanocenteza cu scopul obţinerii de probe pentru culturile bacteriene.

Recomandările anterioare se pot aplica şi în tratamentul sinuzitei. American Academy of Pediatrics şi American Academy of Family Physicians au publicat informaţii detaliate în legătură cu continuarea tratamentului în aceste cazuri.

PROFILAXIE

Măsurile de prevenire a bolii pneumococice includ vaccinarea împotriva *S. pneumoniae* şi împotriva virusurilor gripale, tratarea comorbidităţilor care cresc riscul de boală pneumococică şi prevenirea utilizării excesive de antibiotice, care creşte rezistenţa pneumococilor la antibiotice.

Vaccinuri capsulare polizaharidice

Vaccinul pneumococic polizaharidic cu 23 de valenţe (PPV23) conţine 25 μg din fiecare polizaharid capsular; a fost licenţiat pentru utilizare încă din 1983. Recomandările cu privire la utilizarea acestuia diferă în funcţie de ţară. U.S. Advisory Committee on Immunization Practices recomandă administrarea PPV23 tuturor persoanelor ≥65 de ani şi celor cu vârste cuprinse între 2 şi 64 de ani cu comorbidităţi subiacente, care îi plasează la risc crescut de boală pneumococică (tab. 37-1; vezi şi *http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm*). Se recomandă revaccinarea la cinci ani după prima doză în cazul celor >2 ani care prezintă comorbidităţi, dar nu de rutină la persoanele care au fost vaccinate conform unicei indicaţii de vârstă ≥65 de ani. Vaccinul PPV23 nu induce un răspuns imun anamnestic, iar titrurile de anticorpi variază în timp; astfel, revaccinarea este importantă mai ales în cazul pacienţilor cu afecţiuni care se soldează cu pierderea mai rapidă a anticorpilor. Preocupările principale referitoare la revaccinare se referă la siguranţă (de exemplu, apariţia unor reacţii locale) şi la inducerea unei hiporesponsivităţi imunitare. Nu sunt clare nici relevanţa clinică, nici baza biologică a hiporesponsivităţii, însă având în vedere posibilitatea apariţiei acesteia, nu se recomandă decât o singură vaccinare antipneumococică.

Eficienţa PPV23 împotriva IPD, a pneumoniei pneumococice, a pneumoniei de orice cauză şi împotriva prognosticului fatal este controversată, existând o variabilitate mare în rândul observaţiilor. O multitudine de metaanalize asupra eficienţei PPV au oferit frecvent concluzii opuse în ceea ce priveşte entitatea clinică. În general studiile observaţionale indică o eficienţă mai mare ca studiile clinice controlate. Există consens cu privire la eficienţa PPV împotriva IPD, dar se consideră că acesta este mai puţin eficient în prevenirea pneumoniei pneumococice fără bacteriemie. Totuşi, toate studiile clinice, studiile observaţionale şi metaanalizele contrazic acest punct de vedere. Eficacitatea este frecvent redusă la vârstnici şi la cei imunodeficienţi, în rândul cărora producerea de anticorpi ca răspuns la vaccinare este mai redusă în comparaţie cu pacienţii mai tineri şi sănătoşi. Atunci când PPV este eficient, se estimează că durata protecţiei conferite de o singură doză de vaccin este de aproximativ cinci ani.

Incontestabil este faptul că un vaccin antipneumococic îmbunătăţit este necesar pentru populaţia adultă. Chiar şi în cazul vaccinării de rutină a sugarilor (care protejează adulţii indirect de infecţia produsă de serotipurile incluse în vaccin), boala cauzată de serotipurile neincluse în vaccin continuă să fie responsabilă de incidenţa semnificativă a bolii la adulţi.

Vaccinurile conjugate polizaharidice-proteice

Sugarii şi copiii mici răspund slab la PPV, care conţine antigene independente de celulele T. În consecinţă, s-a

produs o nouă clasă de vaccin antipneumococic, PCV-ul, special pentru utilizarea la sugari și copiii mici. Primul produs, un PCV heptavalent, a fost licențiat în 2000 în SUA. Din 2010, trei formule PCV – conținând serotipurile 7, 10, respectiv 13 – au devenit disponibile comercial. Serotipurile incluse în aceste formule reprezintă cauze importante ale IPD și ale rezistenței la antibiotice la copii. Studiile clinice randomizate controlate au demonstrat o eficiență înaltă a vaccinului PCV împotriva IPD produse de serotipurile vaccinale, dar și împotriva pneumoniei, a otitei medii, a colonizării nazofaringiene și a mortalității de orice cauză. Organizația Mondială a Sănătății recomandă includerea PCV în schemele de vaccinare de rutină în copilărie, mai ales în țările în care se înregistrează rate înalte de mortalitate infantilă.

Statele Unite au fost prima țară care a introdus PCV și astfel are cea mai îndelungată experiență cu reacțiile adverse ale acestuia la nivel comunitar. Introducerea PCV în SUA a condus la o reducere cu >90% a IPD produse de serotipurile vaccinale la nivel populațional **(fig. 37-7)**. Acest declin s-a observat nu doar la grupele de vârstă imunizate, ci și la adulți; acest efect este atribuit scăderii colonizării nazofaringiene la sugarii imunizați, scăzând astfel transmiterea la adulți. Protecția membrilor neimunizați ai comunității este denumită *efect indirect*. A fost observată creșterea colonizării cu – și frecvent a bolii produse de – serotipurile non-vaccinale (înlocuirea colonizării și a bolii); totuși, creșterea valorilor absolute ale ratelor IPD produse de serotipurile non-vaccinale este în general mică, mai ales prin comparație cu scăderea ratelor IPD produse de serotipurile vaccinale (vezi „Epidemiologie" anterior în acest capitol). Întrucât serotipurile vaccinale sunt mai frecvent rezistente la antibiotice decât serotipurile non-vaccinale, utilizarea PCV a condus și la scăderi dramatice în proporția și ratele absolute de boală pneumococică rezistentă la antibiotice. Recomandările făcute de Advisory Committee on Immunization Practices pentru utilizarea vaccinurilor conjugate pot fi găsite pe *http://www.cdc.gov/MMWR/pdf/wk/mm5909.pdf.* De curând s-a demonstrat că PCV poate preveni infecția pneumococică la adulții infectați cu HIV.

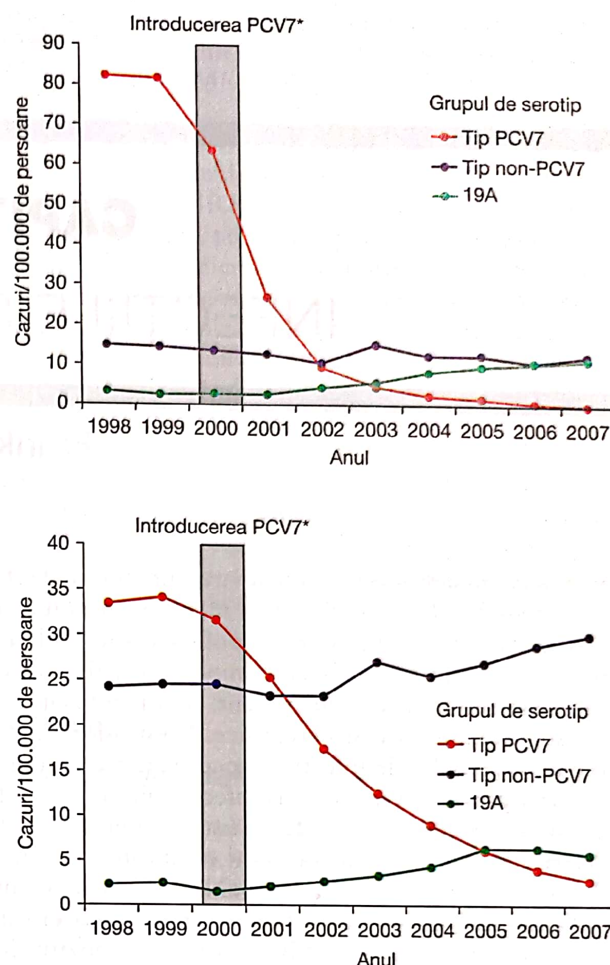


FIGURA 37-7
Modificarea incidenței bolii pneumococice invazive (IPD) în funcție de grupul de serotip, la copii <5 ani (*sus*) și la adulți >65 de ani (*jos*), 1998-2007. *Vaccinul pneumococic conjugat heptavalent (PCV7) a fost introdus în SUA pentru administrarea de rutină la sugari și copii mici în a doua jumătate a anilor 2000. *(Reprodus cu permisiunea T Pilishvili* et al.: *J Infect Dis 201:32, 2010.)*

Alte strategii de prevenire

Boala pneumococică poate fi evitată și prin prevenirea comorbidităților care predispun indivizii la infecții pneumococice. Măsurile relevante includ vaccinarea antigripală și îmbunătățirea managementului și a controlului diabetului, ale infecției HIV, ale bolilor cardiace și pulmonare. În sfârșit, reducerea administrării greșite de antibiotice este o strategie utilă pentru prevenirea bolii pneumococice întrucât rezistența la antibiotice perpetuează transmiterea bacteriilor și boala în comunitate, atât în mod direct, cât și indirect.

CAPITOLUL 38

INFECȚIILE STAFILOCOCICE

Franklin D. Lowy

Staphylococcus aureus este cea mai virulentă specie de stafilococi, deosebit de versatilă, care a rămas o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în pofida disponibilității numeroaselor antibiotice eficiente împotriva stafilococilor. *S. aureus* este un patogen pluripotent, acționând atât prin mecanisme toxinice, cât și netoxinice. Acest microorganism este responsabil de infecții nosocomiale sau comunitare, a căror gravitate variază de la infecții minore ale pielii și ale țesuturilor moi până la infecții sistemice posibil letale.

Celelalte specii de stafilococi sunt clasificate în categoria de *stafilococi coagulazo-negativi* (CoNS) și au o virulență semnificativ mai mică decât cea a *S. aureus*, însă ei sunt patogeni importanți ai infecțiilor asociate dispozitivelor protetice.

MICROBIOLOGIE ȘI TAXONOMIE

Stafilococii sunt coci gram-pozitivi din familia Micrococcaceae, alcătuind grupuri în formă de ciorchine de struguri pe frotiul Gram **(fig. 38-1)**. Sunt microorganisme catalozo-pozitive (spre deosebire de streptococi), lipsite de motilitate, aerobe și facultativ anaerobe. Sunt capabile să supraviețuiască perioade îndelungate pe suprafețe în diverse condiții de mediu.

Există peste 30 de specii patogene de stafilococi. În **figura 38-2** este rezumată o strategie simplă pentru identificarea speciilor mai relevante din punct de vedere clinic. Sunt disponibile sisteme de diagnostic automate, kituri de caracterizare biochimică și teste bazate pe ADN pentru identificarea speciei. Cu puține excepții, *S. aureus* se deosebește de alte specii stafilococice prin producerea de coagulază, o enzimă de suprafață care convertește fibrinogenul la fibrină. *S. aureus* se poate diferenția de alte specii cu ajutorul kiturilor latex, care detectează atât proteina A, cât și *factorul de clumping*. *S. aureus* fermentează manitolul, este pozitiv pentru proteina A și produce ADNază. Pe sânge-agar,

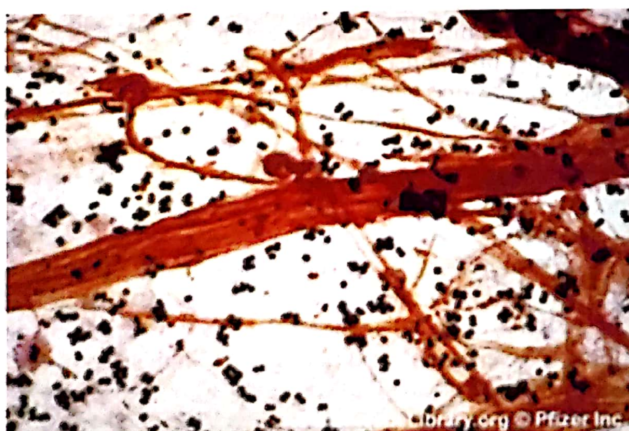


FIGURA 38-1
Frotiu colorat Gram cu *S. aureus* într-o probă de spută; se pot observa și neutrofile. (*Din ASM MicrobeLibrary.org. © Pfizer, Inc.*)

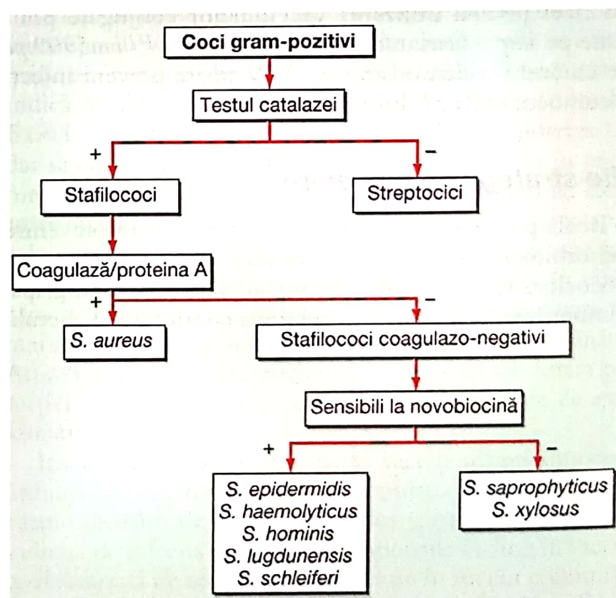


FIGURA 38-2
Caracterizarea biochimică a stafilococilor: algoritmul testelor biochimice care permit diferențierea între speciile relevante clinic de stafilococi. Sunt necesare teste adiționale pentru identificarea altor specii.

S. aureus tinde la formarea de colonii aurii β-hemolitice; spre deosebire de acesta, CoNS produc colonii mici, albe, nehemolitice.

Stabilirea unei identități comune a stafilococilor izolați de la pacienți diferiți este relevantă atunci când se suspectează o epidemie nosocomială cu punctul de plecare reprezentat de un instrument medical contaminat. Metodele de tipare moleculară, precum electroforeza gel în câmp pulsat și tehnicile bazate pe secvențiere [de exemplu, tiparea proteinei stafilococice A (*spa*)] sunt utilizate din ce în ce mai frecvent în acest scop.

INFECȚIILE CU *S. AUREUS*

EPIDEMIOLOGIE

S. aureus face parte din flora normală umană; aproximativ 25-50% din persoanele sănătoase pot fi colonizate tranzitoriu sau persistent. Rata colonizării este mai mare la diabeticii insulino-dependenți, la pacienții infectați cu HIV, la hemodializați sau la pacienții cu leziuni tegumentare. Zona anterioară a nărilor reprezintă un sit de colonizare frecvent, deși și pielea (mai ales atunci când este lezată), vaginul, axila, perineul și orofaringele pot fi colonizate. Aceste situri de colonizare servesc ca rezervor de bacterii pentru infecții ulterioare, persoanele colonizate cu *S. aureus* fiind la risc mai mare de infecție stafilococică decât indivizii necolonizați.

Unele afectări concomitente cresc riscul infecției cu *S. aureus*; diabetul, de exemplu, crește riscul atât prin favorizarea unor rate crescute de colonizare, cât și prin posibilitatea de penetrare frecventă a barierei tegumentare din cauza insulinoterapiei și prin afectarea funcției leucocitare. Indivizii cu deficiențe congenitale sau dobândite ale leucocitelor polimorfonucleare (PMN) se află la risc crescut de infecții cu *S. aureus;* acest risc este valabil și pentru pacienții neutropenici (de exemplu, cei care primesc tratament chimioterapeutic), pacienții cu boli granulomatoase cronice și cei cu sindrom Job sau Chédiak-Higashi. Alți pacienți la risc sunt cei cu leziuni tegumentare și cei cu dispozitive protetice.

Per ansamblu, *S. aureus* reprezintă o cauză majoră de infecții nosocomiale. Este cea mai frecventă cauză de infecție a plăgilor chirurgicale, este a doua cea mai frecventă etiologie a bacteriemiei, pe primul loc aflându-se CoNS. Rezistența multidrog este din ce în ce mai frecventă la tulpinile nosocomiale. La nivelul comunității, *S. aureus* rămâne o cauză importantă de infecții ale pielii și ale țesuturilor moi, de infecții respiratorii și, în cazul consumatorilor de droguri IV, de endocardită infecțioasă. O altă cauză a infecțiilor stafilococice comunitare este reprezentată de creșterea prevalenței tratamentului intravenos la domiciliu.

Majoritatea indivizilor care contractează infecții cu *S. aureus* sunt infectați de speciile lor colonizante. Totuși, *S. aureus* poate fi contractat și de la alte persoane sau din expuneri la mediu. Trasmiterea apare cel mai frecvent consecutiv colonizării tranzitorii a mâinilor personalului medical, care transferă astfel tulpini de stafilococ de la un pacient la altul. Este posibilă și răspândirea prin aerosoli, prin picături Flügge sau prin secreții nazale de la pacienții cu colonizare abundentă.



În ultimii 10 ani s-au înregistrat numeroase epidemii de infecții comunitare cu *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA) la persoane fără contact anterior cu serviciile medicale. Aceste epidemii s-au produs atât în mediul rural, cât și în cel urban, în regiuni separate, în întreaga lume. Raportările au arătat modificarea importantă a epidemiologiei MRSA. Aceste epidemii apar la categorii variate de persoane, precum copiii, deținuții, atleții, americanii nativi/amerindienii sau utilizatorii de droguri. Factorii de risc comuni acestor epidemii sunt: igiena precară, contactul strâns, materialele contaminate și leziunile tegumentare. Infecțiile comunitare sunt produse de un număr limitat de tulpini MRSA. În SUA, tulpina USA300 (definită prin electroforeză în câmp pulsat) este clona predominantă. În timp ce majoritatea infecțiilor produse de tulpinile comunitare de MRSA (CA-MRSA) afectează pielea și țesuturile moi, doar 5-10% din acestea s-au complicat cu infecție invazivă. De asemenea, USA300 este responsabilă pentru creșterea numărului de infecții nosocomiale. Îngrijorător este faptul că tulpinile de CA-MRSA au aparent capacitatea de a cauza boală severă la indivizii imunocompetenți.

PATOGENEZĂ

Concepte generale

S. aureus este o bacterie piogenă care poate induce formarea de abcese atât la nivelul sitului inițial de infecție, cât și la distanță. Acest răspuns fiziopatologic clasic la infecția cu *S. aureus* definește cadrul în care va progresa infecția. Bacteriile provoacă un răspuns inflamator caracterizat inițial printr-un infiltrat bogat în PMN, apoi cu macrofage și fibroblaști. Din acest punct, fie răspunsul celular al gazdei (inclusiv depunerea de fibrină și colagen) va izola infecția, fie infecția se va răspândi la țesuturile din apropiere sau pe cale hematogenă.

În cadrul bolii stafilococice mediate toxinic, infecția nu este prezentă în mod invariabil. De exemplu, odată ce toxina a fost produsă în alimente, toxiinfecțiile alimentare stafilococice pot să apară în absența bacteriilor viabile. În sindromul de șoc toxic (SST) stafilococic, un mediu propice pentru elaborarea de toxine la nivelul sitului inițial de colonizare (de exemplu, un tampon superabsorbant) este suficient pentru apariția bolii clinic manifeste.

Genomul S. aureus



S-a realizat secvențierea completă a numeroase tulpini de *S. aureus*. Printre descoperirile cele mai importante se numără (1) un grad înalt de similitudine nucleotidică între diferite tulpini, (2) achiziția unei cantități mari de material genetic prin transfer orizontal de la alte specii bacteriene și (3) prezența unor insule „genomice" sau de „patogenitate" unice – elemente genetice mobile care conțin clustere de gene ce codifică enterotoxine, exotoxine sau determinanți de rezistență la antibiotice. Printre genele din aceste insule se numără *mecA*, gena responsabilă pentru rezistența la meticilină. Insulele care conțin gene ce codifică rezistența la meticilină au fost denumite casetă cromozomială stafilococică *mecs* (SCC*mecs*) și sunt de dimensiuni variabile de la circa 20 la 60 kb.

Până în prezent au fost identificate opt tipuri de *mecs*. Tipurile 1-3 se asociază tipic cu tulpinile nosocomiale de MRSA, în timp ce tipurile 4-6 se asociază cu tulpinile epidemice de CA-MRSA.

Cele mai multe epidemii comunitare și nosocomiale de pe glob au fost produse de un număr limitat de clone MRSA. Compararea acestor tulpini cu cele care au provocat epidemii anterioare (de exemplu, tulpinile de bacteriofag 80/81 din anii 1950) a demonstrat prezervarea secvenței nucleotidice de-a lungul timpului. Această observație sugerează că aceste tulpini posedă determinanți care facilitează supraviețuirea și răspândirea.

Reglarea expresiei genelor responsabile de virulență



În cazul infecției cu *S. aureus* produse atât prin mecanism toxinic, cât și netoxinic, expresia determinanților de virulență depinde de o serie de gene reglatoare [de exemplu, reglator accesoriu genic (*agr*) și reglator accesoriu stafilococic (*sar*)], care împreună controlează expresia multor gene de virulență. Gena reglatoare *agr* este parte dintr-o calea de transducție a semnalului de cvorum care acționează în funcție de densitatea bacteriană. *In vitro*, proteinele stafilococice de suprafață sunt sintetizate în timpul fazei de creștere exponențială a bacteriilor. Spre deosebire de acestea, multe dintre proteinele secretate, precum α-toxina, enterotoxinele și diferite enzime sunt eliberate în timpul fazei de creștere postexponențială ca răspuns la transcrierea moleculei efectoare a genei *agr*, RNAIII.

S-a emis ipoteza că aceste gene reglatoare au o funcție similară *in vivo*. Reușita invaziei depinde de expresia secvențială a acestor elemente bacteriene. Adezinele bacteriene sunt necesare pentru inițierea colonizării suprafeței țesuturilor gazdei. În continuarea, eliberarea diverselor enzime permite coloniilor să obțină suport nutrițional și bacteriilor să se răspândească la țesuturile adiacente. Studiile pe diverse modele experimentale animale cu tulpini la care aceste gene reglatoare au fost inactivate arată virulență redusă.

Patogeneza infecției invazive cu S. aureus

Stafilococii sunt bacterii oportuniste. Pentru ca aceste microorganisme să invadeze gazda și să provoace infecție, unele dintre sau toate etapele următoare sunt necesare: contaminarea și colonizarea suprafețelor tisulare, stabilirea unei infecții localizate, invazia, limitarea răspunsului imun al gazdei și diseminarea metastatică. Inițierea infecției stafilococice necesită penetrarea barierelor cutanate sau mucoase. Tulpinile colonizante sau tulpinile transferate de la alți indivizi pătrund la nivelul unor plăgi tegumentare sau în sânge. Recurențele infecției cu *S. aureus* sunt frecvente, aparent din cauza capacității acestor bacterii să supraviețuiască, să persite în stări dormante în diverse țesuturi și apoi să provoace recăderi infecțioase în condiții propice.

Colonizarea suprafețelor corpului cu *S. aureus*

Zona anterioară a nărilor reprezintă un sit principal de colonizare stafilococică la oameni. Colonizarea pare să provoace atașamentul *S. aureus* la celulele epiteliale keratinziate ale acestei zone. Alți factori care contribuie la colonizare sunt: influențele exercitate de flora nazală rezidentă și densitatea bacteriană a acesteia, factori care țin de gazdă și lezarea mucoasei nazale (de exemplu, cea care rezultă din utilizarea de droguri pe cale inhalatoare). Alte locații colonizante din corp, precum plăgile tegumentare, organele genitale sau orofaringele, pot fi rezervoare importante pentru tulpinile de CA-MRSA.

Inocularea și colonizarea țesuturilor

Stafilocoii pot fi introduși în țesuturi consecutiv unor abraziuni minore, administrării unor medicamente precum insulina sau montării unei linii IV. După introducerea într-un țesut, bacteriile se multiplică și îl colonizează. Aderența la acesta este mediată de o familie de proteine de suprafață a *S. aureus*, denumită MSCRAMM (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* – componente ale suprafețelor microbiene care recunosc moleculele de adeziune din matricea extracelulară). Prin aderarea la moleculele expuse de la nivelul matricei extracelulare (de exemplu, fibrinogenul sau fibronectina), MSCRAMM, precum factorul de clumping și proteina de legare a colagenului, permit bacteriei să colonizeze diferite suprafețe tisulare; aceste proteine contribuie la patogeneza infecțiilor invazive, precum endocardita sau artrita, prin facilitarea aderenței *S. aureus* la suprafețe cu fibrinogen sau colagen expus.

Deși CoNS sunt cunoscuți pentru capacitatea lor de a forma biofilm și de a coloniza dispozitivele protetice, *S. aureus* posedă și el gene responsabile de formarea biofilmului, precum locusul de adeziune intercelulară (*ica*). Legarea la aceste dispozitive se face într-o manieră etapizată; inițial stafilococii aderă la constituenții serici care au acoperit suprafața dispozitivului și abia apoi formează biofilm la acest nivel. În acest mod, *S. aureus* este o cauză frecventă de infecții la nivelul dispozitivelor protetice.

Invazia

După colonizare, stafilococii se înmulțesc la situl inițial al infecției, producând enzime precum serin proteazele, hialuronidazele, termonucleazele și lipazele. Aceste enzime facilitează supraviețuirea bacteriilor și răspândirea de la un țesut la altul, însă nu s-a descris rolul lor precis în procesul infecțios. Lipazele ar putea să faciliteze supraviețuirea în mediile bogate în lipide, precum la nivelul foliculilor piloși, un situs frecvent de inițiere a infecției cu *S. aureus*. Toxina stafilococică leucocidina Panton-Valentine este citolitică pentru PMN, macrofage și monocite. Există legături epidemiologice între tulpinile care produc această toxină și infecțiile cutanate și mai severe cauzate de CA-MRSA.

Manifestările sistemice pot să apară consecutiv infecțiilor localizate sau celor diseminate. Peretele bacterian stafilococic, alcătuit din unități alternante de acid N-acetil-muramic și N-acetil-glucozamină în combinație cu acid lipoteicoic, poate iniția un răspuns inflamator care să meargă până la un sindrom septic. α-toxina stafilococică provoacă formarea de pori în diverse celule eucariote, dar poate să determine și un răspuns inflamator cu semne sugestive de sepsis.

Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei

Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei este esențială pentru apariția invaziei. Stafilococii prezintă o microcapsulă polizaharidică cu proprietăți antifagocitare.



Majoritatea infecțiilor umane cu *S. aureus* sunt cauzate de tipurile capsulare 5 și 8. Capsula *S. aureus* joacă un rol și în inducerea formării abcesului. Polizaharidele capsulare sunt amfioni: au atât sarcini pozitive, cât și negative, o caracteristică esențială pentru formarea de abces. Proteina A, o MSCRAMM prezentă doar la nivelul lui *S. aureus*, acționează ca receptor Fc, legând porțiunea Fc a subclaselor de IgG 1, 2 și 4 și prevenind opsonofagocitoza de către PMN. Atât proteina inhibitoare a chemotaxiei secretată de stafilococi (CHIPS, o proteină secretată), cât și proteina de aderență extracelulară (EAP, o proteină de suprafață) interferează cu migrarea PMN către locul infecției.

Un alt mecanism potențial al *S. aureus* de evitare este capacitatea acestuia de a supraviețui la nivel intracelular. Atât celulele fagocitare profesionale, cât și cele neprofesionale internalizează stafilococi. Internalizarea de către celulele endoteliale poate să ofere un sanctuar care protejează bacteriile de mecanismele de apărare ale gazdei. Ea conduce, de asemenea, și la modificări ale celulei internalizante, precum expresia de integrine și de receptori Fc, putând să contribuie în acest mod la manifestări sistemice ale bolii, precum sepsisul și vasculita. Mediul intracelular favorizează expresia fenotipică a variantelor *S. aureus* cu colonii mici. Acești mutanți menadion- și hemin-auxotrofici sunt în general deficitari de α-toxină și pot persista la nivelul celulelor endoteliale. Variantele cu colonii mici sunt selectate frecvent în urma terapiei cu aminoglicozide și se găsesc mai frecvent la nivelul siturilor infectate persistent (de exemplu, în caz de osteomielită cronică) sau în secrețiile bronșice ale pacienților cu fibroză chistică. Aceste variante facilitează supraviețuirea prelungită a stafilicocilor și recăderile infecțioase. De asemenea, *S. aureus* poate supraviețui în PMN și poate utiliza aceste celule pentru a se răspândi și pentru a însămânța alte țesuturi.

Patogeneza infecțiilor comunitare cu MRSA

S-au identificat mai mulți determinanți ai virulenței care contribuie la patogeneza infecțiilor cu CA-MRSA. Există o asociere epidemiologică strânsă între prezența genelor pentru leucocidina Panton-Valentine și infecțiile pielii și ale țesuturilor moi sau infecții invazive precum pneumonia necrotizantă. Alți determinanți ai virulenței sunt elementul mobil arginin catabolic (ACME), un grup de gene unice care ar putea facilita evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei; modulinile fenol-solubile, o familie de peptide citolitice; și α-toxina.

Răspunsul gazdei la infecția cu S. aureus

Răspunsul primar al gazdei la infecția cu *S. aureus* constă în recrutarea de PMN. Aceste celule sunt atrase la nivelul siturilor de infecție de componente bacteriene, precum formil-peptidele sau peptidoglicanii, dar și de citokine precum factorul de necroză tumoral (TNF) sau interleukinele (IL) 1 și 6, care sunt eliberate de macrofagele activate și de celulele endoteliale.

Deși majoritatea indivizilor prezintă anticorpi antistafilococici, nu este clar dacă nivelul de anticorpi este suficient din punct de vedere cantitativ sau calitativ pentru a facilita opsonizarea *in vitro* și, deși s-au dovedit protectoare împotriva infecției pe diverse modele experimentale animale, nu au reușit să prevină infecția stafilococică în cadrul studiilor clinice.

Patogeneza bolii produse de toxinele stafilococice

S. aureus produce trei tipuri de toxine: citotoxine, superantigene toxinice pirogene și toxine exfoliative. Atât datele epidemiologice, cât și studiile pe animale sugerează că anticorpii antitoxină protejează împotriva SST, a toxiinfecțiilor alimentare și a sindromului stafilococic al pielii opărite (SSSS). Boala apare consecutiv sintezei toxinei, absorbției acesteia și răspunsului gazdei la toxină.

Enterotoxina și toxina 1 care determină sindromul șocului toxic (TSST-1)

Superantigenele toxinice pirogene sunt o familie de proteine similare structural, cu greutate moleculară mică, responsabile de două afecțiuni: TSS și toxiinfecțiile alimentare. TSS apare din cauza inabilității enterotoxinelor și a TSST-1 de a acționa ca mitogene pentru celulele T. În procesul normal de prezentare antigenică, antigenul este întâi procesat la nivel intracelular, apoi peptidele rezultante sunt prezentate pe suprafață la nivelul șanțului complexelor majore de histocompatibilitate (MHC) de clasă II, inițiind un răspuns măsurabil din partea celulelor T. Spre deosebire de această situație, enterotoxinele se leagă direct la regiunea invariantă a MHC, în afara șanțului moleculelor MHC de clasă II. În continuare, enterotoxinele pot lega receptorii celulelor T prin intermediul lanțului vβ și această legare conduce la o expansiune dramatică a clonelor celulei T (până la 20% din totalul populației de celule T). Consecința acestei expansiuni a celulelor T este o „furtună citokinică", cu eliberarea de mediatori inflamatori precum interferonul γ, IL-1, IL-6, TNF-α și TNF-β. Rezultă astfel o afectare multisistemică, cu manifestări diverse, care mimează șocul endotoxinic; totuși, mecanismele patogenice sunt diferite. Eliberarea de endotoxină de la nivelul tractului gastrointestinal poate acționa sinergic pentru a amplifica efectul toxinei.

O altă regiune de la nivelul moleculei enterotoxinei este responsabilă de simptomele care apar în cazul toxiinfecției alimentare. Enterotoxinele sunt toxine termostabile și pot supraviețui în condiții în care bacteriile sunt distruse. Boala apare secundar ingestiei toxinei preformate. În consecință, perioada de incubație este scurtă (1-6 ore). Toxina stimulează nervul vag și centrul vomei din creier. De asemenea, pare să stimuleze activitatea peristaltică.

Toxinele exfoliative și sindromul stafilococic al pielii opărite

Toxinele exfoliative produc SSSS. Există două serotipuri de toxine care produc boala la om: ETA și ETB. Aceste enzime afectează desmozomii care leagă celulele învecinate. Deși mecanismul acestei distrugeri este incert, studiile sugerează că toxinele posedă activitate de serin proteaze, care provoacă exfoliere (printr-un mecanism necunoscut încă). Rezultatul este clivarea epidermei la nivelul stratului granular, ceea ce conduce la descuamarea superficială a pielii, caracteristică bolii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecțiilor stafilococice se face cu ușurință prin intermediul frotiului Gram (fig. 38-1) și prin examinarea microscopică a conținutului abceselor sau a țesuturilor infectate. Efectuarea de rutină a culturilor din materialul infectat conduce de obicei la rezultate pozitive, hemoculturile fiind uneori pozitive chiar dacă infecțiile sunt localizate. Testele bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) au fost utilizate pentru diagnosticul rapid al infecției cu *S. aureus* și sunt folosite din ce în ce mai frecvent în laboratoarele de microbiologie clinică. Până în prezent testele serologice nu s-au dovedit utile pentru diagnosticul infecției stafilococice. Stabilirea diagnosticului de endocardită infecțioasă sau de focar infecțios metastatic în cazul pacienților cu bacteriemie rămâne o provocare. Pozitivarea majorității hemoculturilor sugerează o infecție endovasculară precum endocardita (vezi „Bacteriemia, sepsisul și endocardita infecțioasă" în continuare).

SINDROAMELE CLINICE

(Tabelul 38-1)

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi

S. aureus provoacă diferite tipuri de infecții cutanate, multe dintre acestea putând fi produse și de streptococii de grup A sau (mai rar) de alte specii streptococice. Factorii frecvenți care predispun la infecția cutanată cu *S. aureus* includ afectările cronice ale tegumentelor (de exemplu, eczema), plăgi cutanate (de exemplu, înțepături de insecte, traumatisme minore), injecțiile (de exemplu, în diabet sau în cazul utilizării de droguri injectabile) și igiena personală precară. Aceste infecții se caracterizează prin formarea de pustule, frecvent cu origine la nivelul foliculilor piloși, de unde se răspândesc la tegumentele învecinate. *Foliculita* este o infecție superficială care afectează foliculul pilos, cu o zonă centrală cu puroi, înconjurată de indurație și eritem. *Furunculul* este o leziune mai extinsă, dureroasă, care apare mai ales pe tegumentele cu păr, umede, și care se extinde de la nivelul foliculului pilos, devenind abces, cu o zonă centrală de purulență. *Carbunculul* este localizat cel mai frecvent la nivel cervical inferior, este mai dureros și de gravitate crescută, rezultând prin coalescența unor leziuni care se extinde în stratul profund al țesutului subcutanat.

Mastita apare la 1-3% din femeile care alăptează. Această infecție a sânului, care apare în mod obișnuit la 2-3 săptămâni după naștere, poate să se prezinte cu manifestări care variază de la celulită și până la formarea de abces. Semnele sistemice, precum febra sau frisoanele, sunt prezente frecvent în cazurile mai severe. Alte infecții cutanate cu *S. aureus* includ impetigo, celulita, hidrosadenita supurativă (o infecție foliculară recurentă în regiuni cu glande apocrine, precum axila). *S. aureus* reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de infecție a plăgilor chirurgicale.

Infecțiile musculoscheletice

S. aureus este una dintre cele mai frecvente cauze de infecții osoase – atât în cazul celor produse prin diseminare hematogenă, cât și prin contiguitate, de la nivelul unei infecții de țesut moale. *Osteomielita hematogenă* în copilărie afectează cel mai frecvent oasele lungi. Pacienții se prezintă cu febră și durere osoasă sau cu refuzul copilului de a utiliza acel membru. Sunt prezente frecvent leucocitoza și creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor. Hemoculturile se pozitivează în aproximativ 50% din cazuri. Atunci când este necesar, biopsia osoasă pentru cultură și examen histopatologic stabilește diagnosticul de certitudine. Radiografiile de rutină pot să fie normale până la 14 zile după debutul simptomelor. Scintigrafia cu 99mTc-fosfonat poate să depisteze frecvent semnele precoce ale infecției. RMN este mai sensibil decât alte tehnici în stabilirea diagnosticului radiologic.

La adulți, osteomielita hematogenă a oaselor lungi este mai rară. Totuși, *osteomielita vertebrală* este o formă de

TABELUL 38-1

AFECTĂRILE FRECVENTE PRODUSE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi
Foliculită
Furuncul, carbuncul
Celulită
Impetigo
Mastită
Infecția plăgii chirurgicale
Hidrosadenită supurativă
Infecțiile musculoscheletice
Artrită septică
Osteomielită
Piomiozită
Abces de psoas
Infecțiile tractului respirator
Pneumonia asociată ventilatoarelor sau nosocomială
Emboli pulmonari septici
Pneumonie postvirală (de exemplu, gripă)
Empiem
Bacteriemia și complicațiile sale
Sepsis, șoc septic
Focare infecțioase metastatice (rinichi, articulații, oase, plămâni)
Endocardită infecțioasă
Endocardita infecțioasă
Asociată utilizării de droguri injectabile
Pe valve native
Pe proteze valvulare
Nosocomială
Infecții legate de dispozitive protetice (de exemplu, catetere intravasculare, proteze articulare)
Bolile mediate prin mecanism toxinic
Sindromul de șoc toxic
Toxiinfecție alimentară
Sindromul stafilococic al pielii opărite
Infecțiile invazive asociate cu MRSA comunitar
Fasceita necrozantă
Sindromul Waterhouse-Friderichsen
Pneumonia necrozantă
Purpura fulminans

prezentare clinică mai frecventă. Infecțiile vertebrelor apar în special la pacienții cu endocardită, la hemodializați, la diabetici și la utilizatorii de droguri injectabile. Aceste infecții se pot prezenta sub formă de lombalgii intense și febră, însă pot fi și oculte, manifestându-se ca lombalgii cronice și febră ușoară. *S. aureus* este cel mai frecvent agent etiologic al abceselor epidurale, o complicație care poate să se soldeze cu deficite neurologice. Pe lângă simptomele asociate osteomielitei, pacienții acuză dificultăți la golirea vezicii urinare sau la mers și durere radiculară. Intervenția chirurgicală în această conjunctură este frecvent o urgență medicală. RMN stabilește diagnosticul cu un grad înalt de certitudine **(fig. 38-3)**.

Infecțiile osoase produse prin contiguitate se dezvoltă prin extensie de la o infecție a țesutului moale profund, precum ulcerele diabetice sau vasculare, plăgile chirurgicale sau traumatismele. Expunerea osului, prezența unui tract fistulos de drenaj, eșecul vindecării sau drenajul continuu sugerează afectarea osului subiacent. Diagnosticul implicării osoase se bazează pe realizarea de culturi din materialul osos infectat și examinarea histopatologică (care relevă, de exemplu, infiltrare PMN). Contaminarea materialului de cultură de la țesuturile înconjurătoare poate să facă diagnosticul de osteomielită dificil în absența confirmării prin biopsie. În plus, uneori este dificilă diferențierea radiologică între osteomielită și infecția țesuturilor moi supraiacente care asociază osteită.

Atât la copii, cât și la adulți, infecția cu *S. aureus* este cea mai frecventă cauză de artrită septică pe articulațiile native. Această infecție progresează rapid și se poate asocia cu distrugerea extinsă a articulației în absența tratamentului. Se caracterizează prin durere intensă la mobilizarea articulației, edem și febră. Aspirația de lichid articular demonstrează lichid tulbure, cu >50.000 de leucocite/μL și coci gram-pozitivi grupați pe frotiul Gram (fig. 38-1). La adulți, artrita poate fi produsă secundar traumatismelor, intervențiilor chirurgicale sau diseminării hematogene. Articulațiile implicate cel mai frecvent sunt genunchii, umerii, șoldurile și falangele. Infecția apare frecvent la nivelul articulațiilor afectate anterior de artroză sau artrită reumatoidă. Infecția iatrogenă poate să apară și prin aspirare sau prin injectare de agenți intraarticular. În aceste condiții, pacientul prezintă la nivelul articulației edem și durere care se intensifică, asociate cu febră.



FIGURA 38-3
Osteomielită vertebrală cu *S. aureus* și abces epidural la nivelul discului intervertebral T9-T10. Secvențele postcontrast sagitale de RMN al măduvei arată distrugerea spațiului intervertebral T9-T10 cu priză de contrast (*săgeată*). Există compresie asupra măduvei toracice și o colecție epidurală care se extinde de la T9 până la T11 (*săgeți scurte*).

Piomiozita este o infecție rară a mușchilor scheletici, care se observă în principal în țările cu climă tropicală, însă poate să apară și la pacienții imunocompromiși sau infectați cu HIV. De la nivelul zonelor afectate se poate aspira puroi. Deși prezența unui eveniment traumatic în istoricul pacientului poate să se asocieze cu această infecție, patogeneza ei este puțin înțeleasă.

Infecțiile tractului respirator

Infecțiile tractului respirator produse de *S. aureus* apar în circumstanțe clinice speciale. *S. aureus* provoacă infecții severe ale tractului respirator la nou-născuți și sugari; aceste infecții se prezintă cu dispnee, febră și insuficiență respiratorie. Radiografiile toracice pot să arate prezența pneumatocelelor (cavități cu perete subțire). Pneumotoraxul și empiemul sunt complicații bine cunoscute ale acestei infecții.

La adulți, infecțiile pulmonare nosocomiale cu *S. aureus* sunt frecvente la pacienții intubați din secțiile de terapie intensivă. Pacienții colonizați la nivel nazal se află la risc crescut de infecție. Prezentarea clinică nu diferă de cea a infecțiilor pulmonare produse de alte etiologii bacteriene. Pacienții produc spută purulentă abundentă și dezvoltă insuficiență respiratorie, febră și infiltrate pulmonare noi. Diferențierea pneumoniei bacteriene de insuficiența respiratorie de alte cauze sau a infiltratelor pulmonare noi la pacientul în stare gravă este frecvent dificilă și depinde de o constelație de semne clinice, radiologice și de laborator.

Infecțiile respiratorii comunitare cauzate de *S. aureus* urmează de obicei infecțiilor virale, cel mai frecvent gripei. Pacienții pot să prezinte febră, hemoptizii și pneumatocele în zonele mijlocii ale câmpurilor pulmonare sau infiltrate pulmonare multiple/difuze **(fig. 38-4)**. Diagnosticul se face prin frotiu Gram din spută și culturi. Hemoculturile, deși utile, sunt frecvent negative.

Bacteriemia, sepsisul și endocardita infecțioasă

Bacteriemia cu *S. aureus* se poate complica cu sepsis, endocardită, vasculită sau însămânțare metastatică (apariția unei colecții supurative la nivelul altor țesuturi). Frecvența diseminărilor metastatice în cursul bacteriemiei este estimată la 31%. Printre cele mai frecvente organe însămânțate se numără oasele, articulațiile, rinichii și plămânii.

Recunoașterea acestor complicații doar prin intermediul metodelor de diagnostic clinic și de laborator este frecvent dificilă. Comorbiditățile asociate cel mai des bacteriemiei cu *S. aureus* și care cresc riscul complicațiilor sunt diabetul, infecția cu HIV și insuficiența renală. Alți factori ai gazdei asociați cu creșterea riscului de complicații includ

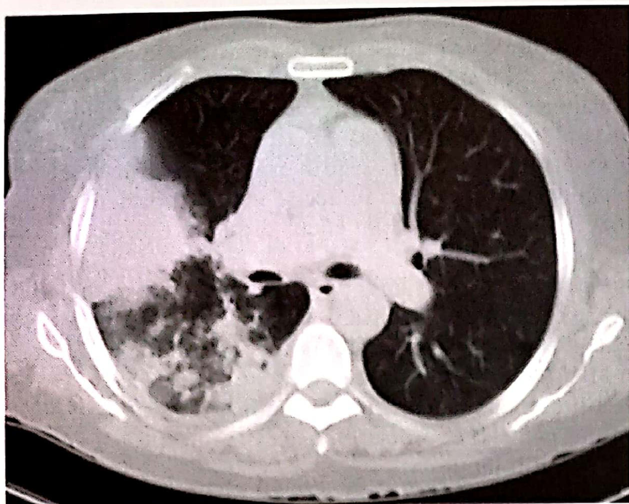


FIGURA 38-4
CT care evidențiază pneumonie necrozantă cauzată de MRSA comunitar la o femeie diabetică ce s-a prezentat inițial cu un abces cutanat.

prezentarea cu bacteriemie comunitară cu *S. aureus* (cu excepția utilizatorilor de droguri injectabile), neidentificarea locului infecției primare și prezența unor dispozitive sau materiale protetice.

Din punct de vedere clinic, sepsisul cu *S. aureus* este similar sepsisului cauzat de alte bacterii. Progresul bine descris al modificărilor hemodinamice – începând cu alcaloza respiratorie și cu manifestările clinice ale hipotensiunii și ale febrei – este frecvent întâlnit. Diagnosticul microbiologic este stabilit de hemoculturile pozitive.

Incidența generală a endocarditei cauzate de *S. aureus* a crescut în ultimii 20 de ani. În prezent, *S. aureus* este cauza principală a endocarditei la nivel global, reprezentând 25-35% din cazuri. Această creștere este determinată, cel puțin în parte, de creșterea utilizării dispozitivelor intravasculare; studiile de ecocardiografie transesofagiană au demonstrat o incidență a endocarditei infecțioase de 25% în rândul pacienților cu bacteriemie cu *S. aureus* și catetere intravasculare. Alți factori asociați cu creșterea riscului de endocardită sunt: utilizarea de droguri injectabile, hemodializa, prezența dispozitivelor protetice intravasculare în timpul bacteriemiei și imunosupresia. În pofida disponibilității antibioticelor eficiente, rata mortalității prin aceste infecții continuă să varieze între 20 și 40%, în funcție de gazdă și de natura infecției. Complicațiile endocarditei cauzate de *S. aureus* sunt: insuficiența cardiacă valvulară, emboli periferici, însămânțare metastatică și implicarea sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, anevrisme micotice, accidente vasculare embolice).

Endocardita cu *S. aureus* apare în patru situații clinice: (1) endocardita cordului drept în asociere cu utilizarea de droguri injectabile, (2) endocardita valvelor native ale cordului stâng, (3) endocardita pe proteză valvulară și (4) endocardita nosocomială. În fiecare dintre aceste localizări diagnosticul este stabilit pe recunoașterea semnelor clinice caracteristice endocarditei, care includ manifestări cardiace, precum suflu valvular modificat sau nou, semne cutanate, precum leziuni vasculitice, noduli Osler sau leziuni Janeway, semne de boală embolică a cordului drept sau stâng și un istoric sugestiv pentru risc de bacteriemie cu *S. aureus*. În absența antibioterapiei în antecedente, hemoculturile sunt aproape întotdeauna pozitive. Ecocardiografia transtoracică, mai puțin sensibilă decât ecocardiografia transesofagiană, este mai puțin invazivă și adeseori evidențiază vegetațiile valvulare. Criteriile Duke (vezi tabelul 20-3) sunt în prezent utilizate pe scară largă, ajutând la stabilirea probabilității acestui diagnostic.

Endocardita acută tricuspidiană cu *S. aureus* apare în special la utilizatorii de droguri injectabile. Prezentarea clasică include febră ridicată, aspect toxic, durere pleuritică și producerea de spută purulentă (uneori cu sânge). Radiografia toracică pune în evidență emboli pulmonari septici (leziuni circulare de mici dimensiuni, periferice, care devin cu timpul cavități). Un procent mare dintre pacienții afectați nu au istoric de afectare valvulară. La debutul bolii, pacienții se pot prezenta doar cu febră, fără semne cardiace sau cauzate de alte localizări. Ca urmare, un indice ridicat de suspiciune clinică este esențial pentru diagnostic.

Pacienții cu afectare valvulară în antecedente se prezintă în special cu endocardită pe valvă nativă a cordului stâng ce implică valva afectată anterior. De obicei, acești pacienți sunt mai în vârstă decât cei cu endocardită a cordului drept, au prognostic mai nefavorabil și incidența complicațiilor (de exemplu, emboli periferici, decompensare cardiacă și însămânțare metastatică) mai ridicată.

S. aureus este una dintre cele mai frecvente cauze ale endocarditei pe proteză valvulară. Această infecție are evoluție fulminantă în special în perioada postoperatorie precoce și se asociază cu o rată de mortalitate ridicată. În majoritatea cazurilor tratamentul medical singur nu este suficient, fiind necesară înlocuirea de urgență a valvei afectate. Pacienții sunt predispuși să dezvolte insuficiență valvulară sau abces miocardic cu origine în zona implantării valvei.

Creșterea frecvenței endocarditei nosocomiale (15-30% din cazuri, în funcție de serie) este determinată de utilizarea sporită a dispozitivelor valvulare. Astă formă de endocardită este cel mai frecvent cauzată de *S. aureus*. Deoarece pacienții sunt de obicei grav bolnavi, au primit antibiotice pentru alte indicații și au alte afecțiuni asociate, diagnosticul este adeseori ratat.

Infecțiile tractului urinar

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt rareori cauzate de *S. aureus*. Spre deosebire de majoritatea altor agenți patogeni urinari, prezența *S. aureus* în urină sugerează diseminarea hematogenă. Uneori infecția ascendentă cu *S. aureus* este cauzată de folosirea instrumentelor la nivelul tractului genito-urinar.

Infecțiile legate de dispozitive protetice

S. aureus cauzează majoritatea infecțiilor legate de dispozitive protetice. Frecvent, aceste infecții implică protezele valvulare, cateterele intravasculare, protezele ortopedice, cateterele peritoneale, pacemakerele, dispozitivele de asistență a ventriculului stâng și grefele vasculare. În contrast

cu prezentarea mai indolentă a infecțiilor CoNS, infecțiile legate de dispozitive protetice cauzate de *S. aureus* se prezintă frecvent mai acut, cu manifestări atât locale, cât și sistemice. De asemenea, infecția tardivă tinde să progreseze mai rapid. O colecție piogenă este frecvent prezentă la nivelul dispozitivului. Aspirația acestei colecții și efectuarea de hemoculturi sunt componente importante ale stabilirii diagnosticului. Infecțiile cu *S. aureus* apar mai frecvent la scurt timp după implantare, cu excepția cazului în care dispozitivul este utilizat pentru acces (de exemplu, catetere intravasculare sau pentru hemodializă). În ultima situație infecția poate apărea în orice moment. La fel ca în majoritatea infecțiilor legate de dispozitive protetice, tratamentul eficient implică de obicei eliminarea dispozitivului protetic. Lăsat pe loc, dispozitivul este un focar potențial pentru infecții persistente sau recurente.

Infecțiile asociate cu MRSA comunitar

În timp ce pielea și țesuturile moi sunt cele mai frecvente localizări ale infecțiilor asociate cu CA-MRSA, 5-10% din acestea sunt invazive și pot pune viața pacientului în pericol. Infecțiile tardive includ fasceita necrozantă, pneumonia necrozantă și sepsisul cu sindrom Waterhouse-Friderichsen sau purpura fulminans. Aceste infecții care pun viața pacientului în pericol reflectă virulența crescută a tulpinilor MRSA.

Infecții mediate de toxine

Toxiinfecția alimentară

S. aureus este printre cele mai frecvente cauze ale epidemiilor de infecții transmise pe cale alimentară în SUA. Toxiinfecția alimentară stafilococică este produsă prin inocularea *S. aureus* toxino-producător în alimente prin colonizarea mâinilor celor care manipulează alimentele. Toxina este apoi elaborată în alimente care favorizează creșterea, precum muștarul, salata de cartofi sau mezelurile. Chiar dacă bacteria este omorâtă de căldură, toxina termostabilă nu este distrusă. Debutul bolii este rapid, instalându-se în 1-6 ore de la ingestie; se prezintă cu greață și vărsături, dar pot apărea și diaree, hipotensiune și deshidratare. Diagnosticul diferențial include diareea de alte etiologii, în special cauzată de toxine similare (de exemplu, toxine produse de *Bacillus cereus*). Rapiditatea debutului, absența febrei și natura epidemică a prezentației ridică suspiciunea de toxiinfecție alimentară stafilococică. În general simptomele se rezolvă în 8-10 ore. Diagnosticul se stabilește prin demonstrarea prezenței bacteriei sau a enterotoxinei în alimentul implicat. Tratamentul este suportiv.

Sindromul șocului toxic

SST a câștigat atenție la începutul anilor 1980, când a apărut o epidemie la nivel național printre femeile tinere, anterior sănătoase, aflate la menstruație. Investigația epidemiologică a arătat că aceste cazuri s-au asociat cu utilizarea unor tampoane superabsorbante recent introduse în comerț. Studiile ulterioare au stabilit rolul TSST-1 în aceste îmbolnăviri. Retragerea acestor tampoane de pe piață a dus la declinul rapid al incidenței acestei boli. Cu toate acestea, cazuri menstruale și nemenstruale continuă să fie raportate.

Prezentarea clinică este similară în SST menstrual și în cel nemenstrual, deși natura riscului diferă. Dovada infecției clinice cu *S. aureus* nu este o condiție necesară. SST este rezultatul producerii enterotoxinei sau a TSST-1 enterotoxin-like înrudite structural. Peste 90% dintre cazurile menstruale sunt produse de TSST-1, în timp ce un procent mare dintre cele nemenstruale sunt determinate de enterotoxină. SST debutează cu simptome asemănătoare gripei, relativ nespecifice. În cazurile menstruale debutul se produce la 2-3 zile după instalarea menstruației, cu febră, hipotensiune și eritrodermie de intensitate variabilă. Implicarea mucoaselor este obișnuită (de exemplu, hiperemie conjunctivală). Boala poate progresa rapid cu simptome care includ vărsături, diaree, stare de confuzie, mialgii și dureri abdominale. Aceste simptome reflectă natura multisistemică a bolii, cu implicarea ficatului, a rinichilor, a tractului gastrointestinal și/sau a SNC. Descuamarea cutanată apare în perioada de convalescență, de obicei la 1-2 săptămâni de la debut. Examenele de laborator arată azotemie, leucocitoză, hipoalbuminemie, trombocitopenie și anomalii ale funcției hepatice.

Diagnosticul SST încă depinde de o constelație de caracteristici mai degrabă decât de una specifică și de absența dovezilor altor infecții posibile (de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși; **tabelul 38-2**). Trebuie luate în considerare și alte diagnostice, precum reacții adverse medicamentoase, enterită virală, sepsis și boala Kawasaki.

TABELUL 38-2

DEFINIȚIA DE CAZ ÎN SINDROMUL ȘOCULUI TOXIC PRODUS DE *S. AUREUS*

1. Febră: temperatură ≥38,9°C (≥102°F)
2. Hipotensiune arterială: presiunea sistolică ≤90 mmHg sau hipotensiune ortostatică (scăderea presiunii diastolice cu ≥15 mmHg, sincopă sau amețeli ortostatice)
3. Rash macular difuz, cu apariția descuamării la 1-2 săptămâni după debut (la nivelul palmelor și al plantelor)
4. Implicare multisistemică:
   a. hepatică: nivelul bilirubinei sau al aminotransferazelor de două ori mai mare decât valoarea normală
   b. hematologică: trombocite ≤100.000/μL
   c. renală: nivelul ureei sau al creatininei de două ori mai mare decât valoarea normală
   d. mucoase: hiperemie vaginală, orofaringiană sau conjunctivală
   e. gastrointestinală: vărsături sau diaree la debutul bolii
   f. musculară: mialgii severe sau nivelul creatin fosfokinazei serice de două ori peste limita superioară a valorii normale
   g. sistemul nervos central: dezorientare sau alterarea stării de conștiență fără semne neurologice focale, febră și hipotensiune arterială
5. Serologie sau alte teste negative pentru rujeolă, leptospiroză și febra pătată a Munților Stâncoși, precum și culturi negative din sânge și LCR pentru microorganisme altele decât *S. aureus*

Sursă: M Wharton et al: Case definition for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990, cu permisiune.

Infecția apare doar la persoanele cu lipsă a anticorpilor anti-TSST-1. Recidivele sunt posibile dacă nu apar anticorpi după boală.

Sindromul stafilococic al pielii opărite

SSSS afectează cel mai frecvent nou-născuții și copiii. Afecțiunea poate varia de la formarea de vezicule localizate până la exfolierea unei mari părți a suprafeței cutanate. De obicei, pielea este fragilă și sensibilă, cu bule având perete subțire, care conțin un lichid. Aplicarea unei presiuni ușoare determină ruperea leziunilor, cu exfolierea stratului extern (semnul Nikolsky; **fig. 38-5**). De obicei mucoasele sunt cruțate. În infecția generalizată apar frecvent manifestări sistemice, precum febră, stare de letargie și iritabilitate, cu hrănire deficitară. În cazurile mai extinse se pierd cantități importante de lichide. SSSS apare de obicei ca urmare a infecției localizate; este mai rar la adulți, dar poate fi consecința infecțiilor cauzate de tulpini care produc toxina exfoliativă.

PROFILAXIE

Prevenirea răspândirii infecțiilor cu *S. aureus* în spitale implică spălarea pe mâini și atenție deosebită la procedurile de izolare adecvate. Printr-un screening atent al purtătorilor de MRSA și practici stricte de izolare, unele țări scandinave au obținut succese remarcabile în prevenirea introducerii și a diseminării MRSA în spitale. Alte țări, precum SUA și Marea Britanie, au avut succes mai redus.

Utilizarea agenților antimicrobieni topici (de exemplu, mupirocin) pentru a elimina colonizarea nazală și/sau a clorhexidinei pentru a elimina colonizarea cutanată cu *S. aureus* și pentru a preveni infecțiile ulterioare a fost cercetată în mai multe spitale. Eliminarea stării de purtător nazal de *S. aureus* a redus incidența infecțiilor la pacienții care beneficiază de hemodializă sau dializă peritoneală.



FIGURA 38-5
Sindromul stafilococic al pielii opărite la un băiat în vârstă de șase ani. Se evidențiază semnul Nikolsky, cu separarea stratului superficial de stratul extern epidermic. *(Tipărit cu permisiunea LA Schenfeld et al: N Engl J Med342:1178,2000. © 2000 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)*

Mupirocinul elimină colonizarea nazală cu *S. aureus*. O analiză a studiilor clinice arată că poate exista și o reducere a infecțiilor postchirurgicale la pacienții colonizați nazal cu *S. aureus*.

„Bundling"-ul (aplicarea intervențiilor medicale selectate într-o succesiune de etape prescrise) a redus ratele infecțiilor nosocomiale legate de anumite proceduri, precum inserția unui cateter intravenous, caz în care stafilococii sunt printre cei mai frecvenți agenți patogeni (vezi tabelul 14-3). Au fost evaluate mai multe strategii de vaccinare pentru a preveni infecțiile cu *S. aureus* – atât activă (de exemplu, vaccinul conjugat polizaharidic capsular), cât și pasivă (de exemplu, anticorpi antifactor de clumping). Totuși, niciuna nu s-a dovedit eficientă în profilaxie sau în tratament.

INFECȚIILE CU STAFILOCOCI COAGULAZO-NEGATIVI

CoNS, deși considerați mai puțin virulenți ca *S. aureus*, reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de infecție legată de dispozitivele protetice. Aproximativ 50% din speciile identificate de CoNS au fost asociate cu infecțiile la om. Dintre aceste specii, *S. epidermidis* este cel mai comun patogen uman. Această componentă a florei umane normale se găsește pe piele (fiind cea mai abundentă specie bacteriană la acest nivel), în orofaringe și vagin. *S. saprophyticus*, o specie rezistentă la novobiocină, este agent patogen în ITU.

PATOGENEZĂ

Dintre CoNS, *S. epidermidis* este specia cel mai frecvent asociată cu infecția legată de dispozitivele protetice, care este un proces în două etape, cu adeziunea inițială la dispozitiv, urmată de colonizare. *S. epidermidis* este adaptat unic pentru a coloniza aceste dispozitive prin capacitatea lui de a produce polizaharidă extracelulară (glicocalix sau *slime layer*), care facilitează formarea biofilmului protector pe suprafața dispozitivului.

Frecvent, materialul protetic implantat este acoperit cu serul gazdei sau cu constituenți tisulari, precum fibrinogenul sau fibronectina. Aceste molecule au rol de liganzi potențiali, facilitând atașarea bacteriană inițială la suprafața dispozitivului. Anumite proteine de pe suprafața bacteriei, precum autolizina (AtlE), proteina de legare a fibrinogenului și proteina asociată cu acumularea (AAP), pot juca un rol în atașarea fie de o suprafață modificată, fie de una nemodificată a dispozitivului protetic. Adezina polizaharidică intercelulară facilitează colonizarea stafilococică ulterioară și acumularea pe suprafața dispozitivului. În cazul *S. epidermidis*, genele pentru adezina intercelulară (*ica*) se găsesc mai degrabă în tulpinile asociate cu infecția dispozitivelor protetice decât în cele asociate cu colonizarea mucoaselor. Biofilmul acționează ca o barieră de protecție a bacteriei de mecanismele de apărare ale gazdei, ca și de antibiotice, oferind un mediu propice supraviețuirii bacteriei. Acidul glutamic poli-γ-DL este secretat de *S. epidermidis* și conferă protecție împotriva fagocitozei de către neutrofile.

Alte două specii stafilococice, *S. lugdunensis* și *S. schleiferi*, produc infecții mai grave (endocardită pe valve native și osteomielită) decât alte CoNS. Baza virulenței lor crescute

nu este cunoscută, deși ambele specii par să aibă mai mulți determinanți de virulență comuni cu *S. aureus* (de exemplu, factorul de clumping și lipaza) în comparație cu alți CoNS.

Capacitatea *S. saprophyticus* de a produce ITU la femeile tinere pare să fie legată de abilitatea lui crescută de a adera la celulele uroepiteliale. O hemaglutinină/adezină de 160-kDa contribuie la această afinitate.

DIAGNOSTIC

Deși detectarea CoNS prin metode microbiologice standard la locul infecției sau în sânge nu este dificilă, interpretarea rezultatelor este de multe ori problematică. Întrucât aceste microorganisme sunt prezente în număr mare pe piele, ele contaminează frecvent culturile. S-a estimat că doar 10-25% din hemoculturile pozitive pentru CoNS reflectă bacteriemia reală. Probleme similare apar și în cazul culturilor din alte localizări. Manifestările clinice sugestive pentru bacteriemia reală sunt: febra, dovada infecției locale (de exemplu, eritem sau secreție purulentă la locul de inserție a cateterului IV), leucocitoza și semnele sistemice de sepsis. Rezultatele examenelor de laborator semnificative pentru bacteriemia reală includ izolate multiple ale aceleiași tulpini (adică aceeași specie cu aceeași antibiogramă sau o amprentă ADN strâns înrudită) din culturi separate, creșterea tulpinii în termen de 48 de ore și creșterea bacteriilor atât în mediu aerob, cât și anaerob.

SINDROAME CLINICE

CoNS produc diverse infecții la nivelul dispozitivelor protetice, inclusive cele care implică protezele valvulare cardiace și cele de șold, grefele vasculare, dispozitivele intravasculare și șunturile SNC. În toate aceste localizări prezentarea clinică este similară. Frecvent, semnele infecției localizate sunt subtile, rata progresiei bolii este lentă și manifestările generale sunt adesea limitate. Semnele de infecție, precum secreția purulentă, durerea la locul infecției sau slăbirea implantului protetic, sunt uneori evidente. Febra este frecventă, dar nu întotdeauna prezentă, și poate apărea o leucocitoză ușoară. Nivelul reactanților de fază acută, VSH și concentrația proteinei C-reactive pot fi crescute.

Infecțiile neasociate cu dispozitivele protetice sunt rare, deși endocardita valvelor native cauzată de CoNS a reprezentat aproximativ 5% din cazuri în unele studii. *S. lugdunensis* pare să fie un agent mai agresiv în aceste cazuri, determinând o mortalitate mai mare și distrugere valvulară rapidă cu formare de abces.

TRATAMENT Infecții stafilococice

PRINCIPIILE GENERALE ALE TERAPIEI Incizia chirurgicală și drenajul tuturor colecțiilor supurative constituie cea mai importantă intervenție terapeutică în infecțiile stafilococice. Apariția MRSA în comunitate a crescut importanța efectuării de culturi din toate colecțiile pentru a identifica agentul patogen și pentru a-i determina sensibilitatea antimicrobiană. Este puțin probabil ca infecțiile asociate cu dispozitivele protetice să fie tratate cu succes fără a îndepărta dispozitivul respectiv. În numărul limitat de situații în care dispozitivul nu poate fi extras sau infecția este cauzată de CoNS, poate fi justificată o încercare inițială de terapie medicală fără îndepărtarea dispozitivului. Datorită recunoașterii adecvate a riscului de complicații asociate cu bacteriemia cu *S. aureus* (de exemplu, endocardită, focare metastatice de infecție), tratamentul este în general prelungit (4-8 săptămâni), cu excepția cazului în care pacientul este identificat ca făcând parte din numărul redus de indivizi care au risc mic de complicații.

DURATA ANTIBIOTERAPIEI Sunt încă dezbateri în privința duratei tratamentului infecțiilor cauzate de *S. aureus*. Printre caracteristicile asociate cu un risc crescut de bacteriemie complicată se numără hemoculturile pozitive persistente 48-96 de ore după instituirea tratamentului, dobândirea infecției în comunitate, eșecul îndepărtării unui focar de infecție (de exemplu, un cateter intravascular) și infecția cu manifestări cutanate sau embolice. În cazul pacienților imunocompetenți la care se planifică un tratament de scurtă durată, se recomandă ecografia transesofagiană pentru a exclude endocardita, din moment ce nici caracteristicile clinice, nici cele de laborator nu sunt adecvate pentru a descoperi afectarea cardiacă. În plus, este indicată frecvent investigarea radiologică agresivă pentru identificarea colecțiilor metastatice potențiale. Toate localizările simptomatice trebuie evaluate cu atenție.

ALEGEREA ANTIBIOTICULUI Alegerea agentului antimicrobian pentru tratarea infecțiilor cu stafilococi coagulazo-pozitivi și coagulazo-negativi a devenit deosebit de problematică din cauza prevalenței tulpinilor multidrog rezistente. A crescut rezistența stafilococilor la cele mai multe familii de antibiotice, inclusiv la β-lactamine, aminoglicozide, fluorochinolone și (într-o măsură mai mică) glicopeptide. Această tendință este mai evidentă la CoNS: >80% din tulpinile nosocomiale sunt rezistente de obicei la cele mai multe antibiotice. Deoarece selectarea agenților antimicrobieni pentru infecțiile cu *S. aureus* este similară cu cea pentru infecțiile cu CoNS, opțiunile de tratament pentru acești agenți patogeni sunt discutate mai jos și sunt rezumate în **tabelul 38-3**.

Ca rezultat al diseminării largi a plasmidelor care conțin enzima penicilinază, puține tulpini stafilococice (≥5%) rămân sensibile la penicilină. Cu toate acestea, penicilina rămâne medicamentul de elecție pentru tulpinile sensibile. Tulpinile rezistente la penicilină sunt tratate cu peniciline semisintetice rezistente la penicilinază (SPRP), precum oxacilina sau nafcilina. Meticilina, prima dintre SPRP, este rareori utilizată în prezent. Cefalosporinele reprezintă alternativa terapeutică pentru aceste infecții. Cefalosporinele de a doua sau a treia generație nu prezintă niciun avantaj terapeutic față de cele de primă generație în tratamentul infecțiilor stafilococice.

TABELUL 38-3

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN ÎN INFECȚIILE STAFILOCOCICE[a]

SENSIBILITATEA/ REZISTENȚA TULPINII	MEDICAMENT DE ELECȚIE	ALTERNATIVE	OBSERVAȚII
Terapia parenterală pentru infecții grave			
Sensibilă la penicilină	Penicilina G (4 mU la 4 ore)	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore), cefazolin (2 g la 8 ore), vancomicină (1 g la 12 ore[b])	<5% din tulpini sunt sensibile la penicilină.
Sensibilă la meticilină	Nafcilină sau oxacilină (2 g la 4 ore)	Cefazolin (2 g la 8 ore[b]), vancomicină (15-20 mg/kg la 8-12 ore[b])	Pacienții cu alergie la penicilină pot fi tratați cu o cefalosporină dacă alergia nu implică o reacție anafilactică sau accelerată; desensibilizarea la β-lactamine poate fi indicată la cazurile selecționate de infecție gravă, când este necesară o activitate bactericidă maximă (de exemplu, endocardita pe proteză valvulară[d]). β-lactamaza de tip A hidrolizează rapid cefazolinul, reducându-i eficiența în endocardită. Vancomicina este o opțiune mai puțin eficientă.
Rezistentă la meticilină	Vancomicină (15-20 mg/kg la 8-12 ore[b])	Daptomicină (6 mg/kg la 24 de ore[bc]) pentru bacteriemie, endocardită și infecții cutanate complicate; linezolid (600 mg la 12 ore, excepție: 400 mg la 12 ore pentru infecțiile cutanate necomplicate); quinupristină/dalfopristină (7,5 mg/kg la 8 ore)	Este necesară testarea sensibilității înainte de folosirea unui antibiotic alternativ. Medicamentele adjuvante (care trebuie utilizate doar în combinație cu alți agenți antimicrobieni) includ gentamicina (1 mg/kg la 8 ore[b]), rifampicina (300 mg PO la 8 ore) și acidul fusidic (500 mg la 8 ore; nu este disponibil în SUA). În unele infecții grave s-a folosit daptomicină în doze mari. Quinupristina/dalfopristina este bactericidă pe tulpinile rezistente la meticilină, cu excepția cazurilor de rezistență la eritromicină sau clindamicină. Eficacitatea tratamentului adjuvant nu este bine stabilită în multe cazuri. Atât linezolidul, cât și quinupristina/dalfopristina au demonstrat *in vitro* activitate împotriva celor mai multe tulpini de VISA și VRSA. Vezi notele de subsol pentru tratamentul endocarditei pe proteză valvulară.[d]
Rezistentă la meticilină cu rezistență intermediară sau completă la vancomicină[e]	Incert	Aceleași ca pentru tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic	Aceleași ca pentru tulpinile rezistente la meticilină; se verifică sensibilitatea la antibiotic
Încă necunoscută (terapie empirică)	Vancomicină (15-20 mg/kg la 8-12 ore[b])	–	Se administrează terapie empirică atunci când sensibilitatea tulpinii nu este cunoscută încă. Pentru suspiciunea de infecție comunitară sau nosocomială cu *S. aureus* se recomandă vancomicină cu sau fără o aminoglicozidă din cauza creșterii frecvenței tulpinilor rezistente la meticilină în comunitate.
Terapia orală pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi			
Sensibilă la meticilină	Dicloxacilină (500 mg x 4/zi), cefalexin (500 mg x 4/zi)	Minociclină sau doxiciclină (100 mg la 12 ore[b]), TMP-SMX (1-2 tablete ds x 2/zi), clindamicină (300-450 mg/kg x 3/zi)	Este important să se cunoască sensibilitatea la antibiotic a tulpinii implicate într-o anumită zonă geografică. Trebuie făcute culturi din toate colecțiile.

(continuare)

TABELUL 38-3

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN ÎN INFECȚIILE STAFILOCOCICE[a] (*CONTINUARE*)

SENSIBILITATEA/ REZISTENȚA TULPINII	MEDICAMENT DE ELECȚIE	ALTERNATIVE	OBSERVAȚII
Terapia orală pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi (*continuare*)			
Rezistentă la meticilină	Clindamicină (300-450 mg/kg x 3/zi), TMP-SMX (1-2 tablete ds x 2/zi), minociclină sau doxiciclină (100 mg la 12 ore[b]), linezolid (400-600 mg x 2/zi)		Este important să se cunoască sensibilitatea la antibiotic a tulpinii implicate într-o anumită zonă geografică. Trebuie făcute culturi din toate colecțiile.

[a] Dozele recomandate sunt pentru adulți cu funcție hepatică și renală normală.
[b] Doza trebuie ajustată la pacienții cu clearance la creatinină scăzut.
[c] Daptomicina nu se recomandă în pneumonie.
[d] În tratamentul endocarditei pe proteză valvulară se recomandă adăugarea de gentamicină (1 mg/kg la 8 ore) și rifampicină (300 mg PO la 8 ore), cu ajustarea dozei de gentamicină când clearance-ul la creatinină este scăzut.
[e] Au fost raportate tulpini de *S. aureus* rezistente la vancomicină în infecțiile clinice.
Abrevieri: TMP-SMX, trimethoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* cu rezistență intermediară la vancomicină; VRSA, *S. aureus* rezistent la vancomicină.
Sursă: modificat cu permisiune din FD Lowy: N Engl J Med 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved) și din DL Stevens et al: Clin Infect Dis 41: 1373, 2006 și Med Lett 48:13, 2006.

Carbapenemii sunt extrem de activi împotriva *S. aureus* sensibil la meticilină, dar nu și împotriva MRSA.

Izolarea MRSA a fost raportată în termen de un an de la introducerea meticilinei. Prevalența MRSA a crescut de atunci constant. În majoritatea spitalelor, 40-50% din tulpinile de *S. aureus* sunt în prezent rezistente la meticilină. Rezistența la meticilină indică rezistența la toate SPRP, ca și la toate cefalosporinele. Producerea unei noi proteine care leagă penicilina (PBP 2a sau 2') este responsabilă de rezistența la meticilină. Această proteină este sintetizată de gena *mecA*, care (așa cum s-a spus mai sus) face parte dintr-un element genetic mobil mare – insula de patogenitate sau genomică –, numit SCCmec. Se presupune că acest material genetic a fost dobândit prin transfer orizontal de la specii stafilococice înrudite, precum *S. sciuri*. Expresia fenotipică a rezistenței la meticilină poate fi constitutivă (adică exprimată în toate organismele unei populații) sau eterogenă (doar la o parte din totalul organismelor unei populații). Detectarea rezistenței la meticilină în laboratorul de microbiologie clinică poate fi dificilă dacă tulpina are rezistență eterogenă. De aceea, testele de sensibilitate se efectuează de obicei la temperature scăzute (≥35°C pentru 24 de ore), cu concentrație mare de sare în mediu pentru a crește expresia rezistenței. Pe lângă tehnicile bazate pe PCR, au fost dezvoltate metode rapide de detectare a rezistenței la meticilină.

Vancomicina rămâne medicamentul de elecție pentru infecțiile cu MRSA. Deoarece este mai puțin bactericidă ca β-lactaminele, vancomicina trebuie administrată după o analiză atentă la pacienții cu istoric de alergie la β-lactamine. Au apărut trei tipuri de rezistență stafilococică la meticilină: (1) concentrația minimă inhibitorie (CMI) „creep" se referă la creșterea progresivă a CMI a vancomicinei, care a fost detectată în diverse zone geografice; studiile arată că infecțiile cauzate de tulpini de *S. aureus* cu CMI a vancomicinei >1 µg/mL pot să nu răspundă la tratamentul cu vancomicină la fel de bine ca tulpinile cu CMI <1 µg/mL. Unele surse competente (de exemplu, *The Medical Letter*) au recomandat alegerea unui medicament alternativ în acest caz. (2) În anul 1997 a fost raportată în Japonia o tulpină de *S. aureus* cu sensibilitate redusă la vancomicină (VISA). Ulterior au fost raportate și alte tulpini de VISA. Toate aceste tulpini au fost rezistente la meticilină și la multe alte antibiotice. Tulpinile VISA par să evolueze (sub presiunea selectivă a vancomicinei) din tulpini sensibile la vancomicină, dar sunt eterogene, cu o proporție mică din populația bacteriană care exprimă fenotipul de rezistență. Mecanismul rezistenței VISA se datorează unui perete celular îngroșat. Vancomicina se leagă de peptidoglicanul anormal, devenind incapabilă să ajungă la ținta sa. (3) În anul 2002 a fost raportată prima tulpină izolată de *S. aureus* total rezistentă la vancomicină. Rezistența acestei tulpini și a încă șase raportate ulterior a fost determinată de prezența *vanA*, gena responsabilă de expresia rezistenței la vancomicină din enterococi. Această observație sugerează că rezistența a fost dobândită ca rezultat al transferului orizontal prin conjugare de la o tulpină de *Enterococcus faecalis* rezistent la vancomicină. În culturile din situl infecției, la mai mulți pacienți s-au izolat MRSA și enterococi rezistenți

la vancomicină. Gena *vanA* este responsabilă de sinteza dipeptidei D-Ala-D-Lac în locul D-Ala-D-Ala. Vancomicina nu se poate lega la peptida anormală.

Telavancina este o lipoglicopeptidă cu administrare parenterală, derivată din vancomicină, recent aprobată de Food and Drug Administration pentru tratamentul infecțiilor complicate cutanate și ale țesuturilor moi. Acest medicament are două ținte: peretele celular și membrana celulară. Rămâne activ împotriva tulpinilor VISA.

Daptomicina, un agent bactericid administrat parenteral cu activitate antistafilococică, este aprobată pentru tratamentul bacteriemiei (inclusiv al endocarditei de cord drept) și al infecțiilor cutanate complicate. Nu are eficiență în infecțiile respiratorii. Acest medicament are un mecanism de acțiune nou: distruge membrana citosplamatică. A fost raportată rezistența stafilococilor la daptomicină, uneori dezvoltată în timpul tratamentului.

Linezolidul – prima oxazolidinonă – este bacteriostatic pe stafilococi și oferă avantajul unei biodisponibilități comparabile după administrare orală sau parenterală. Rezistența încrucișată cu alți inhibitori ai sintezei proteinelor nu a fost demonstrată. Totuși, s-a raportat rezistența la linezolid. Reacțiile secundare severe ale linezolidului sunt: trombocitopenie, ocazional neutropenie și cazuri rare de neuropatie periferică.

Quinupristina/dalfopristina, streptogramine cu administrare parenterală, au activitate bactericidă pe toți stafilococii, inclusiv pe tulpinile VISA. Acest medicament a fost utilizat cu succes în tratamentul infecțiilor grave cu MRSA. În cazurile cu rezistență la eritromicină sau clindamicină, quinupristina/dalfopristina este bacteriostatic pe stafilococi. În ceea ce privește tratamentul endocarditei infecțioase, datele despre eficacitatea atât a quinupristinei/dalfopristinei, cât și a linezolidului sunt limitate.

Deși chinolonele sunt destul de active pe stafilococi *in vitro*, frecvența rezistenței stafilocociilor la aceste antibiotice a crescut progresiv, în special în cazul tulpinilor meticilin-rezistente. O preocupare particulară în cazul MRSA este posibila apariție a rezistenței la chinolone în timpul tratamentului. Rezistența la chinolone este mai ales cromozomială și rezultă din mutațiile genelor care codifică topoizomeraza IV și ADN-giraza, deși pot contribui și pompele de eflux multidrog. Deși chinolonele noi arată *in vitro* creșterea activității împotriva stafilocociilor, nu este clar dacă această creștere se traduce într-o activitate îmbunătățită *in vivo*.

Tigeciclina, un analog minociclinic cu spectru larg, are activitate bacteriostatică pe MRSA și este aprobată pentru tratamentul infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi, ca și al infecțiilor intraabdominale cauzate de *S. aureus*. Alte antibiotice, precum minociclina și trimetoprim-sulfametoxazolul, au fost utilizate cu succes în tratarea infecțiilor cu MRSA în cazul toxicității sau al intoleranței la vancomicină.

Combinațiile de antibiotice antistafilococice sunt utilizate uneori pentru a îmbunătăți activitatea bactericidă în tratamentul infecțiilor grave, precum endocardita sau osteomielita. În anumite cazuri (de exemplu, endocardita de cord drept) combinația de antibiotice se folosește pentru a scurta durata tratamentului. Antibioticele folosite în combinații sunt: rifampicina, aminoglicozidele (de exemplu, gentamicina) și acidul fusidic (care nu este disponibil în SUA). Deși acești agenți antimicrobieni nu sunt eficienți în monoterapie din cauza apariției frecvente a rezistenței, ei pot fi folosiți în combinație cu alte antibiotice datorită activității bactericide pe stafilococi. Până acum însă studiile clinice nu au demonstrat beneficii terapeutice și rapoartele recente au ridicat problema potențialei nefrotoxicități a gentamicinei și a reacțiilor secundare ale rifampicinei.

ANTIBIOTERAPIA PENTRU LOCALIZĂRI SPECIFICE Atunci când este necesar, utilizarea agenților antistafilococici orali pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi necomplicate are de obicei succes. Pentru alte infecții se recomandă administrarea parenterală.

Endocardita cauzată de *S. aureus* este de obicei o infecție acută, care pune în pericol viața pacientului. Recoltarea promptă de sânge pentru culturi trebuie urmată imediat de antibioterapie empirică. În endocardita pe valve native extrem de gravă produsă de *S. aureus*, majoritatea clinicienilor încep tratamentul cu o β-lactamină și o aminoglicozidă (gentamicină 1 mg/kg, IV, la 8 ore), pentru 3-5 zile, deși există date clinice limitate care să susțină această schema. În cazul în care se izolează o tulpină MRSA, se recomandă vancomicina (15-20 mg/kg la 8-12 ore, în doze egale până la maximum 2 g). Doza de vancomicină trebuie ajustată pe baza nivelurilor minime de vancomicină. În general, pacienții sunt tratați 4-6 săptămâni, durata depinzând de apariția complicațiilor. Endocardita pe valve protetice necesită frecvent intervenție chirurgicală, pe lângă antibioterapie. Se recomandă asocierea unei β-lactamine – sau, dacă tulpina este rezistentă la β-lactamine, a vancomicinei (30 mg/kg la 24 de ore, până la maximum 2 g) – cu o aminoglicozidă (gentamicină 1 mg/kg, IV, la 8 ore) și cu rifampicină (300 mg PO sau IV la 8 ore). Această combinație este folosită pentru a evita posibila apariție a rezistenței la rifampicină în cursul tratamentului dacă se administrează doar două medicamente.

Pentru osteomielita hematogenă sau artrita septică, la copii tratamentul trebuie să dureze patru săptămâni, iar la adulți trebuie să fie mai prelungit. În cazul osteomielitei cronice este necesară debridarea chirurgicală, pe lângă tratamentul antibiotic. Pentru infecțiile articulațiilor, o componentă esențială a tratamentului este aspirarea repetată sau artroscopia articulației afectate, pentru a preveni lezarea produsă de leucocite. Combinația rifampicină-ciprofloxacină a fost folosită cu succes în tratarea infecțiilor la nivelul protezelor ortopedice, în special când dispozitivul nu putea fi îndepărtat. Eficacitatea acestei combinații reflectă creșterea activității împotriva stafilocociilor în biofilme, ca și atingerea concentrațiilor intracelulare eficiente.

Alegerea tratamentului empiric pentru infecțiile stafilococice depinde în parte de datele de sensibilitate

pentru zona geografică respectivă. Tot mai mult, vancomicina (în combinație cu o aminoglicozidă sau rifampicină pentru infecțiile grave) este medicamentul de elecție atât pentru infecțiile comunitare, cât și pentru cele nosocomiale. Creșterea numărului de infecții cutanate și ale țesuturilor moi cu CA-MRSA a atras atenția asupra necesității inițierii terapiei empirice adecvate. Agenții cu administrare orală care s-au dovedit eficienți pe aceste tulpini sunt: clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazolul, doxiciclina și linezolidul.

TRATAMENTUL SINDROMULUI ȘOCULUI TOXIC Terapia de susținere cu rezolvarea hipotensiunii arteriale este elementul principal al tratamentului SST. Este necesară administrarea de fluide și de vasopresoare. Tampoanele și alte materiale trebuie imediat îndepărtate. Rolul antibioticelor este mai puțin clar. Unii cercetători recomandă asocierea clindamicinei cu o penicilină semisintetică sau cu vancomicină (dacă tulpina este rezistentă la meticilină). Clindamicina este susținută deoarece, ca inhibitor al sintezei proteice, reduce sinteza toxinei *in vitro*; și linezolidul pare să fie eficient ca inhibitor al sintezei toxinei. Se pare că o penicilină semisintetică sau o glicopeptidă elimină orice focar potențial de infecție și poate fi folosită în tratamentul purtătorilor persistenți, pentru a reduce riscul de recurență a infecției. Unele rapoarte au documentat utilizarea cu succes a imunoglobulinelor IV în tratarea SST. Rolul glucocorticoizilor în tratamentul acestei boli nu a fost stabilit.

TRATAMENTUL ALTOR BOLI PRODUSE DE TOXINE Tratamentul toxiinfecției alimentare produse de stafilococi este în totalitate suportiv. Pentru SSSS, terapia antistafilococică țintește situl primar al infecției.

CAPITOLUL 39

INFECȚIILE STREPTOCOCICE

Michael R. Wessels

O mare varietate de streptococi fac parte din flora normală care colonizează tracturile respirator, gastrointestinal și genito-urinar uman. Mai multe specii reprezintă cauze importante ale unor patologii umane. Streptococii de grup A (SGA, de exemplu *S. pyogenes*) sunt responsabili de faringita streptococică, una dintre cele mai frecvente afecțiuni bacteriene ale copiilor de vârstă școlară, cât și de sindromul postinfecțios reprezentat de reumatismul articular acut (RAA) și de glomerulonefrita poststreptococică (GNPS). Streptococul de grup B (SGB, *S. agalactiae)* este cauza principală de sepsis și meningită la nou-născuți și o cauză majoră de endometrioză și febră la gravidă. Streptococii viridans sunt cea mai frecventă cauză de endocardită bacteriană. Enterococii, deși asemănători streptococilor din punct de vedere morfologic, sunt acum considerați un gen separat pe baza studiilor de omologie ADN. Speciile denumite anterior *S. faecalis* și *S. faecium* au fost redenumite *Enterococcus faecalis* și *E. faecium*. Enterococii sunt discutați în cap. 40.

Streptococii sunt bacterii gram-pozitive, sferice sau ovoide, care formează în mod caracteristic lanțuri într-un mediu de creștere lichid. Majoritatea streptococilor cauzatori de infecții la om sunt facultativ-anaerobi, deși unii sunt strict anaerobi. Streptococii sunt microorganisme relativ pretențioase, necesitând medii de cultură îmbogățite pentru a crește în laborator. Clinicienii și microbiologii clinicieni identifică streptococii după diferite sisteme de clasificare, incluzând modelul de hemoliză produs, grupa Lancefield sau numele speciei. Mulți streptococi asociați cu infecții umane produc o zonă de hemoliză completă (β-hemoliză) în jurul coloniei bacteriene dacă sunt crescuți pe mediu geloză-sânge. Streptococii β-hemolitici pot fi clasificați după sistemul Lancefield, prin reacția unor anticorpi specifici cu carbohidrați din peretele bacterian care sunt recunoscuți drept antigene. În afară de câteva excepții rare, microorganismele aparținând grupelor Lancefield A, B, C și G sunt toate β-hemolitice și fiecare dintre ele determină infecții specifice la om. Alți streptococi produc o hemoliză parțială (α), ducând la apariția unei zone verzui pe mediu agar-sânge. Acești streptococi pot fi mai departe identificați prin testare biochimică și se împart în *S. pneumoniae* (cap. 37), cauză importantă de pneumonie, meningită și alte infecții, și alte specii diferite care sunt incluse de obicei în

TABEL 39-1
CLASIFICAREA STREPTOCOCILOR

GRUP LANCEFIELD	SPECIE REPREZENTATIVĂ	HEMOLIZĂ	INFECȚII TIPICE
A	*S. pyogenes*	β	Faringită, impetigo, celulită, scarlatină
B	*S. agalactiae*	β	Sepsis neonatal și meningită, infecții puerperale, infecții de tract urinar, infecția ulcerului diabetic, endocardită
C, G	*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*	β	Celulită, bacteriemie, endocardită
D	Enterococi[a]: *E. faecalis*, *E. faecium*	De obicei non-hemolitici	Infecții de tract urinar, bacteriemie nosocomială, endocardită
	Non-enterococi: *S. Bovis*	De obicei non-hemolitici	Bacteriemie, endocardită
Variabili sau care nu aparțin unei grupe	Streptococii viridans: *S sanguis*, *S. mitis*	α	Endocardită, abcese dentare, abcese cerebrale
	Intermedius sau grupul *milleri*: *S. intermedius*, *S. anginosus*, *S.constellatus*	Variabilă	Abcese cerebrale, abcese viscerale
	Streptococii anaerobi[b]: *Peptostreptococus magnus*	De obicei non-hemolitici	Sinuzită, pneumonie, empiem, abcese cerebrale sau hepatice

[a] Vezi cap. 40.
[b] Vezi cap. 69.

grupul *streptococilor viridans*, care reprezintă parte din flora normală a cavității bucale și sunt agenți importanți ai endocarditei bacteriene subacute. În sfârșit, unii streptococi sunt nehemolitici și sunt denumiți γ-hemolitici. Printre organismele clasificate serologic în grupa de streptococi D, enterococii sunt clasificați ca un gen distinct (cap. 40). Clasificarea principalelor grupe streptococice cauzatoare de infecții umane este rezumată în **tabelul 39-1**.

STREPTOCOCII DE GRUP A

Grupul Lancefield A conține o singură specie, *S. pyogenes*. Precum sugerează și numele acestuia, microorganismul determină mai multe tipuri de infecții supurative. De asemenea, SGA poate declanșa sindromul postinfecțios al RAA (care apare doar după infecția cu *S. pyogenes*, cap. 41) și GNPS.



La nivel mondial, infecțiile cu SGA și sechelele lor postinfecțioase (RAA și boala cardiacă reumatismală) cauzează aproximativ 500.000 de decese anual. Deși datele sunt incomplete, se consideră că incidența tuturor formelor de infecție cu SGA și cea a bolii cardiace reumatismale este de 10 ori mai mare în țările slab dezvoltate în comparație cu țările dezvoltate **(fig. 39-1)**.

PATOGENEZA

SGA produce mai multe componente membranare de suprafață și produși extracelulari care sunt importanți atât în patogenia infecției, cât și în răspunsul imun uman. Peretele celulei bacteriene conține un antigen carbohidrat care poate fi eliberat prin tratarea cu acid. Reacția unor asemenea extracte acide cu ser specific împotriva streptococilor de grup A reprezintă mecanismul identificării speciei *S. pyogenes*. Proteina majoră de suprafață a SGA este proteina M, care apare în peste 100 de tipuri distincte antigenic și pe aceasta se bazează serotiparea speciilor cu anticorpi specifici. Moleculele de proteină M sunt structuri fibrilare ancorate în peretele celular, care se extind ca niște proiecții filiforme dinspre peretele celular spre exterior. Secvența de aminoacizi a regiunii distale sau amino-terminale a proteinei M este variabilă, de aceasta depinzând variația antigenică a diferitelor tipuri de proteine M, în timp ce regiunea proximală este relativ constantă între tulpini. O tehnică nouă care încearcă să atribuie tipul de proteină M diferitelor tipuri de SGA utilizează reacția de polimerizare în lanț pentru a amplifica regiunea variabilă a genei *emm*, care codifică proteina M. Analiza acestei secvențe ADN a genei amplificate se poate compara cu înregistrările din bazele de date pentru gena *emm* (dezvoltate de CDC). Această metodă elimină nevoia de a fenotipa seruri, care sunt disponibile doar în câteva laboratoare de referință. Prezența proteinei M într-o probă de SGA se corelează cu capacitatea acestuia de a rezista distrugerii prin fagocitoză în sângele uman proaspăt. Acest fenomen pare să se datoreze cel puțin parțial legării fibrinogenului plasmatic la proteinele M de pe suprafața streptococilor, ceea ce interferează cu activarea complementului și opsonizarea peretelui bacterian. Această rezistență la fagocitoză poate fi depășită prin utilizarea unor anticorpi specifici împotriva proteinelor M; astfel, indivizii cu anticorpi împotriva unui tip anume de proteină M, produși consecutiv unei infecții streptococice anterioare, vor fi protejați de infecția cu acel tip de streptococ, dar nu împotriva altor infecții streptococice, deoarece alte bacterii posedă proteine M diferite.

De asemenea, SGA produce, în grade diferite, o capsulă polizaharidică compusă din acid hialuronic. Producerea unor cantități mari de polizaharide de către anumite specii conferă coloniilor un aspect mucoid caracteristic. Capsula are un rol important în protejarea față de ingestia și distrugerea de către fagocite. Spre deosebire de proteina M,



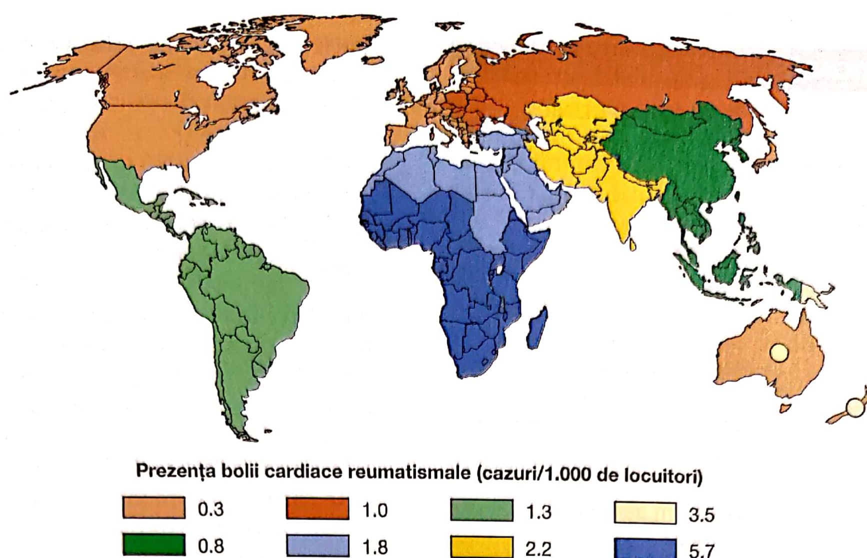


FIGURA 39-1
Prevalența bolii cardiace reumatismale la copiii între 5 și 14 ani. Cercurile din Australia și Noua Zeelandă reprezintă populațiile indigene (și, de asemenea, și insulele din Pacific care aparțin de Noua Zeelandă). *(După JR Carapetis et al: Lancet infect Dis 5:685, 2005, cu permisiune)*

acidul hialuronic este slab imunogen și anticorpii îndreptați împotriva acestuia nu s-au dovedit importanți în protejarea imunitară. Explicația presupusă este structura aparent identică a acidului hialuronic streptococic și a acidului hialuronic conținut în țesutul conjunctiv. Capsula polizaharidică poate să joace un rol și în colonizarea faringelui de către SGA prin legarea la CD44, o proteină exprimată în celulele epiteliale faringiene umane care leagă acidul hialuronic.

SGA produce un număr mare de produși extracelulari care pot fi importanți în toxicitatea locală și sistemică și în răspândirea infecției de la țesut la țesut. Acești produși includ streptolizinele S și O, toxine care deteriorează membranele celulare și sunt responsabile de hemoliza produsă de aceste microorganisme; streptokinaze; DNAze; SpyCEP – o serin protează care scindează și inactivează citokina chemo-atractantă interleukina 8, inhibând astfel recrutarea neutrofilelor la locul infecției – și diferite exotoxine pirogene. Cunoscute anterior ca toxine eritrogene, exotoxinele pirogene produc rash-ul caracteristic scarlatinei. Încă din anii 1980, tulpinile de SGA producătoare de exotoxine pirogene au fost cele care au produs infecții invazive neobișnuit de severe, incluzând fasceita necrozantă și sindromul de șoc toxic streptococic (SSTS). Diverse substanțe extracelulare stimulează răspunsuri specifice prin anticorpi, utili pentru serodiagnosticul infecțiilor streptococice recente. Teste care evaluează prezența acestor anticorpi sunt utilizate în primul rând pentru detectarea unor infecții streptococice anterioare în cazul suspiciunii de RAA sau GNPS.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Faringita

Deși poate fi întâlnită la pacienții de toate vârstele, faringita cu SGA este una dintre cele mai frecvente infecții ale copilăriei, reprezentând 20-40% dintre toate cazurile de faringită exsudativă la copii; este rară printre cei sub vârsta de 3 ani. Copiii mai mici pot avea manifestări de infecție streptococică precum febră, stare de rău și limfoadenopatii, fără faringită exsudativă. Infecția este dobândită prin contact cu un alt individ infectat cu SGA. Principalul mecanism de răspândire sunt picăturile Flügge, deși au fost descrise și alte căi de contaminare, precum epidemiile alimentare. Perioada de incubație este de 1-4 zile. Simptomele includ dureri în gât, febră și frisoane, stare generală de rău și uneori dureri abdominale și vărsături, mai ales la copii. Atât semnele, cât și simptomele pot varia de la un ușor disconfort faringian cu semne minime la examenul clinic, până la febră ridicată, odinofagie severă cu eritem intens și edem al mucoasei faringiene și prezența unui exsudat purulent la nivelul peretelui faringian posterior și al pilierilor amigdalieni. Faringita exsudativă este frecvent însoțită de adenopatii dureroase în regiunea cervicală anterioară.

Diagnosticul diferențial al faringitei streptococice include multe alte etiologii bacteriene sau virale **(tabelul 39-2)**. Infecția streptococică este puțin probabilă atunci când există semne și simptome sugestive pentru o infecție virală, precum conjunctivita, coriza, tusea, răgușeala sau leziunile ulcerative discrete ale mucoasei bucale sau faringiene. Din cauza prezentării clinice extrem de variabile a faringitei streptococice și a numărului mare de patogeni care pot produce același tablou clinic, diagnosticul faringitei streptococice doar pe criterii clinice nu este posibil. Standardul de aur în diagnostic rămâne cultura din exsudatul faringian. Cultura unei probe corect prelevate (prin fricțiunea puternică a tamponului de exsudat faringian de ambii pilieri amigdalieni) și corect prelucrate este cel mai sensibil și mai specific test diagnostic. Poate fi utilizat un kit de diagnostic rapid care funcționează pe bază de latex aglutinare sau de ELISA. Deși datele în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea acestora sunt variabile, aceste kituri au în general o specificitate de peste 95%. Prin urmare, un test pozitiv poate pune

TABELUL 39-2

ETIOLOGII INFECȚIOASE ALE FARINGITEI ACUTE

MICROORGANISM	SINDROAME CLINICE ASOCIATE
Virusuri	
Rinovirus	Răceală
Coronavirus	Răceală
Adenovirus	Febră faringo-conjunctivală
Virusul gripal	Gripă
Virusul paragripal	Răceală, crup
Virusul coxsackie	Herpangina, boala mână-picior-gură
Virusul herpes simplex	Gingivostomatită (infecție primară)
Virusul Epstein-Barr	Mononucleoza infecțioasă
Citomegalovirus	Sindrom asemănător mononucleozei
HIV	Sindromul infecției acute (primare)
Bacterii	
Streptococi de grup A	Faringită, scarlatină
Streptococi de grup C sau G	Faringită
Anaerobi micști	Angina Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringită, rash scarlatiniform
Neisseria gonorrhoeae	Faringită
Treponema pallidum	Sifilis secundar
Francisella tularensis	Tularemia faringiană
Corynebacterium diphtheriae	Difterie
Yersinia enterocolitica	Faringită, enterocolită
Yersinia pestis	Pestă (ciumă)
Chlamydia	
Chlamydia pneumoniae	Bronșită, pneumonie
Chlamydia psittaci	Psitacoză
Micoplasme	
Mycoplasma pneumoniae	Bronșită, pneumonie

diagnosticul de infecție și în absența unei culturi bacteriene. Însă sensibilitatea acestor teste este mai scăzută, variind între 55 și 90%, un rezultat negativ trebuind să fie confirmat printr-o cultură bacteriană.

TRATAMENT Faringita cu SGA

În cazurile de faringită streptococică necomplicate simptomele dispar în general după 3-5 zile. Evoluția poate fi puțin scurtată prin tratament, care se administrează în principal cu scopul de a preveni complicațiile supurative și RAA. Profilaxia RAA depinde de eradicarea bacteriei la nivel faringian, nu doar de dispariția simptomelor, și necesită un tratament de 10 zile cu penicilină (**tabelul 39-3**). O cefalosporină de generația întâi precum cefalexinul sau cefadroxilul poate înlocui penicilina în caz de alergie, dacă aceasta nu este de tipul unei reacții imediate de hipersensibilitate (anafilaxie sau urticarie) sau de tipul manifestărilor cu potențial letal (rash sever sau febră). Eritromicina și azitromicina reprezintă alternative de tratament în aceste cazuri. Azitromicina este mai scumpă, dar oferă avantajele unei toleranțe gastrointestinale mai bune și o durată a tratamentului de cinci zile cu doze de 12 mg/kg (până la maximum 500 mg) într-o singură administrare pe zi.


Rezistența la eritromicină și la alte macrolide este comună în țări precum Spania, Italia, Finlanda, Japonia și Coreea. Rezistența ar putea fi în creștere și în alte zone, din cauza administrării sporite a acestei clase de antibiotice. În zonele unde ratele de rezistență depășesc 5-10%, macrolidele ar trebui să fie evitate în absența testării prin antibiogramă. Repetarea culturilor după tratament pentru a confirma eradicarea nu mai este recomandată de rutină, dar poate fi necesară în anumite cazuri, precum în cel al pacienților care provin din familii cu infecții streptococice frecvente sau în cazurile cu risc crescut de RAA (de exemplu, în situația raportărilor de frecvență crescută a RAA într-o anumită comunitate).

TABELUL 39-3

TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU STREPTOCOCI DE GRUP A

INFECȚIE	TRATAMENT[a]
Faringită	Benzatin penicilina G, 1,2 mU, IM; *sau* penicilină V, 250 mg PO x 3/zi; *sau* 500 mg PO x 2/zi x 10 zile (La copiii <27 kg: benzatin penicilină G, 600.000 de unități IM; *sau* penicilină V, 250 mg PO x 2/zi sau x 3/zi, 10 zile
Impetigo	La fel ca în cazul faringitei
Erizipel/celulită	Sever: penicilină G, 1-2 mU IV la 4 ore Ușor – moderat: procain penicilină, 1,2 mU IM x 2/zi
Fasceită necrozantă/miozită	Debridare chirurgicală *plus* penicilină G, 2-4 mU IV la 4 ore *plus* clindamicină[b] IV, 600-900 mg la 8 ore
Pneumonie/empiem	Penicilină G, 2-4 mU IV la 4 ore *plus* drenajul empiemului
Sindromul de șoc septic streptococic	Penicilină G, 2-4 mU IV la 4 ore *plus* clindamicină[b], 600-900 mg la 8 ore *plus* imunoglobulină IV[b], 2 g/kg în doză unică

[a] Alergia la penicilină: o cefalosporină de generația întâi, precum cefalexin sau cefadroxil, poate înlocui penicilina în caz de alergie, dacă aceasta nu este de tipul unei reacții imediate de hipersensibilitate (anafilaxie sau urticarie) sau de tipul manifestărilor cu potențial letal (rash sever sau febră). Eritromicina (10 mg/kg PO x 4/zi, maximum 250 mg/doză) și azitromicina (tratament pentru 5 zile cu 12 mg/kg o dată/zi, maximum 500 mg/zi) reprezintă alternative de tratament în aceste cazuri. Vancomicina reprezintă o alternativă pentru tratamentul parenteral.
[b] Eficacitate nedovedită, dar recomandată de experți. Vezi textul pentru mai multe discuții.

Complicații

Complicațiile supurative ale faringitei streptococice au devenit rare datorită antibioterapiei aplicate pe scară largă tuturor cazurilor simptomatice. Aceste complicații apar consecutiv răspândirii infecției de la nivelul mucoasei faringiene prin extensie directă către țesuturi mai profunde sau pe cale hematogenă sau limfatică, putând genera limfadenită cervicală, peritonsilară sau retrofaringiană, abcese, sinuzită, otită medie, meningită, bacteriemie, endocardită sau pneumonie. Posibilitatea unor complicații locale precum abcesul periamigdalian sau parafaringian ar trebui luată în considerare la pacientul cu simptome neobișnuit de severe sau de prelungite ori în caz de durere localizată care se asociază cu febră ridicată și aspect toxic. Complicațiile nesupurative sunt reprezentate de RAA (cap. 41) și de GNPS, ambele având la bază procese imune determinate de infecția streptococică. Tratamentul cu penicilină al faringitei streptococice scade probabilitatea de apariție a RAA, dar nu și pe cea a GNPS.

Eșecul tratamentului bacteriologic și starea de purtător asimptomatic

Culturile de supraveghere au demonstrat că până la 20% din indivizii dintr-o populație dată pot fi colonizați cu SGA la nivel faringian, în absența oricărui simptom. Nu există modalități standardizate de tratament pentru aceste cazuri. Se preferă administrarea unei singure cure de 10 zile de penicilină în cazul portajului faringian simptomatic de SGA, iar în cazul persistenței pozitivității culturilor, tratamentul va fi repetat doar în caz de reapariție a simptomelor. Studiile au arătat că atât riscul de dezvoltare a RAA, cât și de transmitere a infecției sunt semnificativ scăzute la purtătorii asimptomatici, prin comparație cu indivizii simptomatici. Astfel, tentativele exagerate de eradicare a infecției asimptomatice nu sunt justificate în majoritatea situațiilor. O excepție ar fi situația în care purtătorul asimptomatic reprezintă o sursă potențială de infecție pentru cei din jur. Astfel de indivizi pot fi colonizați cu bacteria la nivel faringian, vaginal, anal sau pe tegumente și pot reprezenta sursa unor epidemii pe cale alimentară sau a unor infecții puerperale nosocomiale.

TRATAMENT **Colonizarea faringiană asimptomatică cu SGA**

Când un purtător transmite infecția altor persoane, sunt necesare tentative de eradicare a infecției asimptomatice. Din păcate, există informații limitate în legătură cu regimuri medicamentoase alternative în cazul în care tratamentul cu penicilină nu a reușit eradicarea infecției. Combinația de penicilină V (500 mg x 4/zi, 10 zile) și rifampicină (600 mg x 2/zi, minimum 4 zile) poate fi utilizată pentru eliminarea portajului faringian al SGA. Administrarea orală, pentru 10 zile, de vancomicină (250 mg x 4/zi) și rifampicină (600 mg x 2/zi) poate eradica colonizarea rectală.

Scarlatina

Scarlatina reprezintă o infecție streptococică (de obicei faringită) însoțită de un rash caracteristic (fig. 39-2). Rash-ul este cauzat de una dintre cele trei exotoxine pirogene streptococice, A, B și C, cunoscute anterior ca toxine eritrogene sau toxinele scarlatinei. În trecut se considera că scarlatina apare secundar infecției cu SGA producători de exotoxine, la indivizi cărora le lipsește apărarea imunitară specifică împotriva acestor substanțe pirogene. Susceptibilitatea de a dezvolta scarlatina era corelată cu testul Dick, în cadrul căruia se injecta intradermic o cantitate mică de toxină eritrogenă, producând eritem local doar în cazul indivizilor susceptibili, nu și în cazul celor cu imunitate dobândită împotriva infecției. Studii ulterioare au demonstrat că apariția rash-ului din scarlatină este determinată de o reacție de hipersensibilitate care necesită în mod obligatoriu expunerea anterioară la toxină. Din motive necunoscute, incidența scarlatinei a scăzut în ultimii ani, deși speciile de SGA producătoare de toxine pirogene continuă să fie prevalente în rândul populației. Simptomele scarlatinei sunt identice cu ale faringitei streptococice. Rash-ul specific apare în prima sau a doua zi de boală, la nivelul părții superioare a trunchiului, extinzându-se la nivelul extremităților, dar respectând palmele și plantele. Rash-ul este alcătuit din papule mărunte, dând aspectul caracteristic de „glaspapir". Se pot întâlni și paloare periorală, limba „zmeurie" (limba este acoperită de un exsudat albicios, cu papile mărite care se pot denunda pe parcursul evoluției bolii) și accentuarea rash-ului la nivelul pliurilor tegumentare (liniile Pastia). Rash-ul dispare după 6-9 zile și este urmat după câteva zile de descuamarea palmelor și a plantelor. Diagnosticul diferențial în scarlatină se face cu alte cauze de febră și rash generalizat, precum boala Kawasaki, sindromul de șoc toxic, reacțiile alergice sistemice (de exemplu, erupțiile postmedicamentoase).



FIGURA 39-2
Exantemul caracteristic scarlatinei. Eritem fin punctat, care a devenit confluent (scarlatiniform); pot apărea peteșii, care se dispun liniar la nivelul pliurilor cutanate (liniile Pastia). (*Din Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, cu permisiune.)*

SGA – și ocazional și alte specii de streptococi – provoacă mai multe tipuri de infecții ale pielii, ale țesuturilor subcutanate, ale mușchilor sau ale fasciilor. Deși există mai multe sindroame clinice bine definite, nu toate cazurile de infecții cutanate streptococice pot fi încadrate perfect într-un singur tablou clinic. Sindroamele clinice clasice au rolul de a prezice extensia tisulară a infecției la un anumit pacient, parcursul clinic probabil, cât și probabilitatea necesității unor intervenții chirurgicale sau a terapiei intensive.

Impetigo (pioderma)

Impetigo reprezintă o infecție superficială a pielii, cauzată în primul rând de SGA și ocazional de alți streptococi sau de *Staphylococcus aureus*. Impetigo se întâlnește cel mai frecvent la copiii mici, apărând cu precădere în anotimpul cald și mai degrabă în zonele semitropicale sau tropicale decât în cele cu climă rece. Infecția este mai răspândită printre copiii care trăiesc în condiții de igienă deficitară. Studiile prospective au indicat că infecția este precedată de colonizarea cu SGA a tegumentelor integre. Traume minore, precum zgârieturi sau înțepăturiuri cauzate de insecte, duc apoi la inocularea bacteriei. Impetigo este cel mai bine prevenit prin igienă adecvată. Părțile inițial afectate sunt de obicei fața (mai ales perioral sau în jurul nasului) sau membrele inferioare, deși leziunile pot apărea și la orice alt nivel. Leziunile individuale sunt inițial papule roșii, care se transformă rapid în vezicule și apoi în pustule care se sparg, formând cruste caracteristice „în fagure de miere“ **(fig. 39-3)**. Leziunile sunt de obicei nedureroase și pacienții nu par bolnavi. Febra nu face parte din tabloul clinic al impetigo și în cazul în care este prezentă, sugerează fie extensia infecției în profunzime, fie un alt diagnostic. Prezentarea clinică clasică a impetigo facilitează diagnosticul. Pe culturi obținute din leziunile impetiginoase cresc frecvent atât SGA, cât și *S. aureus*. În majoritatea cazurilor streptococii sunt primii izolați și stafilococii apar ulterior, aspectul fiind de floră colonizantă secundară. În trecut penicilina era aproape mereu eficientă împotriva acestor infecții. Creșterea rezistenței la tratament ar putea indica faptul că *S. aureus* a devenit agentul patogen primar al impetigo la acești pacienți. *Impetigo bulos*, provocat de *S. aureus*, se deosebește de infecțiile streptococice tipice prin faptul că leziunile buloase sunt mai mari și se sparg, lasând în urmă cruste subțiri, spre deosebire de crustele groase de culoarea chihlimbarului care sunt caracteristice impetigoului streptococic. Diagnosticul diferențial al impetigo trebuie să ia în considerare leziunile herpetice, atât pe cele oro-labiale cauzate de herpes simplex, cât și pe cele din varicelă sau zona zoster. Leziunile herpetice pot fi deosebite în general prin aspectul lor ca vezicule mai discrete, grupate, și printr-un test pozitiv Tzanck. În cazuri dificile, culturile din lichidul vezicular ar trebui să producă SGA în impetigo și virusul responsabil în infecțiile cu herpesvirus.



FIGURA 39-3
Impetigo este o infecție superficială streptococică sau cu *Staphylococcus aureus*, caracterizată prin cruste de culoarea chihlimbarului și eroziuni eritematoase supurative. Ocazional pot fi observate și leziuni buloase. *(Prin amabilitatea dr. Mary Spraker, cu permisiune.)*

TRATAMENT — Impetigo streptococic

Tratamentul este același cu cel pentru faringita streptococică. Luând în considerare că *S. aureus* a început să devină cauza principală a impetigo, regimurile antibiotice empirice ar trebui să acopere atât streptococii, cât și *S. aureus*. De exemplu, se poate administra fie dicloxacilină, fie cefalexin în doze de 250 mg de patru ori pe zi, 10 zile. Unguentele cu mupirocin aplicate topic sunt, de asemenea, eficiente. Se recomandă efectuarea unei culturi bacteriene pentru excluderea diagnosticului de MRSA, mai ales dacă tratamentul empiric este nesatisfăcător. RAA nu reprezintă o sechelă a infecțiilor cutanate cu streptococi, în timp ce GNPS poate apărea secundar atât infecțiilor faringiene, cât și celor cutanate. Nu se cunoaște motivul acestei diferențe. Una dintre ipotezele care încearcă să explice acest fenomen este că răspunsul imun necesar dezvoltării RAA apare doar secundar infecției mucoasei faringiene. De asemenea, tulpinile SGA producătoare de faringită sunt posesoare ale unor proteine M diferite de cele cauzatoare de infecții cutanate. Astfel, tulpinile care produc faringită ar putea avea potențial reumatogen, în timp ce tulpinile cauzatoare de infecții cutanate nu au acest efect.

Celulita

Inocularea bacteriilor în piele poate provoca celulită, definită ca o infecție a pielii și a țesutului celular subcutanat. Poarta de intrare poate fi o plagă traumatică sau chirurgicală, o înțepătură de insectă sau orice altă întrerupere a continuității pielii. Frecvent nu se poate decela niciun sit de intrare. *Erizipelul*, o formă de celulită streptococică, se caracterizează prin aspectul roșu aprins al pielii în zona afectată, cu formarea unui placard bine delimitat de pielea normală din jur **(fig 39-4)**. Leziunea este caldă la atingere, cu sensibilitate crescută la palpare și aspect lucios și edemațiat. Pielea are frecvent aspect de „coajă de portocală“, cauza fiind

considerată afectarea limfatică subiacentă. La 2-3 zile de la debut pot apărea pustule sau bule superficiale. Aceste leziuni apar rapid, pe parcursul câtorva ore, fiind însoțite de febră și frisoane. Erizipelul apare cu precădere în zona malară a feței (frecvent extinzându-se pe partea contralaterală a feței peste puntea nazală) și în zona membrelor inferioare. După un prim episod, este posibilă reapariția infecției cu aceeași localizare chiar și după mai mulți ani. Cazurile clasice de erizipel, cu manifestări tipice, sunt determinate aproape exclusiv de streptococi β-hemolitici, de obicei SGA sau, ocazional, de streptococi de grup C sau G. Frecvent aspectul celulitei streptococice nu este suficient de caracteristic pentru a permite un diagnostic specific pe fundamente clinice. Aria implicată poate să nu fie tipică pentru erizipel, leziunea poate să nu fie intens eritematoasă sau poate să nu fie atât de bine delimitată de țesuturile din jur, sau pacientul poate să aibă o stare generală puțin influențată. În astfel de cazuri se recomandă lărgirea spectrului antibioterapiei empirice pentru acoperirea altor patogeni, precum *S. aureus*, care poate produce o celulită cu aspect similar. Infecția stafilococică ar trebui suspectată în cazul în care celulita apare în jurul unui ulcer sau al unei plăgi.

Celulita streptococică apare mai frecvent în zonele anatomice în care a fost afectat drenajul limfatic normal, precum precum zonele afectate anterior de celulită, brațul ispilateral unei mastectomii pentru care s-a efectuat disecția ganglionilor axilari, membrul inferior afectat în trecut de o tromboză venoasă profundă, de limfedem cronic sau de la care s-a recoltat vena safenă pentru efectuarea de bypass aorto-coronarian. Microorganismul patogen poate pătrunde în organism la distanță de sediul leziunii cutanate. De exemplu, unii pacienți afectați de tinea pedis și de celulită recurentă a membrului inferior consecutiv îndepărtării venei safene nu mai prezintă recurențe celulitice după ce este eradicată infecția cu tinea pedis, care favoriza pătrunderea germenilor și dezvoltarea celulitei. Se presupune că fisurile de la nivelul pielii reprezintă o cale de intrare pentru streptococi, care produc apoi o infecție la un nivel mai proximal, de exemplu într-o regiune afectată anterior de celulită. Celulita streptococică poate fi cauzată și de infectarea unor plăgi chirurgicale recente. SGA este printre puținii agenți patogeni responsabili de infecția plăgii chirurgicale și a țesuturilor înconjurătoare în perioada imediat postoperatorie (primele 24 de ore). Aceste infecții pot fi asociate cu un exsudat cu consistență lichidă și se pot extinde rapid, sub formă de celulită afectând țesutul cutanat și subcutanat sau țesuturile profunde (detalii mai jos). Infecția streptococică a plăgii sau celulita localizată poate să se asocieze și cu *limfangită*, care poate fi observată sub forma unor linii roșiatice care se extind din zona leziunii spre proximal, aspect sugestiv pentru afectarea rețelei limfatice superficiale.



FIGURA 39-4
Erizipelul este o infecție streptococică a dermului superficial, alcătuit din plăci bine delimitate, eritematoase, edematoase și cu temperatură crescută.

TRATAMENT Celulita streptococică

Vezi tabelul 39-3 și cap. 125.

Infecțiile profunde ale țesuturilor moi

Fasceita necrozantă (cangrena streptococică hemolitică) afectează fascia superficială și/sau profundă a mușchilor unei extremități sau a trunchiului. Sursa infecției este fie pielea, patogenii responsabili fiind inoculați prin breșe tisulare traumatice (uneori minore), fie tubul digestiv, cu diseminarea patogenilor postchirurgie abdominală sau dintr-o sursă ocultă enterică, precum un abces diverticular sau apendicular. Sediul inoculării este frecvent ocult și la distanță de sediul fasceitei; de exemplu, bacterii inoculate printr-o leziune traumatică minoră la nivelul mâinii se pot asocia cu fasceită la nivelul umărului sau al toracelui. Cazurile asociate cu flora tractului digestiv sunt de obicei polimicrobiene, asociind bacterii anaerobe (precum *Bacteroides fragilis* sau streptococi anaerobi) și microorganisme facultative (de obicei, bacili gram-negativi). Cazurile nelegate de contaminarea cu floră digestivă sunt cauzate cel mai frecvent de SGA singuri sau în combinație cu alți patogeni (cel mai frecvent, *S. aureus*). Per total, SGA sunt implicați în aproximativ 60% din cazurile de fasceită necrozantă. Instalarea simptomelor este frecvent bruscă, cu durere severă în zona afectată, stare de rău general, febră, frisoane și aspect toxic. Examenul clinic poate să nu fie sugestiv, tegumentele din zona afectată putând fi doar discret eritematoase. De obicei durerea și sensibilitatea locală sunt severe. Spre deosebire de acest tablou, în celulita superficială primează semnele cutanate, durerea fiind ușoară sau cel mult moderată. Infecția progresează rapid (în câteva ore), simptomele agravându-se; la nivelul pielii apar un eritem întunecat sau pestriț și edem. Sensibilitatea locală crescută poate să evolueze spre anestezie pe măsură ce răspândirea infecției produce infarctizarea nervilor cutanați.

Deși miozita este cauzată mai frecvent de infecția cu *S. aureus*, SGA produc ocazional abcese în mușchii scheletici (miozită streptococică), cu afectare minimă a fasciei înconjurătoare sau a tegumentelor supraiacente. Prezentarea clinică este în mod normal subacută, însă s-au înregistrat cazuri de forme fulminante, asociate cu toxicitate sistemică severă, bacteriemie și o mortalitate crescută. Forma fulminantă are

la bază procese patologice similare celor întâlnite în fasceita necrozantă, cu deosebirea că procesul inflamator necrozant se extinde în mușchi în loc de a se limita la fascii.

TRATAMENT **Infecțiile profunde ale țesuturilor moi**

Odată ce s-a ridicat suspiciunea de fasceită necrozantă, explorarea chirurgicală precoce este indicată atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic. Chirurgia permite evaluarea necrozei și a inflamației extinse de-a lungul fasciilor, printre mușchi, aceștia fiind respectați de procesul distructiv. Intraoperator se descoperă în general că procesul este mai extins decât ar fi sugerat examenul clinic inițial și debridarea extinsă este frecvent necesară. Debridarea și drenajul sunt esențiale în tratamentul fasceitei necrozante, chirurgia salvând vieți, în timp ce tratamentul antibiotic este o terapie adjuvantă utilă. Tratamentul miozitei streptococice constă în drenaj chirurgical – de obicei deschis, întrucât permite evaluarea extinderii infecției și asigură debridarea adecvată a țesuturilor implicate – și tratament cu doze mari de penicilină (tabelul 39-3).

Pneumonia și empiemul

SGA reprezintă o cauză ocazională de pneumonie, cu precădere la pacienții netarați. Instalarea simptomelor poate fi bruscă sau treptată. Manifestările caracteristice sunt durerea toracică pleuritică, febra, frisonul și dispneea. Tusea este prezentă în mod obișnuit, dar nu este neapărat simptomul principal. Aproximativ 50% din pacienții cu pneumonie cu SGA prezintă pleurezie de însoțire. Spre deosebire de revărsatele pleurale sterile parapneumonice întâlnite în pneumonia pneumococică, pleurezia din pneumonia cu SGA este aproape mereu infectată. Empiemul este frecvent vizibil pe radiografia toracică la prezentarea inițială și poate crește rapid în volum. Este indicat ca aceste colecții pleurale să fie drenate rapid, întrucât frecvent devin închistate, ducând la o reacție fibrotică cronică, ce poate necesita toracotomie pentru îndepărtare.

Bacteriemia, sepsisul puerperal și sindromul de șoc toxic streptococic

O infecție locală este aproape mereu indentificabilă în cazul bacteriemiei cu SGA. Bacteriemia este rară în caz de faringită necomplicată, apare ocazional în cazurile de celulită sau pneumonie și relativ frecvent în caz de fasceită necrozantă. Dacă sursa inițială a infecției nu poate fi depistată, se ridică suspiciunea unei endocardite, a unui abces sau a osteomielitei. Secundar bacteriemiei cu SGA pot apărea diverse infecții focale, spre exemplu endocardită, meningită, artrită septică, osteomielită, peritonită sau abcese viscerale. SGA este ocazional cauza complicațiilor infecțioase ale nașterii, de obicei a endometritei și a bacteriemiei asociate. În era preantibiotică sepsisul puerperal era cauzat cel mai frecvent de SGA; în prezent sunt mai frecvent incriminați streptococii de grup B. S-au înregistrat câteva epidemii nosocomiale de infecții puerperale cu SGA ca agent etiologic, sursa de infecție fiind reprezentă de un purtător asimptomatic care asista nașterile. Situl portajului poate fi reprezentat de faringe, de piele, de anus sau de vagin.

De la finalul anilor 1980 au existat multe cazuri de pacienți cu infecții cu SGA care s-au complicat cu șoc și insuficiență multiplă sistemică de organe. Acest sindrom a fost denumit sindromul de șoc toxic (SST) streptococic, deoarece prezintă caracteristici comune cu SST stafilococic. În 1993 s-a stabilit o definiție clară a SST streptococic (tabelul 39-4). Caracteristicile sindromului sunt reprezentate de febră, hipotensiune, insuficiență renală și sindromul de detresă respiratorie. S-au descris diferite tipuri de rash, dar acestea apar rareori. Printre modificările testelor de laborator se numără deviația la stânga a formulei leucocitare (cu creșterea proporției granulocitelor imature), hipocalcemia, hipoalbuminemia și trombocitopenia (care este mai pronunțată mai ales în a doua sau a treia zi de infecție). Spre deosebire de pacienții afectați de SST stafilococic, majoritatea celor cu SST streptococic prezintă bacteriemie. Se asociază cel mai frecvent cu o infecție a țesuturilor moi (fasceită necrozantă, miozită sau celulită), deși se poate asocia și cu diverse infecții focale (precum pneumonia, peritonita, osteomielita și miometrita). SST streptococic implică o rată de mortalitate de ≥30%, majoritatea deceselor fiind cauzate de șoc și insuficiență respiratorie. Din cauza progresiei rapide și a potențialului letal crescut, recunoașterea precoce a acestui sindrom este esențială pentru supraviețuire. Pacienții trebuie să primească terapie suportivă maximală (resuscitare lichidiană, vasopresoare, ventilație mecanică) împreună cu terapie antibiotică și, în cazul fasceitei necrozante, împreună cu debridarea chirurgicală. Nu se cunoaște cauza pentru care doar unii pacienți dezvoltă acest sindrom. Studii inițiale ale tulpinilor streptococice izolate de la acești pacienți indicau o asociere puternică cu producerea de toxină pirogenă A. În studii ulterioare această asociere nu a mai

TABELUL 39-4

PROPUNERI PENTRU DEFINIREA CAZURILOR DE SINDROM DE ȘOC TOXIC STREPTOCOCIC[a]

I. Izolarea unui grup de streptococi de grup A (*Streptococcus pyogenes)*
  A. Dintr-o locație sterilă în mod normal
  B. Dintr-o locație nesterilă în mod normal
II. Semne clinice de severitate
  A. Hipotensiune *și*
  B. ≥2 dintre următoarele semne:
    1. Insuficiență renală
    2. Coagulopatie
    3. Disfuncție hepatică
    4. Sindromul de detresă respiratorie acută a adultului
    5. Rash macular eritematos generalizat (± descuamație)
    6. Necroză a țesuturilor moi, de exemplu, fasceită necrozantă sau miozită; *sau* cangrenă

[a] Afecțiunile care îndeplinesc criteriile IA, IIA și IIB sunt considerate un caz sigur de boala. Cele care îndeplinesc criteriile IB, IIA și IIB sunt considerate caz *probabil* de boală dacă nu se poate identifica o altă etiologie pentru simptomele manifestate.
Sursă: modificat după Working Group on Severe Streptococcal Infections: *JAMA* 269:390, 1993.

fost la fel de puternică. Exotoxina pirogenă A și diverse alte exotoxine streptococice joacă rolul de superantigene pentru a declanșa eliberarea de citokine din limfocitele T. Febra, șocul și insuficiența multiorganică din cadrul SST ar putea fi o consecință sistemică a citokinelor eliberate consecutiv stimulării prin superantigene.

TRATAMENT Sindromul de șoc toxic streptococic

Luând în considerare posibila implicare a toxinelor pirogene sau a altor toxine streptococice în SST streptococic, unii experți recomandă tratamentul cu clindamicină (tabelul 39-3). Aceștia consideră că datorită acțiunii directe asupra sintezei proteice a clindamicinei, aceasta determină stoparea mai rapidă a sintezei toxinelor decât tratamentul cu penicilină (un agent care acționează prin disrupția integrității peretelui bacterian). Această opinie este susținută de studii experimentale ale miozitei streptococice, în cadrul cărora șoarecii cărora li s-a administrat clindamicină au avut o rată crescută de supraviețuire comparativ cu cei cărora li s-a administrat penicilină. Nu sunt disponibile date comparative ale celor două regimuri terapeutice în rândul populațiilor clinice. Totuși, analize retrospective sugerează rezultate mai bune în cazul tratamentului cu clindamicină. Deși rezistența SGA la clindamicină este rară (<2% la tulpinile izolate în SUA), aceasta poate totuși apărea. Astfel, dacă se administrează clindamicină empiric unui pacient cu suspiciune de infecții ale părților moi în stare gravă, penicilina trebuie asociată până la obținerea rezultatului antibiogramei. Administrarea de imunoglobulină IV poate fi utilizată ca terapie adjuvantă în SST streptococic (tabelul 39-3). Preparatele imunoglobulinice conțin anticorpi care pot neutraliza toxinele streptococice și efectele acestora. Există raportări de cazuri în care terapia cu imunoglobulină IV a dus la un răspuns clinic favorabil, însă nu există studii clinice controlate, prospective și cu putere statistică adecvată care să demonstreze acest beneficiu.

PROFILAXIE

Nu există vaccin împotriva SGA. O formulă alcătuită din peptide recombinante care conțin 26 de epitopi ai proteinelor M a trecut prin studii clinice de testare pe voluntari de fază 1 și 2. Rezultatele inițiale au arătat că vaccinul este bine tolerat și că generează anticorpi specifici. Vaccinuri bazate pe o regiune conservată a proteinei M sau pe un amestec de regiuni conservate se află în stadiile inițiale ale testării.

Coabitanții pacienților afectați de infecții SGA invazive (de exemplu, bacteriemie, fasceită necrozantă sau SST streptococic) se află la un risc mai mare de infecție invazivă decât populația generală. Portajul faringian asimptomatic cu SGA a fost detectat la peste 25% din persoanele cu expunere zilnică de peste patru ore (în aceeași cameră) la un caz index. Totuși, profilaxia antibiotică nu este recomandată de rutină pentru contacții pacienților cu afectare invazivă întrucât această abordare, chiar dacă ar fi eficientă, ar necesita tratarea a sute de indivizi pentru a preveni un singur caz de infecție invazivă.

STREPTOCOCII DE GRUP C ȘI G

Grupurile C și G sunt streptococi β-hemolitici care generează ocazional infecții umane similare celor produse de SGA. Tulpinile care formează colonii mici pe mediu de cultură agar-sânge (<0,5 mm) de obicei fac parte din grupul *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*; vezi „Streptococii viridans" mai jos). Streptococii de grup C și G care formează colonii de mari dimensiuni și care sunt de origine umană sunt considerați în prezent o specie unică și denumiți *S. dysgalactiae*, subspecia *equisimilis*. Ei sunt cauză de faringită, celulită și infecții de țesuturi moi, penumonie, bacteriemie, endocardită și artrită septică. Sepsisul puerperal, meningita, abcesele epidurale, abcesele intraabdominale, infecțiile de tract urinar și sepsisul neonatal pot fi și ele întâlnite. Bacteriemia cu streptococi de grup C sau G afectează mai ales pacienți vârstnici sau sever tarați și, în absența unui focar evident de infecție, este probabil să sugereze o endocardită. Artrita septică, frecvent poliarticulară, poate complica endocardita sau să apară în absența acesteia. Anumite specii din grupul Lancefield C produc infecții la animale domestice, mai ales la cai și la vite. Unele infecții umane sunt contractate de la animale sau prin consumarea de lapte nepasteurizat. Aceste microorganisme zoonotice includ *S. equi*, subspecia *zooepidemicus*, și *S. equi*, subspecia *equi*.

TRATAMENT Infecțiile cu streptococi de grup C și G

Penicilina este antibioticul preferat pentru tratamentul infecțiilor cauzate de streptococi din grupele C și G. Tratamentul antibiotic este același ca pentru infecții similare cu SGA (tabelul 39-3). Pacienții cu bacteriemie sau artrită septică ar trebui să fie tratați cu penicilină IV (2-4 mU la fiecare 4 ore). Toți streptococii de grup C și G sunt sensibili la penicilină; aproape toți sunt inhibați *in vitro* de concentrații ≤0,03 µg/mL. Există cazuri de toleranță aparentă la antibiogramă: deși sunt inhibați de concentrații mici de penicilină, sunt distruși doar de concentrații semnificativ crescute. Semnificația clinică a acestor date de laborator nu este certă. Din cauza răspunsului clinic nefavorabil al unor pacienți la terapia cu penicilină, unii specialiști recomandă adăugarea gentamicinei (1 mg/kg la 8 ore pentru pacienții cu funcție renală normală) la regimul terapeutic în cazul tratamentului endocarditei sau al artritei septice cu streptococi de grup C sau G; totuși, această terapie combinată nu a demonstrat superioritate față de terapia unică cu penicilină. Pacienții cu artrită septică au frecvent nevoie de aspirare sau drenaj deschis și debridare pentru vindecarea infecției. Răspunsul la tratament poate fi lent, mai ales la pacienții tarați și la cei cu afectare poliarticulară. Infecția protezelor articulare necesită frecvent înlăturarea protezei, în plus față de tratamentul antibiotic.

STREPTOCOCII DE GRUP B

Streptococii de grup Lancefield B (SGB) au fost identificați inițial drept cauza mastitei la vaci. În prezent SGB reprezintă o cauză majoră de sepsis și de meningită

neonatală umană. SGB reprezintă, de asemenea, o cauză principală a febrei peripartum la femei și doar ocazional o cauză de infecție severă la adulți în afara sarcinii. După inițierea măsurilor de screening prenatal pentru această infecție în anii 1990, incidența infecției neonatale a scăzut de la 2-3 cazuri la 1.000 de nou-născuți vii la doar 0,6 cazuri. În aceeași perioadă însă infecția cu SGB a devenit mai frecventă la adulții afectați de boli cronice. În prezent adulții reprezintă o proporție mai mare dintre cazurile de infecție invazivă decât nou-născuții. SGB constau într-o singură specie de streptococi, și anume *S. agalactiae*, care se definește prin reacția cu anticorpi specifici împotriva antigenului carbohidrat asociat proteinei de perete. Un streptococ poate fi clasificat prezumtiv ca SGB pe baza unor teste biochimice, incluzând hidroliza hipuratului de sodiu (la care 99% sunt pozitivi), hidroliza esculinei din bilă (la care 99-100% sunt negativi), susceptibilitatea la bacitracină (la care 92% sunt rezistenți) și producerea factorului CAMP (la care 98-100% sunt pozitivi). Factorul CAMP este o fosfolipază produsă de SGB care generează hemoliză sinergică cu β lizina produsă de anumite tulpini de *S. aureus*. Prezența sa poate fi demonstrată prin întinderea pe o cultură pe care a crescut proba de SGB și pe o cultură pe care a crescut o tulpină stafilococică potrivită (metoda cross-streak, mediu agar-sânge). SGB care produc infecții umane sunt încapsulați, posedând unul dintre cele 10 polizaharide diferite din punct de vedere antigenic. Polizaharidele capsulare reprezintă un factor de virulență important. Anticorpii împotriva unui anumit tip de polizaharidă capsulară conferă protecție împotriva unui SGB de același tip capsular, dar nu împotriva altor tipuri.

INFECȚIA NEONATALĂ

Există două tipuri principale de infecții neonatale cu SGB, diferențiate pe baza vârstei de prezentare. *Infecțiile cu debut precoce* apar de obicei în prima săptămână de viață, cu o medie a vârstei de 20 de ore la momentul prezentării. Aproximativ 50% din aceștia prezintă semne ale infecției la naștere. Infecția este contractată în timpul sau la puțin timp înaintea nașterii, de la nivelul tractului genital matern colonizat de SGB. Studiile epidemiologice au arătat că între 5% și 40% dintre femei sunt colonizate fie vaginal, fie rectal cu SGB. Aproximativ 50% din copiii născuți pe cale vaginală de mame colonizate devin colonizați la rândul lor, însă doar 1-2% dezvoltă manifestări clinice de boală. Prematuritatea și factorii de risc materni (precum travaliul prelungit, complicații obstetricale sau febră maternă) joacă frecvent un rol. Tabloul clinic al infecției cu debut precoce cu SGB este același cu cel al sepsisului neonatal de alte cauze, prezentând insuficiență respiratorie, letargie sau hipotensiune. Aproape toți copiii prezintă bacteriemie, o treime până la o jumătate prezintă pneumonie și insuficiență respiratorie și o treime au meningită.

Infecțiile cu debut tardiv apar la nou-născuții sau la sugarii cu vârste cuprinse între o săptămână și trei luni, dar mai rar pot să apară și la vârste mai mari (vârsta medie la debut este între trei și patru săptămâni). Agentul infecțios poate fi contractat în timpul nașterii (la fel ca în cazul infecției cu debut precoce) sau mai târziu, prin contactul cu o persoană colonizată, precum mama sau alți îngrijitori. Cea mai comună formă de manifestare a infecției cu debut tardiv este meningita, iar cel mai frecvent etiologia este o tulpină capsulară de tipul III. Sugarul prezintă febră, letargie sau iritabilitate, refuzul suptului și convulsii. Alte tipuri de manifestări includ bacteriemia cu sursă necunoscută, osteomielita, artrita septică și celulita facială asociată cu adenopatii dureroase submandibulare sau preauriculare.

TRATAMENT **Infecțiile neonatale cu streptococ de grup B**

Penicilina este tratamentul de elecție pentru toate infecțiile cu SGB. Terapia empirică de spectru larg pentru sepsisul considerat de cauză bacteriană include gentamicina și ampicilina, administrate în general până la pozitivarea culturilor. Dacă rezultatul culturilor bacteriene indică SGB ca agent etiologic, mulți pediatri continuă administrarea de gentamicină, împreună cu ampicilină sau penicilină, pentru câteva zile, până la ameliorarea clinică a simptomelor. Nou-născuții cu bacteriemie sau infecții ale țesuturilor moi ar trebui să primească penicilină în doză de 200.000 U/kg/zi în mai multe doze. În cazul meningitei, nou-născuții cu vârsta sub șapte zile ar trebui să primească 250.000-450.000 U/kg/zi împărțite în trei doze/zi. Nou-născuții mai mari de șapte zile ar trebui să primească 450.000-500.000 U/kg/zi împărțite în patru doze pe zi. Cazurile cu meningită ar trebui să primească tratament minimum 14 zile, luând în considerare riscul crescut de recădere asociat cu perioadele mai scurte de tratament.

Profilaxie

Incidența infecției cu SGB este neobișnuit de mare în rândul copiilor născuți din mame cu anumiți factori de risc, precum naștere prematură, ruptură prematură a membranelor (cu peste 24 de ore înaintea nașterii), travaliu prelungit, febră sau corioamniotită. Întrucât sursa principală de infecție este reprezentată de vaginul mamei, au existat numeroase tentative de prevenire bazate pe eradicarea infecției la mamele purtătoare aflate la risc crescut, prin antibioterapie sau prin imunoprofilaxie. Administrarea profilactică de ampicilină sau de penicilină unor asemenea paciente în timpul nașterii reduce riscul infectării nou-născutului. Această abordare a fost îngreunată de dificultăți logistice asociate depistării femeilor colonizate în apropierea momentului travaliului; rezultatele culturilor vaginale recoltate precoce în cursul sarcinii reprezintă predictori slabi ai stării de purtător în momentul travaliului. CDC recomandă screeningul pentru colonizare anogenitală în săptămânile 35-37 de sarcină prin culturi din secreții prelevate din partea inferioară a vaginului și a regiunii ano-rectale. Chimioprofilaxia intrapartum este recomandată la femeile depistate ca pozitive pentru portajul SGB și la femeile care au născut anterior copii infectați cu SGB sau care au prezentat bacteriurie în cursul sarcinii, indiferent de starea de purtător depistat prin culturi la aceste femei. Femeile care nu au fost testate pentru portajul SGB, dar care prezintă factorii de risc asociați cu transmiterea SGB – travaliu prematur (<37 de săptămâni), ruptură precoce a membranelor (<18 ore), febră intrapartum sau testul de amplificare a acidului nucleic

pozitiv intrapartum – ar trebui să primească profilaxie cu antibiotice. Regimul de antibioterapie recomandat constă într-o doză de încărcare de 5 milioane de unităţi de penicilină G, urmată apoi de 2,5 milioane de unităţi la fiecare patru ore până la naştere. În cazul femeilor cu istoric de alergie la penicilină şi care nu sunt considerate a fi la risc crescut de anafilaxie, cefazolinul poate reprezenta o alternativă adecvată. Femeilor care prezintă istoric de hipersensibilitate imediată li se poate administra eritromicină sau clindamicină, însă doar dacă pentru germenul izolat s-a testat sensibilitatea prin antibiogramă. Dacă antibiograma nu este disponibilă sau aceasta indică rezistenţă, este indicată administrarea de vancomicină.

Tratarea tuturor femeilor gravide care sunt colonizate sau care prezintă factori de risc pentru transmiterea infecţiei la nou-născut va duce la expunerea la antibiotice a unei treimi dintre gravide şi nou-născuţi, cu riscurile asociate de reacţii alergice şi de selectare a unor tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. Aflat momentan doar în stadiile iniţiale de dezvoltare, un vaccin anti-SGB ar reprezenta o alternativă mai bună pentru prevenirea acestor tipuri de infecţii. Întrucât trecerea transplacentară a anticorpilor materni se face într-o proporţie suficientă pentru a asigura imunitatea nou-născutului, eforturile din prezent urmăresc dezvoltarea unui vaccin împotriva SGB care să poate fi administrat femeilor de vârstă fertilă înaintea sau în timpul sarcinii. Rezultatele din faza 1 a studiilor clinice ale vacinurilor bazate pe conjugate proteice polizaharidice ale capsulei SGB sugerează că un vaccin multivalent conjugat ar fi deopotrivă sigur şi înalt imunogen.

INFECŢIA LA ADULŢI

Majoritatea infecţiilor cu SGB la adulţii sănătoşi sunt legate de sarcină şi de naştere. Febra peripartum, cea mai frecventă manifestare, este uneori însoţită de semne şi simptome sugestive de endometrită sau corioamniotită (distensie abdominală şi sensibilitate uterină şi la nivel anexelor). Hemoculturile şi culturile din prelevatele vaginale sunt frecvent pozitive. Bacteriemia este de obicei tranzitorie, dar poate duce ocazional la meningită sau endocardită. Infecţiile la adulţi în afara peripartumului se întâlnesc mai ales la vârstnici sau la indivizii cu comorbidităţi, precum diabet zaharat sau cancer. Printre infecţiile cu frecvenţă crescută la aceşti indivizi se numără celulita şi infecţiile ţesuturilor moi (inclusiv ulcerele tegumentare ale diabeticului), infecţiile de tract urinar, pneumonia, endocardita şi artrita septică. Alte infecţii care pot apărea sunt meningita, osteomielita, abcesele intraabdominale sau pelviene. Recăderea sau recurenţa infecţiei invazive peste câteva săptămâni sau luni apare la aproximativ 4% din cazuri.

TRATAMENT **Infecţiile cu streptococi de grup B la adulţi**

SGB sunt mai puţin sensibili la penicilină decât SGA, necesitând doze mai mari. Adulţii cu infecţii localizate grave (pneumonie, pielonefrită, abces) ar trebui să primească doze de aproximativ 12 milioane de unităţi de penicilină G pe zi. Pacienţii cu meningită sau endocardită ar trebui să primească 18-24 de milioane de unităţi pe zi, împărţite în mai multe doze. Vancomicina este o alternativă acceptabilă la pacienţii alergici la penicilină.

STREPTOCOCII DE GRUP D NON-ENTEROCOCI

Streptococii de grup D (SGD) non-enterococi care generează infecţii umane aparţin mai multor specii şi erau anterior consideraţi ca făcând parte dintr-o singură specie, *S. bovis*. Microorganismele astfel clasificate au fost recent împărţite în patru specii: *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus*, *S. infantarius* şi *S. lutetiensis*. Endocardita cu *S. bovis* se asociază frecvent cu neoplasmele tractului digestiv (cel mai frecvent un carcinom colonic sau un polip), dar se poate asocia şi altor afecţiuni intestinale. La căutarea cu atenţie a semnelor unei afectări a tractului digestiv, acestea pot fi descoperite la >60% din pacienţii cu endocardită cu *S. bovis*. Spre deosebire de enterococi, SGD non-enterococi precum *S. bovis* sunt foarte sensibili la penicilină şi răspund la antibioterapia unică cu aceasta, penicilina fiind agentul de elecţie în această situaţie.

STREPTOCOCII VIRIDANS ŞI ALŢI STREPTOCOCI

STREPTOCOCII VIRIDANS

Streptococii viridans sunt un grup divers de streptococi α-hemolitici, care reprezintă o cauză importantă a endocarditei bacteriene (cap. 20). Diferite specii de strepococi viridans, precum *Streptococcus salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis* şi *S. mutans*, sunt parte a florei bucale normale, colonizând dinţii şi gingia. Unii dintre aceştia sunt responsabili pentru apariţia cariilor dentare.

Denumită anterior *Streptococcus morbillorum*, *Gemella morbillorum* a fost plasată în cadrul unui alt gen, împreună cu *G. haemolysans*, pe baza studiilor de omologie genetică. Această specie se aseamănă streptococilor viridans atât din punctul de vedere al habitatului în cadrul gazdei umane, cât şi al spectrului de infecţii pe care le generează.

Bacteriemia tranzitorie cauzată de masticaţie, periaj dentar, curăţarea dinţilor cu aţă dentară sau de orice altă sursă de traume minore, împreună cu capacitatea de aderare la suprafeţe biologice, sunt considerate răspunzătoare pentru predilecţia acestor microorganisme de a produce endocardită (fig. 20-1). Streptococii viridans pot fi izolaţi şi ca făcând parte dintr-o floră mixtă, întâlnită în sinuzite, abcese cerebrale sau hepatice.

Bacteriemia cu streptococi viridans apare relativ frecvent la pacienţii neutropenici, mai ales după transplantul de măduvă osoasă sau după chimioterapia în doze mari, administrată împotriva diferitelor tipuri de cancer. Unii dintre aceşti pacienţi dezvoltă un sindrom septic cu febră înaltă şi şoc. Factorii de risc pentru bacteriemia cu streptococi viridans sunt reprezentaţi de chimioterapia cu citozin arabinozidă în doze mari, tratament anterior cu trimetroprim-sulfametoxazol sau cu o fluorochinolonă, tratament cu antiacide sau antagonişti histaminici, mucozită sau neutropenie severă.

Grupul *S. milleri* (denumit și *S. intermedius* sau *S. anginosus*) include trei specii care generează infecții umane: *S. anginosus*, *S. intermedius* și *S. constellatus*. Aceste bacterii sunt frecvent considerate ca aparținând streptococilor viridans, dar sunt diferite de aceștia atât prin modelul de hemoliză (pot fi α, β sau non-hemolitici), cât și prin patologia pe care o provoacă. Acest grup produce în mod frecvent infecții supurative, mai ales abcese cerebrale și ale viscerelor abdominale, dar și infecții ale cavității bucale sau ale tractului respirator (precum abcesele periamigdaliene, pulmonare sau empiemul).

TRATAMENT **Infecțiile cu streptococi viridans**

Hemoculturile izolate de la pacienții neutropenici cu bacteriemie sunt frecvent rezistente la penicilină. Astfel, terapia empirică recomandată pentru acești pacienți este vancomicina, până la obținerea rezultatelor testelor de sensibilitate. Streptococii viridans izolați în alte contexte clinice sunt de obicei sensibili la penicilină.

SPECIILE *ABIOTROPHIA* ȘI *GRANULICATELLA* (STREPTOCOCI CU CARACTER NUTRIȚIONAL DIFERIT)

Unele specii izolate prin hemoculturi din sângele pacienților cu endocardită nu cresc atunci când sunt plasate pe medii de cultură solide. Acești *streptococi cu caracter nutrițional diferit* necesită suplimentarea mediului de cultură cu compuși thiol sau cu forme active ale vitaminei B_6 (piridoxal sau piridoxamină). Sunt grupați de obicei împreună cu streptococii viridans pe baza similarității dintre infecțiile produse de aceștia. Totuși, aceștia au fost împărțiți în două genuri separate pe baza secvenței ARN a fracțiunii ribozomale 16S: *Abiotrophia*, cu o singură specie (*A. defectivus*) și *Granulicatella*, cu trei specii (*G. adjacens*, *G, para-adjacens* și *G. elegans*) care produc infecții umane.

TRATAMENT **Infecțiile cu streptococi cu caracter nutrițional diferit**

Eșecul terapeutic sau recăderile în endocardita cu streptococi cu caracter nutrițional diferit sunt mai frecvente decât în cazul streptococilor viridans obișnuiți. Astfel, adăugarea gentamicinei (1 mg/kg/8 ore în cazul pacienților cu funcție renală normală) la tratamentul cu penicilină al endocarditei este recomandată tocmai din cauza posibilității acestor etiologii.

ALȚI STREPTOCOCI

S. suis este un patogen important la porcine și poate produce meningită la oameni, mai ales la indivizii cu expunere ocupațională la porci. Tulpinile de *S. suis* asociate cu infecții umane reacționează în principal cu serul de tipare Lancefield de grup R și uneori și cu cel de grup D. Pot fi α- sau β-hemolitici și sunt sensibili la penicilină. *S. iniae*, un patogen care infectează pești, poate da infecții la oameni și se regăsește mai ales la cei expuși la pești vii sau sacrificați recent. Celulita mâinii este cea mai frecventă formă de infecție la om, deși au fost raportate și cazuri de bacteriemie și endocardită. *Streptococii anaerobi*, denumiți *peptostreptococi*, fac parte din flora normală din cavitatea bucală, intestine și vagin. Infecțiile produse de aceștia sunt discutate în cap. 69.



CAPITOLUL 40

INFECȚIILE ENTEROCOCICE

Cesar A. Arias ■ Barbara E. Murray

Enterococii sunt cunoscuți ca potențiali patogeni umani de peste un secol, dar doar în ultimii ani aceste microorganisme au devenit cauze importante ale infecțiilor nosocomiale. Abilitatea enterococilor de a supraviețui și/sau de a se disemina în mediul spitalicesc și de a dobândi rezistență la antibiotice face ca tratamentul unor infecții enterococice la pacienții aflați în stare critică să fie dificil. Enterococii au fost menționați pentru prima oară în literatura franceză în anii 1899; „enterocoque"-ul a fost identificat inițial în tractul digestiv uman și se considera că are potențialul de a produce infecții severe. Prima descrierea a unui caz de boală enterococică datează din același an. O tulpină izolată de la un pacient care a murit din cauza endocarditei a fost denumită inițial *Micrococcus zymogenes*, iar mai apoi *Streptococcus faecalis* subspecia *zymogenes*, în prezent acest microorganism fiind clasificat ca *Enterococcus faecalis*. Capacitatea acestei bacterii de a provoca afectare severă atât la iepuri, cât și la șoareci demonstrează caracterul său potențial letal în circumstanțele adecvate.

ETIOLOGIE

Enterococii sunt organisme gram-pozitive. În specimenele prelevate clinic, aceștia pot fi observați fie singuri, fie sub formă de diplococi sau de lanțuri scurte **(fig. 40-1)**, deși unele tulpini pot să formeze și lanțuri lungi. Enterococii au fost inițial clasificați drept streptococi datorită multiplelor caracteristici morfologice și fenotipice pe care le au în comun, precum o reacție în mare parte negativă la catalază. Doar studiile de hibridizare a ADN-ului și secvențierea componentei ribozomale 16S au putut demonstra fără echivoc că enterococii ar trebui grupați într-un gen distinct de streptococi. Spre deosebire de majoritatea streptococilor, enterococii hidrolizează esculina în prezența sărurilor biliare în concentrație de 40% și cresc la concentrații înalte de sare (6,5%) și la temperaturi înalte (46^{0}C). Enterococii sunt frecvent clasificați ca fiind nehemolitici datorită incapacității acestora de a liza hematiile ovine sau bovine utilizate de obicei în mediile de sânge-agar; totuși, unele tulpini de *E. faecalis* pot liza hematiile umane, ale cailor sau ale iepurilor. Majoritatea speciilor de enterococi relevante clinic hidrolizează pirolidoniyl-β-naftilamida (PYR); această caracteristică este utilă în diferențierea enterococilor de microorganismele din grupul *Streptococcus bovis (S. gallolyticus* subsp. *Gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* și *S. infantarius* subsp. *coli)* și de cele din specia *Leuconostoc*. Deși au fost izolate cel puțin 18 specii de enterococi producătoare de infecții clinice, cele mai multe dintre acestea sunt produse de două specii: *E. faecalis* și *E. faecium*. Speciile izolate mai rar sunt *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae* și *E. avium*.

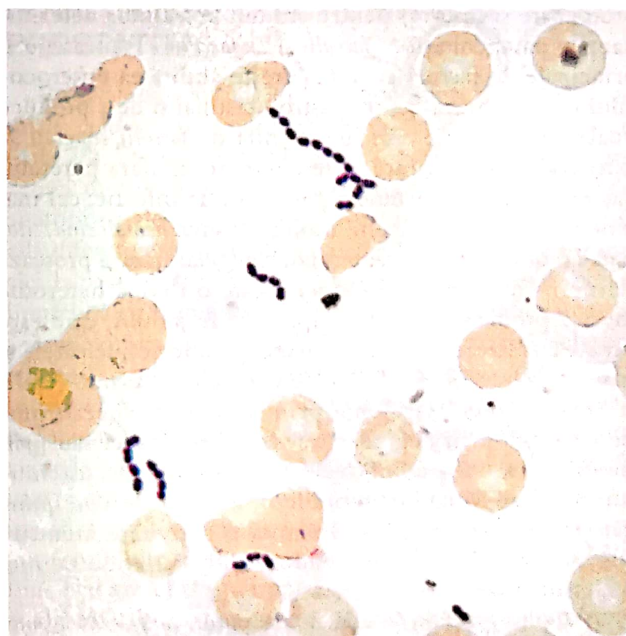


FIGURA 40-1
Frotiu Gram al unei hemoculturi de la un pacient cu bacteriemie enterococică. Se observă celule bacteriene ovale, gram-pozitive, dispuse ca diplococi sau lanțuri scurte. (*Mulțumită lui Audrey Wanger, PhD.*)

PATOGENEZĂ

Enterococii sunt constituenți ai florei bacteriene normale a colonului la adulți, deși aceștia alcătuiesc <1% din microflora care se poate cultiva de la acest nivel. În cazul tractului gastrointestinal sănătos, enterococii sunt simbionți tipici, care coexistă cu alte bacterii; utilitatea anumitor tulpini enterococice ca probiotice în tratamentul diareei sugerează că acestea joacă un rol în menținerea echilibrului homeostatic în tractul digestiv uman. Enterococii prezintă rezistență intrinsecă la diverse antibiotice utilizate în mod frecvent; astfel, administrarea de antibiotice este una dintre principalele cauze ale perturbării echilibrului florei saprofite și ale creșterii colonizării enterococice gastrointestinale. Administrarea de antibiotice cu excreție biliară și cu spectru larg de activitate (de exemplu, anumite cefalosporine care țintesc anaerobii și bacteriile gram-negative) se asociază cu prezența unui număr mai mare de enterococi în materiile fecale. Această colonizare crescută pare să fie cauzată nu doar de ocuparea de către enterococi a unor „nișe biologice" produse prin eradicarea altor bacterii, ci și (cel puțin la șoareci) de suprimarea – consecutiv reducerii bacteriilor gram-negative de către antibiotice – unor semnale imunologice importante (de exemplu, lectina RegIIIγ) care contribuiau la menținerea unui titru scăzut de enterococi la acest nivel. Mai multe studii au demonstrat că nivelurile mai înalte de colonizare gastrointestinală sunt esențiale în patogeneza infecțiilor enterococice. Totuși, mecanismele prin care enterococii colonizează intestinul și dobândesc acces la limfatice și/sau la fluxul sanguin rămân incomplet înțelese.

Au fost dezvoltate diferite modele animale (vertebrate, protozoare și insecte) pentru studiul posibililor determinanți ai patogenității *E. faecalis* și *E. faecium*. Trei categorii principale de factori ar putea crește abilitatea enterococilor de a coloniza tractul gastrointestinal și de a produce boală. Primul grup este reprezentat de *factorii secretați de enterococi*, care sunt molecule eliberate în afara peretelui bacterian care contribuie în procesul de infecție; cel mai bine studiate dintre aceste molecule sunt *hemolizina/citolizina* și două proteaze enterococice (gelatinaza și proteaza serinei). Citolizina enterococică este o toxină heterodimerică produsă de unele tulpini de *E. faecalis*, care este capabilă să lizeze hematiile umane, polimorfonuclearele și macrofagele. Se consideră că proteazele *E. faecalis* (GelE și SprE) conferă virulență prin mai multe mecanisme, de exemplu prin degradarea țesuturilor gazdei sau prin modificarea unor componente importante ale sistemului imunitar. Mutanții cărora le lipsesc genele corespunzătoare acestor proteine prezintă o activitate atenuată în context de peritonită, endocardită sau endoftalmită experimentală.

Al doilea grup de factori ai virulenței, *componentele enterococice de suprafață* (de exemplu, adezinele), permite atașarea bacteriilor la matricea extracelulară a gazdei. Au fost caracterizate mai multe dintre moleculele de suprafață ale enterococilor și se cunoaște că acestea joacă un rol în patogeneza infecției. Printre adezinele caracterizate se numără substanța de agregare a *E. faecalis*, care mediază atașarea între enterococi, facilitând astfel conjugarea de plasmide. Există mai multe dovezi care arată că substanța de agregare și citolizina enterococică acționează sinergic pentru a crește potențialul de virulență al tulpinilor de *E. faecalis* în modelele de endocardită experimentală. Proteina de suprafață a *E. faecalis* (adezina la colagen a *E. faecalis* sau Ace) și omoloaga acesteia la nivelul lui *E. faecium* (Acm) sunt componente ale suprafeței microbiene care recunosc mai multe molecule de adeziune din matricea extracelulară (MSCRAMM) implicate în atașarea bacteriilor la proteinele gazdei, precum colagenul, fibronectina și fibrinogenul; atât Ace, cât și Acm sunt importante în patogeneza endocarditei experimentale. Pilii bacteriilor gram-pozitive s-au dovedit a fi mediatori importanți ai atașării la și ai invaziei țesuturilor gazdei, fiind considerați ținte potențiale pentru imunoterapie. Atât *E. faecalis*, cât și *E. faecium* prezintă pili pe suprafață. Mutanții de *E. faecalis* cărora le lipsesc pilii au efecte atenuate atât în modelele experimentale de endocardită, cât și în cele de infecții de tract urinar. Alte proteine de suprafață care sunt similare din punct de vedere structural cu MSCRAMM și par să aibă un rol în atașarea enterococilor la gazdă și în virulența acestora sunt proteina de suprafață enterococică a lui *E. faecalis* (Esp) și omoloaga acesteia în cadrul lui *E. faecium* (Esp_{fm}), cea de-a doua adezină la colagen a lui *E. faecalis* (Scm), proteinele de suprafață ale lui *E. faecium* (Fms), SgrA (care leagă componente ale membranei bazale) și EcbA (care leagă colagenul de tipul V). Alte componente de suprafață care par să se asocieze cu patogenicitatea sunt polizaharidele, care par să interfereze cu fagocitarea bacteriilor de către celulele imune ale gazdei. Unele tulpini de *E. faecalis* par să dețină cel puțin trei tipuri capsulare diferite; unele dintre acestea joacă un rol în virulența bacteriilor și reprezintă ținte potențiale ale imunoterapiei.

Cel de-al treilea grup de factori ai virulenței nu a fost bine caracterizat: proteina de stres a *E. faecalis*, Gls 24, care a fost asociată cu rezistența enterococilor la sărurile biliare și pare să fie importantă în patogeneza endocarditei, și plasmidele lui *E. faecium* care conțin *hylEfm*, care sunt transferabile între tulpini și cresc colonizarea cu *E. faecium*. Într-un model experimental de peritonită la șoarece, achiziția acestor plasmide a crescut letalitatea tulpinilor comensuale de *E. faecium*.



Secvențierea genomului bacterian a permis o mai bună înțelegere a diversității bacteriene, a evoluției, a patogenezei și a mecanismelor de rezistență la antibiotice. Sunt disponibile secvențele genomice a peste 80 de tulpini enterococice, unele dintre acestea fiind complete. Analiza secvențelor a demonstrat că diversitatea genetică a enterococilor se datorează în primul rând achiziției fragmentelor mobile de ADN (de exemplu, plasmide, transpozomi sau fagi) și evenimentelor de recombinare a genomului „principal". Analiza *E. faecium* a relevat că această specie prezintă un genom maleabil (*genomul accesoriu*), la nivelul căruia se încorporează elemente exogene (inclusiv ADN de la fagi) în proporții semnificative. Aceste informații genomice ne-au oferit noi indicii legate de evoluția enterococilor de la un microorganism comensual la un important patogen nosocomial.

EPIDEMIOLOGIE

Conform National Healthcare Safety Network al Centers for Disease Control and Prevention, enterococii ocupă locul secund (după stafilococi) ca bacterii responsabile de infecții nosocomiale în SUA. *E. faecalis* rămâne cea mai frecventă cauză a infecțiilor nosocomiale, iar numărul de cazuri provocate de acesta a crescut continuu în ultimii 10-15 ani. În prezent *E. faecium* provoacă infecții nosocomiale aproape la fel de frecvent ca *E. faecalis*. Acest fapt este important deoarece *E. faecium* este de departe cea mai rezistentă și cea mai dificil de tratat specie enterococică; >80% din tulpinile de *E. faecium* izolate în spitalele din SUA sunt rezistente la vancomicină și >90% sunt rezistente la ampicilină (care era în trecut cel mai eficient mai eficient antibiotic împotriva enterococilor). Rezistența la vancomicină și la ampicilină în cazul lui *E. faecalis* este mult mai rară (circa 7%, respectiv 4%).

Dinamica transmiterii și a diseminării enterococice în mediul spitalicesc a fost intens studiată, accentul fiind pus pe enterococii rezistenți la vancomicină (VRE). Aceste studii au arătat că infecția enterococică este precedată în mod obligatoriu de colonizarea gastrointestinală cu enterococi și că o proporție semnificativă dintre pacienții colonizați cu VRE rămân colonizați pentru perioade prelungite (uneori peste un an) și probabilitatea ca aceștia să dezvolte boli enterococice (precum bacteriemia) este mai mare decât la pacienții colonizați cu specii susceptibile la antibiotic. Cei mai importanți factori asociați colonizării cu VRE și persistenței gastrointestinale a acestora sunt spitalizările prelungite, antibioterapia de lungă durată, spitalizarea în instituții de îngrijire pe termen lung, secțiile chirurgicale și/sau secțiile de terapie intensivă, pacienții care au primit un transplant, insuficiența renală (probabil mai ales la pacienții hemodializați) și/sau diabetul, scorurile APACHE înalte și apropierea fizică de pacienții infectați sau colonizați cu VRE sau de camera acestora. Odată ce un pacient devine colonizat cu VRE, diseminarea acestuia în mediul spitalicesc depinde de o serie de factori-cheie. VRE poate supraviețui temperaturilor înalte și anumitor dezinfectante și a fost depistat pe diverse obiecte din spitale precum gratiile de la pat, echipamentul medical, clanțele ușilor, mănuși, telefoane și tastaturile calculatoarelor. Astfel, angajații spitalelor joacă un rol esențial în trasmiterea enterococică între pacienți, fiind esențiale măsurile de control al infecției pentru întreruperea transmiterii. Două metaanalize au arătat că infecțiile cu VRE cresc mortalitatea independent de starea clinică a pacienților și în plus față de cazurile de pacienți infectați cu o tulpină enterococică susceptibilă la glicopeptide.



Epidemiologia bolii enterococice și apariția tulpinilor VRE diferă în alte părți ale lumii comparativ cu SUA. În Europa, sușele de VRE au apărut la mijlocul anilor 1980 în principal de la animale și de la pacienți sănătoși anterior și nu în context nosocomial. Prezența VRE era asociată cu utilizarea glicopeptidei avoparcin în scopul de a promova creșterea animalelor; această asociere a condus la decizia Uniunii Europene de a interzice utilizarea acestui compus în creșterea animalelor în 1996. Totuși, după o scădere inițială a frecvenței izolării VRE de la animale și oameni, prevalența infecțiilor nosocomiale cu VRE este într-o creștere ușoară în unele țări europene, existând diferențe regionale importante. De exemplu, cele mai înalte rate de tulpini *E. faecium* VRE se întâlnesc în Grecia, Marea Britanie și Portugalia (10-30%), în timp ce ratele din țările scandinave și din Olanda sunt <1%. Aceste diferențe regionale sunt atribuite în primul rând implementării unor politici agresive de control al infecțiilor în țări precum Olanda; aceste politici au menținut ratele infecțiilor nosocomiale cu stafilococi rezistenți la meticilină (MRSA) și cu VRE la valori foarte joase. În ciuda diferențelor regionale, ratele de VRE sunt în continuare mult mai mici în cele mai multe țări europene decât în Statele Unite. Motivele acestor diferențe nu sunt clar înțelese, deși la un moment dat se considera că diferența se datorează utilizării mai frecvente a antibioticelor în Statele Unite. Ratele de rezistență enterococică la vancomicină în unele țări din America Latină sunt, de asemenea, mai scăzute (aproximativ 4%) decât cele din SUA. În Asia ratele rezistenței la vancomicină printre enterococi par să fie similare celor din spitalele din SUA. Analizele genetice ale tulpinilor de *E. faecium* rezistente la vancomicină în regiuni diferite ale lumii sugerează că emergența și diseminarea nosocomială a acestora sunt determinate de succesul anumitor linii clonale (de exemplu, clusterele clonale 17 sau CC17), care au prezentat inițial rezistență la ampicilină și mai apoi au obținut gene care le-au conferit rezistență la vancomicină.

SINDROAME CLINICE

INFECȚIILE DE TRACT URINAR ȘI PROSTATITA

Enterococii sunt agenți bine-cunoscuți ai ITU nosocomiale, cele mai frecvente infecții produse de aceste bacterii (cap. 28). De obicei ITU enterococice sunt asociate prezenței unui cateter urinar, instrumentării sau anomaliilor anatomice ale tractului genito-urinar; este frecvent dificilă diferențierea între infecția adevărată și colonizare (mai ales la pacienții cu catetere cronice). Prezența leucocituriei împreună cu manifestările sistemice (de exemplu, febră) sau a semnelor și a simptomelor locale de infecție fără altă cauză aparentă, împreună cu o urocultură pozitivă (>10^5 CFU) sugerează acest diagnostic. ITU enterococice apar frecvent la pacienții grav bolnavi, iar afecțiunile concomitente prezente la aceștia pot să facă diagnosticul mai dificil. În multe cazuri, înlăturarea cateterului împreună cu antibioterapia specifică pot fi suficiente pentru eradicarea infecției. În circumstanțe rare, ITU enterococice se pot complica cu pielonefrită sau abces perirenal, acestea la rândul lor putând facilita bacteriemia cu enterococi. De asemenea, enterococii sunt o cauză bine-cunoscută a prostatitei cronice, mai ales în caz de manipulare endoscopică sau chirurgicală a tractului genito-urinar. Aceste infecții sunt dificil de tratat din cauza penetranței slabe a agenților antienterococici în țesuturile infectate. Infecția prostatică cronică poate reprezenta o sursă pentru bacteriemia recurentă cu enterococi.

BACTERIEMIA ȘI ENDOCARDITA

Bacteriemia fără endocardită reprezintă una dintre cele mai frecvente modalități de prezentare ale bolii enterococice. Cateterele intravasculare și alte dispozitive sunt frecvent asociate acestor episoade de bacteriemie (cap. 14). Alte surse de bacteriemie enterococică pot fi tractul gastrointestinal sau hepatobiliar, focarele infecțioase pelviene sau abdominale și, mai puțin frecvent, infecțiile de plagă, ITU sau osteomielita. În SUA enterococii sunt pe locul doi (după stafilococii coagulazo-negativi) ca agenți etiologici ai bacteriemiei asociate cateterelor centrale. Pacienții cu bacteriemie enterococică prezintă frecvent multiple comorbidități, au fost îndelung spitalizați și/sau li s-au administrat multiple regimuri de antibioterapie. Mai multe studii au indicat că bacteriemia cu *E. faecium* (spre deosebire de orice altă specie de enterococ) se asociază cu un prognostic mai prost și cu creșterea mortalității; acest fapt poate fi determinat de prevalența crescută a rezistenței la vancomicină și la ampicilină în cazul *E. faecium*, cu reducerea consecutivă a opțiunilor terapeutice. În multe cazuri (mai ales atunci când sursa este reprezentată de tractul gastrointestinal), bacteriemia enterococică poate fi polimicrobiană, putându-se izola și bacterii gram-negative din aceeași hemocultură. În plus, s-au raportat mai multe cazuri în care bacteriemia cu enterococi s-a asociat cu sindromul hiperinfecției cu *Strongyloides stercoralis* la pacienți imunocompromiși. Enterococii sunt o cauză importantă de endocardită comunitară și nosocomială, în cazul din urmă fiind pe locul doi în urma stafilococilor (cap. 20). Sursa inițială probabilă a bacteriemiei care determină endocardită este tractul gastrointestinal sau cel genito-urinar, de exemplu la pacienții cu afecțiuni intestinale maligne sau inflamatoare sau la cei care au suferit proceduri în care aceste tracturi au fost manipulate. În general pacienții afectați sunt bărbații și vârstnicii, precum și cei cu alte afecțiuni debilitante sau cardiace. Par să fie afectate atât valvele native, cât și protezele valvulare; valvele mitrală și aortică sunt cel mai frecvent afectate. Endocardita comunitară (produsă de obicei de *E. faecalis*) poate să apară și la pacienții care aparent nu prezintă niciun factor de risc sau nicio modificare cardiacă. Endocardita la femeile de vârstă reproductivă este bine-cunoscută. Prezentarea tipică a endocarditei enterococice este subacută, cu febră, scădere ponderală, stare de rău și suflu cardiac; puțini dintre pacienți prezintă stigmatele cutanate tipice ale endocarditei (de exemplu, peteșii, noduli Osler sau pete Roth). Manifestările atipice sunt altralgiile și semnele și simptomele bolii metastatice (abces splenic, sughiț, durere abdominală în flancul stâng, lichid pleural și spondilodiscită). Complicațiile embolice variază și pot afecta creierul. Insuficiența cardiacă este o complicație frecventă a endocarditei enterococice, înlocuirea valvulară fiind esențială în vindecarea infecției, mai ales atunci când bacteriile sunt multidrog rezistente sau atunci când apar complicații majore ale bolii. Durata terapeutică recomandată este de 4-6 săptămâni, terapii mai îndelungate fiind necesare pentru tulpinile multidrog rezistente în absența înlocuirii valvulare sau în caz de afecțiune prelungită înainte de tratament.

MENINGITA

Meningita enterococică este o boală rară (reprezentând doar aproximativ 4% din cazurile de meningită), care este frecvent asociată intervențiilor neurochirurgicale sau prezenței șunturilor, a traumatismelor sistemului nervos central (SNC) sau a scurgerii de lichid cefalorahidian (LCR) (cap. 31). În unele situații – mai ales la pacienții cu comorbidități precum bolile cardiovasculare sau bolile cardiace congenitale, insuficiența renală cronică, malignitatea, terapia imunosupresivă sau infecția cu HIV/SIDA – poate să apară însămânțare hematogenă a meningelor în caz de endocardită sau bacteriemie. Febra și modificările statusului mintal sunt frecvente, în timp ce semnele meningeale apar mai rar. Analiza LCR arată infecție bacteriană, cu pleiocitoză PMN (medie, aproximativ 500/µL), hiperproteinorahie (de obicei, >100 mg/dL) și hipoproteinorahie (<28 mg/dL). Frotiul Gram este pozitiv în aproape jumătate dintre cazuri, cu o frecvență crescută de pozitivare a culturilor din LCR; cele mai frecvente specii izolate sunt *E. faecalis* și *E. faecium*. Complicațiile includ hidrocefalia, abcesele cerebrale și accidentul vascular cerebral (AVC); asocierea cu hiperinfecția cu *Strongyloides* a fost de asemenea descrisă.

INFECȚIILE INTRAABDOMINALE, PELVIENE ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI

Așa cum s-a menționat anterior, enterococii aparțin florei comensuale a tractului gastrointestinal și pot produce peritonită spontană la indivizii cirotici și la pacienții care sunt sub dializă peritoneală cronică (cap. 25). Aceste microorganisme apar frecvent (de obicei, împreună cu alte bacterii, precum speciile gram-negative enterice și anaerobi) în probele prelevate din colecțiile intraabdominale sau pelviene. Uneori se consideră că prezența enterococilor în cazul infecțiilor intraabdominale are relevanță clinică scăzută. Mai multe studii au arătat că enterococii joacă un rol minor în cadrul infecțiilor intraabdominale comunitare la pacienții sănătoși anterior, întrucât chirurgia și antibioterapia cu spectru larg care nu țintește enterococii sunt frecvent suficiente în managementul cu succes al acestor infecții. Totuși, în ultimii zeci de ani acestea au devenit cauze importante ale infecțiilor intraabdominale la pacienții spitalizați din cauza emergenței și a răspândirii tulpinilor de enterococi rezistenți la vancomicină și a creșterii ratelor de infecții nosocomiale produse de tulpini multidrog rezistente de *E. faecium*. De fapt, mai multe studii au depistat prevalența eșecului terapeutic din cauza infecțiilor enterococice, cu creșterea consecutivă a ratelor complicațiilor postoperatorii și ale decesului în cadrul infecțiilor intraabdominale. Astfel, terapia antienterococică se recomandă în caz de peritonită nosocomială la pacienții imunocompromiși sau la pacienții grav bolnavi și spitalizați pe termen lung, care au fost supuși la multiple proceduri, prezintă sepsis persistent cu origine abdominală și colecții abdominale sau care prezintă factori de risc pentru dezvoltarea endocarditei (de exemplu, proteze valvulare sau valve native afectate). Pe de altă parte, tratamentul antienterococic în caz de prim episod de infecție



intraabdominală comunitară la pacienţii sănătoşi anterior, care nu prezintă risc pentru endocardită, nu pare să fie eficient.

Enterococii sunt tulpini izolate frecvent de la nivelul infecţiilor ţesuturilor moi (cap. 22), mai ales în cazul infecţiilor plăgilor chirurgicale (cap. 14). De fapt, aceste microorganisme sunt pe locul trei ca agenţi ai infecţiilor nosocomiale de plagă chirurgicală, *E. faecalis* fiind specia cel mai frecvent izolată. Relevanţa clinică a enterococilor în cadrul acestor infecţii, precum în cazul infecţiilor intraabdominale, este incertă; diferenţierea între colonizare şi infecţie reală poate fi dificilă, deşi enterococii au fost uneori identificaţi în abcese pulmonare, hepatice sau ale pielii. Piciorul diabetic şi ulcerele de decubit sunt frecvent colonizate cu enterococi, putând servi ca poartă de intrare pentru osteomielită.

ALTE INFECŢII

Enterococii sunt cauze bine cunoscute ale infecţiilor neonatale precum sepsisul (cel mai frecvent cu debut tardiv), bacteriemia, meningita, pneumonia şi ITU. Au existat multiple epidemii de sepsis enterococic în secţiile de neonatologie. Factorii de risc pentru boala enterococică la nou-născuţi includ prematuritatea, greutatea mică la naştere, cateterele permanente şi chirurgia abdominală. Enterococii pot fi agenţi etiologici ai infecţiilor osoase sau articulare, precum în cazul osteomielitei vertebrale, de obicei la pacienţi cu comorbidităţi (de exemplu, diabetul sau endocardita); aceştia au fost izolaţi la nivelul infecţiilor osoase de la pacienţi cu artroplastii sau la care s-au reparat fracturi osoase prin plasarea de dispozitive medicale. Tratamentul infecţiilor enterococice ale corpilor străini este dificil din cauza producerii de biofilm de către aceste bacterii, care împiedică accesul agenţilor activi asupra enterococilor, de multe ori fiind necesară îndepărtarea corpilor străini pentru eradicarea infecţiei. Au fost raportate şi cazuri rare de pneumonie enterococică, abcese pulmonare şi empiem spontan.

TRATAMENT Infecţiile enterococice

PRINCIPII GENERALE Enterococii prezintă rezistenţă intrinsecă şi/sau toleranţă la multiple antibiotice (*toleranţa* fiind definită ca absenţa activităţii bactericide la concentraţii antibiotice de 16 ori mai mari decât CMI). Monoterapia cu β-lactamine (pentru care enterococii prezintă toleranţă) în caz de endocardită produce rezultate dezamăgitoare, cu rate scăzute de vindecare la finalul terapiei. Totuşi, adăugarea de aminoglicozide la agenţii care acţionează la nivelul peretelui bacterian (o β-lactamină sau o glicopeptidă) creşte rata de vindecare şi reuşeşte eradicarea bacteriană; în plus, această combinaţie acţionează în mod sinergic şi bactericid *in vitro*. Astfel, această combinaţie terapeutică reprezintă standardul terapeutic în cazul infecţiilor enterococice ale dispozitivelor intravasculare. Acest efect sinergic se explică cel puţin parţial prin creşterea penetrării aminoglicozidelor prin peretele bacterian, datorită modificărilor apărute la nivelul acestuia sub acţiunea β-lactaminelor sau a glicopeptidelor. Totuşi, obţinerea unei activităţi bactericide sinergice în cazul infecţiilor enterococice severe este din ce în ce mai dificilă din cauza dezvoltării rezistenţei la aproape toate antibioticele active anterior împotriva enterococilor.

Tratamentul infecţiilor cu *E. faecalis* diferă substanţial de cel al infecţiilor cu *E. faecium* (**tabelele 40-1 şi 40-2**), în principal datorită diferenţelor între profilurile de rezistenţă (vezi mai jos); de exemplu, rezistenţa la ampicilină şi vancomicină este rară în cazul *E. faecalis*, în timp ce aceste antibiotice sunt rareori utilizate împotriva tulpinilor actuale de *E. faecium*. Totuşi, înlocuirea valvulară în cazul endocarditei enterococice multidrog rezistente trebuie luată în considerare în continuare, având în vedere dificultatea tratamentului antibiotic în aceste circumstanţe. Infecţiile mai severe sunt cauzate frecvent de cateterele intravasculare; îndepărtarea acestora creşte probabilitatea eradicării enterococice printr-o terapie antibiotică adecvată, de durată scurtă.

ALEGEREA AGENTULUI ANTIBIOTIC Cele mai active antibiotice β-lactamice împotriva enterococilor sunt aminopenicilinele (ampicilina, amoxicilina) şi ureidopenicilinele (de exemplu, piperacilinele); următoarele sunt penicilina G şi imipenemul. În cazul infecţiilor cu *E. faecium*, se recomandă un tratament combinat cu ampicilină în doză mare (până la 30 g/zi) şi o aminoglicozidă (tabelul 40-2), chiar şi în cazul tulpinilor rezistente la ampicilină dacă CMI este <64 μg/mL, deoarece se poate obţine o concentraţie plasmatică a ampicilinei >100 μg/mL dacă se administrează doze mari. Singurele aminoglicozide recomandate pentru terapia cu efect sinergic în cazul infecţiilor enterococice severe sunt gentamicina şi streptomicina. Utilizarea amikacinei este descurajată, iar tobramicina nu ar trebui să fie utilizată împotriva *E. faecium*, monoterapia cu aminoglicozide nefiind eficientă. Vancomicina reprezintă o alternativă terapeutică la β-lactamine pentru tratamentul infecţiilor cu *E. faecalis*, însă este mai puţin eficientă împotriva infecţiilor cu *E. faecium* din cauza apariţiei frecvente a rezistenţei. Cefalosporinele (cu excepţia ceftobiprolului pentru *E. faecalis*) sunt inactive împotriva enterococilor.

Linezolidul şi quinupristina/dalfopristina (Q/D) sunt aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul unor infecţii cu VRE (tabelul 40-2). Linezolidul nu are efect bactericid, utilizarea acestuia în infecţiile endovasculare severe producând rezultate îndoielnice; astfel, se recomandă doar ca alternativă terapeutică la alte antibiotice. În plus, linezolidul poate să producă toxicitate semnificativă (trombocitopenie şi neuropatie periferică) atunci când se administrează

TABELUL 40-1

REGIMURI TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU INFECȚIILE PRODUSE DE *ENTEROCOCCUS FAECALIS*

SINDROM CLINIC	AMPICILINĂ SAU PENICILINĂ[a]	REZISTENȚĂ ÎNALTĂ LA AMINOGLICOZIDE[b]	SUGESTII DE OPȚIUNI TERAPEUTICE[c]
Infecții endovasculare (inclusiv endocardita)	Sensibil	Nu	Ampicilină (12 g/zi IV, divizat în doze, la 4 ore, sau în perfuzie continuă) *sau* penicilină (18-30 de milioane de unități/zi IV, divizat în doze, la 4 ore, sau în perfuzie continuă) ***plus*** o aminoglicozidă[d] Vancomicină (15-20 mg/kg/doză, la 8-12 ore, maximum 2 g/doză)[e] plus o aminoglicozidă[d]
	Sensibil	Da	Ampicilină (12 g/zi IV divizat în doze, la 4 ore) ***plus*** ceftriaxonă (2 g la 12 ore) *sau* cefotaxim Daptomicină[f] în doză înaltă ± alt agent activ[g] Vancomicină (15-20 mg/kg/doză la 8-12 ore, maximum 2 g/doză)[e] Ampicilină ***plus*** imipenem
Bacteriemie non-endovasculară[h]	Sensibil	Nu	Ampicilină (12 g/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) *sau* penicilină (18 mU/zi, IV, divizat în doze, la 4 ore)[i] Vancomicină (15-20 mg/kg/doză la 8-12 ore, maximum 2 g/doză)[e,i]
	Sensibil	Da	Ampicilină[j] (12 g/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) *sau* penicilină Vancomicină (15-20 mg/kg/doză la 8-12 ore, maximum 2 g/doză)[e] Daptomicină[f] în doză înaltă
Meningită	Sensibil	Nu	Ampicilină (20-24 g/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) *sau* penicilină (24 mU/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) ***plus*** o aminoglicozidă[k] Vancomicină (500-750 mg IV la 6 ore)[e] ***plus*** o o aminoglicozidă[k] Linezolid
	Sensibil	Da	Ampicilină (20-24 g/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) *sau* penicilină (24 mU/zi IV, divizat în doze, la 4 ore) ***plus*** ceftriaxonă (2 g la 12 ore) *sau* cefotaxim Vancomicină (500-750 mg IV la 6 ore)[e] Linezolid Daptomicină[f] în doză înaltă (***plus*** daptomicină intratecală) ± alt agent activ[g]
Infecții de tract urinar (necomplicate)	Neaplicabil	Neaplicabil	Ampicilină (500 mg IV sau PO, la 6 ore) Nitrofurantoină (100 mg PO, la 6 ore) Fosfomicină[l] (3 g în doză unică, PO)

[a] În situații rare se pot întâlni tulpini producătoare de β-lactamază. Întrucât aceste tulpini nu pot fi detectate prin determinările convenționale de CMI, sunt necesare teste adiționale (de exemplu, testul cu discul nitrocefin) în cazul probelor izolate de la cazurile cu endocardită. Se recomandă utilizarea de ampicilină/sulbactam (12-24 g/zi).

[b] Se determină de către laboratoarele de microbiologie clinică doar pentru gentamicină și streptomicină, în funcție de creșterea enterococilor pe mediu agar cu infuzie sânge-creier care conține gentamicină (500 μg/mL) și streptomicină (2.000 μg/mL). Rezistența la unul dintre compuși nu indică rezistență la celălalt, laboratoarele putând raporta rezistență de nivel înalt la fiecare dintre compuși individual. În acest tabel, prezența rezistenței de nivel înalt la aminoglicozide indică rezistența la activitatea sinergică a gentamicinei împreună cu streptomicina.

[c] Prima alegere a autorilor este subliniată în fiecare categorie.

[d] Gentamicină (1-1,5 mg/kg IV la 8 ore) sau streptomicină (15 mg/kg/zi IV sau IM, împărțit în două doze).

[e] Vancomicina se recomandă doar ca alternativă la β-lactamine, în caz de alergie, toxicitate sau lipsă de răspuns la desensibilizare. Se recomandă monitorizarea nivelului seric de vancomicină, deși nu există date disponibile în cazul enterococilor; unii experți recomandă regimuri antibiotice cu obținerea de concentrații serice minime de 15-20 μg/mL, deși dozele mari pot predispune la toxicitate renală. Se pot determina și concentrațiile din LCR. Au fost raportate tulpini de *E. faecalis* rezistente la vancomicină.

[f] Se iau în considerare doze de 8-12 mg/kg/zi (utilizare off-label).

[g] Agenții activi includ ampicilina, fluorochinolonele (care, în caz de susceptibilitate a tulpinii, pot fi preferate în caz de meningită) și tigeciclina.

[h] În anumite cazuri de bacteriemie asociată cateterelor, îndepărtarea acestora și terapia pe termen scurt (aproximativ 5-7 zile) pot fi suficiente. O singură hemocultură pozitivă care este probabil a fi asociată unui cateter, la un pacient care de altfel este într-o stare bună, poate să nu necesite terapie după îndepărtarea cateterului.

[i] Adăugarea de aminoglicozide poate fi necesară în caz de infecții severe.

[j] Adăugarea de ceftriaxonă (sau cefotaxim) poate fi considerată în infecțiile severe.

[k] Adăugarea terapiei intratecale sau intraventriculare cu gentamicină (2-10 mg/zi) sau vancomicină (10-20 mg/zi) în caz de tulpină susceptibilă este recomandată de unele autorități în cazurile severe, recalcitrante.

[l] Aprobat de FDA doar pentru infecțiile necomplicate de tract urinar produse de *E. faecalis* sensibil la vancomicină.

TABELUL 40-2

REGIMURI TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU INFECȚIILE PRODUSE DE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* REZISTENT LA VANCOMICINĂ

SINDROM CLINIC	CMI AMPICILINĂ (λg/mL)	REZISTENȚĂ ÎNALTĂ LA AMINOGLICOZIDE[a]	OPȚIUNI TERAPEUTICE[b]
Infecții endovasculare (inclusiv endocardită)	≤64	Nu	Ampicilină[c] în doză mare ***plus*** o aminoglicozidă[d]
	>64	Nu	Vezi regimurile pentru CMI >64 μg/mL Daptomicină[e] în doză mare ***plus*** o aminoglicozidă[d] ± alt antibiotic activ[f] Q/D[g] (22,5 mg/kg/zi, în doze divizate, la 8 ore) ± alt antibiotic activ[f] Linezolid[g] (600 mg IV la 12 ore) ± alt agent activ[f]
	≤64	Da	Ampicilină[c] în doză mare ***plus*** daptomicină[e] în doză mare Q/D[g] (22,5 mg/kg/zi în doze divizate, la 8 ore) ***plus*** ampicilină[c] în doză mare *sau* doxiciclină (100 mg IV la 12 ore) cu rifampicină (300 mg PO la 12 ore, dacă tulpina este sensibilă) Ampicilină[c] în doză mare ***plus*** imipenem/cilastatin (500 mg IV, la 6 ore)[h]
	>64	Da	Daptomicină[e] în doză mare ***plus*** alt antibiotic activ[f] Q/D[g] (22,5 mg/kg pe zi în doze divizate, la 8 ore) ***plus*** doxiciclină (100 mg IV, la 12 ore) și rifampicină (300 mg PO, la 12 ore, în caz de tulpină sensibilă) Linezolid[g] (600 mg IV la 12 ore) ± un alt agent activ[f]
Bacteriemie non-endovasculară[i]	≤64	Nu	Ampicilină[c] în doză mare ± o aminoglicozidă[d]
	>64	Nu	Q/D[g] ± alt antibiotic activ[f] Daptomicină[e] ± o aminoglicozidă[d] Linezolid[g] ± alt antibiotic activ[f]
	≤64	Da	Ampicilină[c] în doză mare ± Q/D[g] (22,5 mg/kg pe zi, în doze divizate, la 8 ore) Ampicilină[c] în doză mare ± daptomicină[e] Linezolid[g] (600 mg IV la 12 ore) ± alt antibiotic activ[f]
	>64	Da	Q/D[g] (22,5 mg/kg pe zi, în doze divizate, la 8 ore) ± alt antibiotic activ[f] Daptomicină[e] ***plus*** alt antibiotic activ[f] Linezolid[g] (600 mg IV la 12 ore) ± alt antibiotic activ[f]
Meningitis[j]	<16	Nu	Ampicilină în doză mare[c] ***plus*** gentamicină (5,1-7 mg/kg, doză unică zilnică) *sau* streptomicină (15 mg/kg, doză unică zilnică)
	≥16	Nu	Linezolid ± alt agent care pătrunde în LCR[k] Daptomicină în doză mare[e] (plus daptomicină intratecal[j]) ***plus*** gentamicină (5,1-7 mg/kg, în doză unică, zilnic) *sau* streptomicină (15 mg/kg, în doză unică)[j] ± alt antibiotic care pătrunde în LCR[k]
	<16	Da	Ampicilină[c] în doză mare ***plus*** daptomicină[e] în doză mare (plus daptomicină intratecal)[j] Linezolid ± alt antibiotic care pătrunde în LCR[k] Q/D[j] (22,5 mg/kg pe zi în doze divizate, la 8 ore) ***plus*** Q/D intratecal ***plus*** ampicilină în doză mare[c]
	≥16	Da	Linezolid ± alt agent care pătrunde în LCR[k] Daptomicină[e] în doză mare ± alt agent care pătrunde în LCR[k] Q/D[j] [22,5 mg/kg pe zi (plus daptomicină intratecal) în doze divizate, la 8 ore] ***plus*** Q/D intratecal ± alt agent care pătrunde în LCR[k]

(*continuare*)

TABELUL 40-2

REGIMURI TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU INFECȚIILE PRODUSE DE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* REZISTENT LA VANCOMICINĂ (*CONTINUARE*)

SINDROM CLINIC	CMI AMPICILINĂ (λg/mL)	REZISTENȚĂ ÎNALTĂ LA AMINOGLICOZIDE[a]	OPȚIUNI TERAPEUTICE[b]
Infecții ale tractului urinar	<512	Neaplicabil	Nitrofurantoină (100 g PO la 6 ore) Fosfomicină (3 g PO, o singură doză)[l] Ampicilină sau amoxicilină (2 g IV sau PO la 4-6 ore)[m]

[a] Prezența rezistenței de nivel înalt la aminoglicozide indică rezistența la activitatea sinergică a gentamicinei împreună cu streptomicina (singurele aminoglicozide recomandate pentru tratamentul infecțiilor enterococice). Rezistența la unul dintre compuși nu indică rezistență la celălalt.
[b] Prima alegere a autorilor este subliniată în fiecare categorie.
[c] Pot fi utilizate doze de până la 30 g/zi IV împărțite în mai multe doze și administrate la interval de patru ore; nu există date clinice despre siguranța utilizării acestor doze mari.
[d] Gentamicina (1-1,5 mg/kg IV la 8 ore) sau streptomicină (15 mg/kg/zi IV sau IM, împărțit în două doze).
[e] Se poate administra daptomicină în doze de 8-12 mg/kg o dată pe zi (off-label); se recomandă monitorizarea atentă a nivelului creatinkinazei din cauza riscului de rabdomioliză.
[f] Agenții potențial activi includ doxiciclina cu rifampicină sau tigeciclină (50 mg IV la 12 ore după o doză inițială de încărcare de 100 mg IV) sau fluorochinolone (dacă tulpinile izolate sunt susceptibile).
[g] Quinupristina/dalfopristina (Q/D) și linezolidul sunt recomandate de American Heart Association în tratamentul endocarditei produse de *E. faecium* rezistent la vancomicină și ampicilină.
[h] Dacă CMI ale imipenemului este <32 µg/mL.
[i] În anumite cazuri de bacteriemie asociată cateterelor, îndepărtarea acestora și terapia pe termen scurt (aproximativ 5-7 zile) pot fi suficiente. O singură hemocultură pozitivă care este probabil a fi asociată unui cateter, la un pacient care de altfel este într-o stare bună, poate să nu necesite terapie după îndepărtarea cateterului.
[j] A fost încercată administrarea de gentamicină intratecal (dacă nu se detectează rezistență de nivel înalt; 2-10 mg/zi) sau de Q/D (1-5 mg/zi) în cazurile de meningită postoperatorie refractară. Dacă se alege Q/D, se recomandă terapia sistemică și intratecală. Daptomicina administrată intratecal a fost utilizată în două cazuri de meningită.
[k] Fluorochinolonele (de exemplu, moxifloxacina) și rifampicina (dacă tulpina este susceptibilă la fiecare dintre acești agenți) ating niveluri terapeutice în LCR.
[l] Aprobat de FDA doar pentru infecțiile complicate de tract urinar produse de *E. faecalis* sensibil la vancomicină.
[m] Concentrațiile de amoxicilină în urină le depășesc cu mult pe cele din ser și pot să fie eficiente chiar și împotriva tulpinilor cu CMI ridicate. Pentru CMI de >64 µg/mL se recomandă doze de până la 12 g/zi.

mai mult de două săptămâni. Totuși, acest antibiotic poate să joace un rol în tratamentul meningitei enterococice și al altor infecții SNC, deși există date limitate care să sprijine această conduită. Q/D nu este activă împotriva celor mai multe tulpini de *E. faecalis* și eficiența sa împotriva *E. faecium in vivo* poate fi compromisă de rezistență (vezi mai jos). Principalele reacții adverse la Q/D sunt durerea, inflamația la situl injectării; artralgiile severe și mialgiile sunt frecvente, acestea putând duce la oprirea tratamentului. Astfel, acest antibiotic ar trebui utilizat cu precauție și probabil în combinație cu alți agenți (tabelul 40-2). Lipopeptidul daptomicină este un antibiotic bactericid cu activitate *in vitro* mare împotriva tuturor enterococilor. Deși daptomicina nu este aprobată de FDA pentru tratamentul infecțiilor cu VRE sau *E. faecium*, a fost utilizată singură (în doze mari) sau în combinație cu alte antibiotice cu succes aparent împotriva enterococilor multidrog rezistenți (tabelele 40-1 și 40-2). Principalele reacții secundare la daptomicină sunt creșterea creatinkinazei și pneumonita eozinofilică. Daptomicina nu este utilă în tratamentul infecțiilor pulmonare, întrucât surfactantul pulmonar inhibă activitatea sa antibacteriană. Deși tigeciclina (o glicilciclină) este activă *in vitro* împotriva enterococilor (indiferent de susceptibilitatea la vancomicină a tulpinii), utilizarea acesteia în monoterapie pentru infecțiile endovasculare sau pentru infecțiile enterococice severe nu este recomandată din cauza imposibilității obținerii unor niveluri serice suficient de înalte. Telavancina, o lipoglicopeptidă aprobată de FDA pentru tratamentul infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi, este activă împotriva enterococilor sensibili la vancomicină, dar mai puțin împotriva VRE. Oritavancina, un compus din aceeași clasă, aflat în ultimele faze ale studiilor clinice, este activă împotriva VRE și reprezintă un tratament viitor promițător în cazul infecțiilor cu VRE .

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE

Așa cum s-a menționat anterior, rezistența la ampicilină a *E. faecalis* apare rar, deși au fost raportate epidemii rare produse de tulpini secretoare de β-lactamaze în SUA și în Argentina. Totuși, rezistența la ampicilină este frecventă în cazul *E. faecium*. Mecanismul rezistenței la ampicilină în cazul *E. faecium* constă în proteina de legare a penicilinei, PBP5, care este ținta antibioticelor β-lactamice. PBP5 prezintă o afinitate mai scăzută la ampicilină decât alte PBP-uri și aceste bacterii pot să își sintetizeze peretele celular chiar și în prezența ampicilinei, chiar dacă alte

PBP-uri în afară de PBP5 sunt inhibate. Două mecanisme frecvente ale rezistenței de nivel înalt la ampicilină (CMI >64 μg/mL) sunt: (1) mutațiile genei care codifică PBP5, care scad și mai mult afinitatea proteinei la ampicilină și (2) hiperproducția de PBP5. Acești factori exclud utilizarea oricărui antibiotic β-lactamic în tratamentul infecțiilor cu *E. faecium*.

Vancomicina este un antibiotic glicopeptidic care inhibă sinteza peptidoglicanului la enterococii susceptibili și care se utilizează pe scară largă în practica medicală clinică atunci când nu este posibilă utilizarea penicilinelor din cauza rezistenței, a alergiei sau a reacțiilor adverse. Acest efect este mediat de legarea antibioticului la precursorii peptidoglicani (UDP-MurNAc-pentapeptide) în momentul în care aceștia trec din citoplasmă spre membrana celulară. Interacțiunea dintre vancomicină și peptidoglican este specifică, având loc la nivelul ultimelor două reziduuri de D-alanină ale precursorilor. Primele tulpini de VRE au apărut în 1986, iar de atunci rezistența la vancomicină a crescut considerabil la nivel global. Mecanismul rezistenței constă în înlocuirea ultimului reziduu de D-alanină cu D-lactat sau D-serină, ceea ce duce la rezistență de grad înalt, respectiv de grad scăzut. Tulpinile sunt eterogene, însă această substituție se soldează cu scăderea semnificativă a afinității vancomicinei pentru peptidoglican; substituirea cu D-lactat conduce la creșterea CMI necesare de până la o mie de ori. Microorganismele rezistente la vancomicină produc și enzime care distrug precursorii care prezintă D-alanină-D-alanină terminal, anulând astfel orice posibilitate ca vancomicina să se lege la peptidoglican.

Rezistența de grad înalt la aminoglicozide (dintre care doar gentamicina și streptomicina sunt testate în laborator) conduce la abolirea sinergismului dintre acești compuși și cei care acționează la nivelul peretelui. Acest fenotip este căutat de rutină în cazul probelor izolate de la pacienții cu infecții severe (tabelele 40-1 și 40-2). Laboratoarele raportează rezistența de nivel înalt în caz de CMI a gentamicinei și a streptomicinei >500 μg/mL, respectiv >2.000 μg/mL (prin metoda de diluție pe agar) sau ca „SYN-R" (rezistență la sinergism). Genele care codifică enzime modificatoare ale aminoglicozidelor reprezintă mecanismul obișnuit al rezistenței de grad înalt la acești compuși; aceste gene sunt diseminate pe scară largă în populația de enterococi, ceea ce reduce opțiunile terapeutice adecvate în cazul infecțiilor enterococice severe. Rezistența enterococilor la antibiotice mai noi, precum linezolidul (de obicei, din cauza mutațiilor la nivelul genelor 23S ARNr), Q/D, daptomicina și tigeciclina, restrânge și mai mult alternativele terapeutice.

CAPITOLUL 41
REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Jonathan R. Carapetis

Reumatismul articular acut (RAA) (sau febra reumatică) reprezintă o afectare multisistemică cauzată de o reacție autoimună produsă consecutiv infecției cu streptococul de grup A (cap. 39). Deși pot fi afectate multe regiuni din corp, aproape toate manifestările dispar complet în timp. Leziunea valvelor cardiace (boala cardiacă reumatismală, BCR) reprezintă o excepție de la această regulă, aceasta putând persista după dispariția celorlalte semne de boală.

CONSIDERAȚII GLOBALE



RAA și BCR sunt boli asociate sărăciei. Ele erau frecvente în toată lumea până la începutului sec. XX, când incidența acestora a început să scadă în țările industrializate. Acest declin s-a datorat în mare parte creșterii nivelului de trai – mai ales scăderii aglomerării locuințelor și îmbunătățirii condițiilor de igienă –,care a condus la reducerea transmiterii streptococilor de grup A. Introducerea antibioticelor și creșterea calității sistemului medical au avut un efect benefic suplimentar. Epidemiile recurente de RAA au început să apară în anii 1980 în statele din jurul Munților Stâncoși din SUA, unde persistă și în prezent rate ridicate ale acestei boli.

Din păcate, dispariția aproape completă a RAA și reducerea incidenței BCR înregistrate în țările industrializate în cursul sec. XX nu au avut loc și în țările în curs de dezvoltare, unde aceste boli sunt prezente în continuare în frecvențe similare. În aceste țări, BCR este cea mai frecventă

cauză a bolii cardiace la copii și reprezintă o cauză majoră de mortalitate și de morbiditate și la adulți. La nivel mondial s-a estimat că există 15-19 milioane de oameni afectați de BCR, dintre care aproximativ un sfert de milion decedează în fiecare an. Dintre cazurile de RAA și BCR, 95% apar în prezent în țările în curs de dezvoltare.

Deși RAA și BCR sunt relativ frecvente în țările în curs de dezvoltare, ele apar deosebit de frecvent mai ales în anumite regiuni. Aceste „regiuni fierbinți" sunt Africa sub-sahariană, zona Pacificului, Australia și subcontinentul indian (fig. 41-1). Din păcate, multe dintre țările în curs de dezvoltare nu au pus la punct programe de control al BCR, programe care sunt capabile să reducă povara bolii cardiace reumatismale într-un mod rentabil. Creșterea informării în legătură cu BCR și mobilizarea de resurse pentru controlul acesteia în țările în curs de dezvoltare sunt probleme care necesită preocupare internațională.

EPIDEMIOLOGIE

RAA este în principal o boală a copiilor cu vârste cuprinse între 5 și 14 ani. Episoadele inițiale sunt mai rare la adolescenții mai mari și la adulții tineri și sunt rare la persoanele cu vârste >30 de ani. Totuși, episoadele recurente de RAA rămân relativ frecvente la adolescenți și adulți tineri. Acest pattern contrastează cu prevalența BCR, care este maximă între 25 și 40 de ani. Nu există o legătură între sex și RAA, însă BCR afectează mai frecvent femeile, uneori chiar de două ori mai frecvent.

PATOGENEZĂ

FACTORI CARE ȚIN DE BACTERIE

Dovezile disponibile în prezent sugerează că RAA apare exclusiv secundar infecțiilor tractului respirator superior cu streptococii de grup A (vezi cap. 39). Inițial se considera că anumite serotipuri M (mai ales tipurile 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 și 29) se asociau cu RAA în zonele cu incidență crescută de boală, însă în prezent se consideră că orice tulpină de streptococ de grup A are potențialul de a produce RAA. În prezent se cercetează posibila implicare a unor infecții cu streptococi de grup C sau G.

FACTORI CARE ȚIN DE GAZDĂ

Dintre indivizii oricărei populații, 3-6% pot fi susceptibili la RAA, această proporție fiind relativ constantă în cadrul diferitelor populații. Aglomerarea familială a cazurilor și concordanța afectării gemenilor monozigoți (mai ales pentru coree) confirmă că susceptibilitatea pentru RAA se moștenește genetic. Anumite alele care codifică proteine de tipul antigenului uman leucocitar (HLA) de clasa a II-a par să fie strâns asociate cu această susceptibilitate. Au fost descrise asocieri și în cazul nivelurilor înalte circulante de lectină care leagă manoza, în cazul polimorfismelor genelor pentru factorul de creștere de transformare β_1 și al genelor pentru imunoglobuline. Expresia înaltă a unui anumit aloantigen prezent pe celulele B – D8-17 – a fost descrisă la pacienți cu istoric de RAA din populații distincte; acest aloantigen este exprimat intermediar la rudele de gradul întâi, ceea ce sugerează că acesta ar putea fi un marker de susceptibilitate moștenită.

RĂSPUNSUL IMUN

Când o gazdă susceptibilă este infectată de streptococul de grup A, apare o reacție autoimună care conduce la lezarea țesuturilor umane secundar reactivității încrucișate dintre epitopii gazdei și ai bacteriei (fig. 41-2). Epitopii care reacționează încrucișat se găsesc la nivelul proteinei streptococice M și la nivelul grupului *N*-acetilglucozamină al

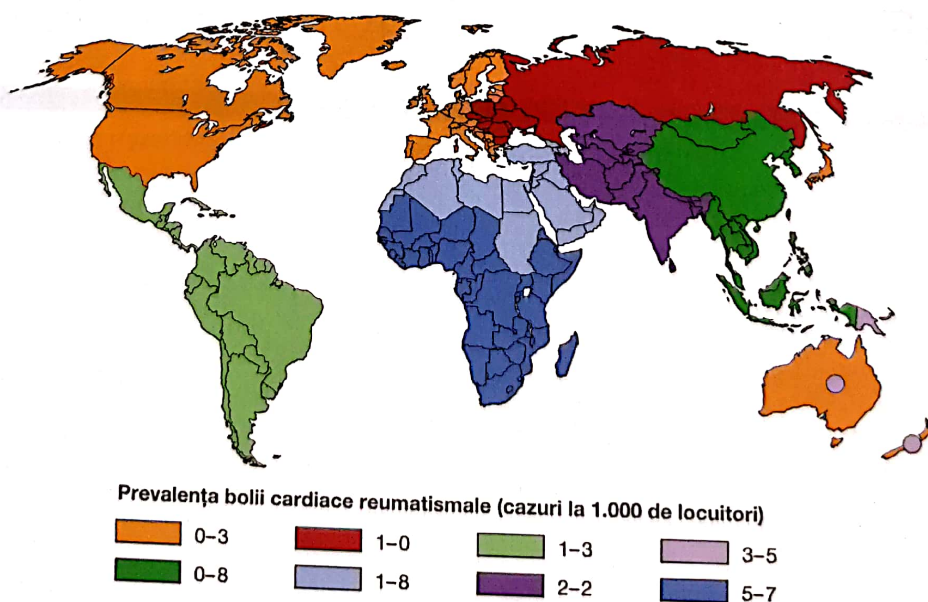


FIGURA 41-1
Prevalența bolii cardiace reumatismale la copii cu vârste între 5 și 14 ani. Cercurile din Australia și Noua Zeelandă reprezintă atât populația indigenă, cât și persoanele care locuiesc în insulele din Pacific ale Noii Zeelande. (*După JR Carapetis et al: Lancet Infect Dis. Copyright 2005, cu permisiune din partea Elsevier.*)

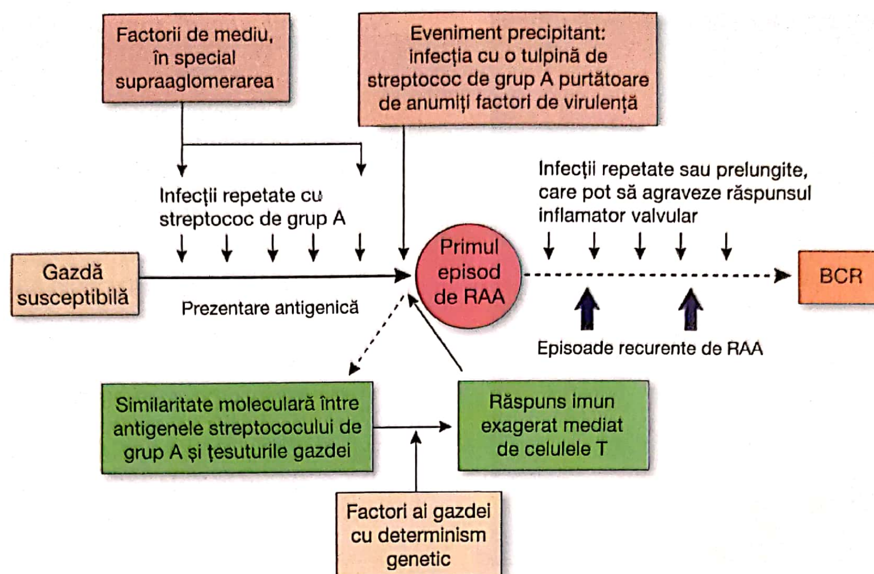


FIGURA 41-2
Patogeneza reumatismului articular acut și a bolii cardiace reumatismale. (*După J.R. Carapetis* et al.: *Lancet 366:155, 2005. Copyright 2005, cu permisiune din partea Elsevier.)*

carbohidratului streptococului de grup A; aceștia sunt similari moleculelor umane de miozină, tropomiozină, keratină, actină, laminină, vimentină și *N*-acetilglucozamină. În prezent se consideră că distrugerile inițiale sunt produse prin anticorpi care reacționează încrucișat la nivelul endoteliului valvular, permițând accesul celulelor T CD4+ activate la acest nivel, cu inflamație consecutivă mediată de acestea.

MANIFESTĂRI CLINICE

Există o perioadă de latență de aproximativ trei săptămâni (1-5 săptămâni) între infecția cu streptococ de grup A (SGA) și apariția semnelor clinice de RAA. Fac excepție cardita subclinică și coreea, care pot să apară și după perioade de latență mai mari, de până la șase luni. Deși mulți pacienți raportează odinofagie, cel mai frecvent infecția inițială cu SGA este subclinică; în aceste cazuri, diagnosticul poate fi confirmat doar prin detectarea anticorpilor streptococici. Cea mai frecventă prezentare clinică a RAA constă în poliartrită și febră. Poliartrita este prezentă în 60-75% din cazuri și cardita în 50-60% din cazuri. Prevalența coreei în RAA variază mult între populații, între <2% și 30%. Eritemul marginat și nodulii subcutanați au devenit rari, putând fi identificați în <5% din cazuri.

AFECTAREA CARDIACĂ

Până la 60% dintre pacienții cu RAA progresează la BCR. Pot fi afectate endocardul, pericardul sau miocardul. Afectarea valvulară este elementul caracteristic al carditei reumatismale. Valva mitrală este aproape mereu afectată, uneori împreună cu valva aortică; afectarea aortică unică este rară. Afectarea valvulară precoce se soldează cu regurgitare. În anii următori, consecutiv episoadelor recurente pot să apară îngroșarea, cicatrizarea, calcificările și stenoza valvulară (**fig. 41-3**). Imaginile video 41-1 și 41-2 pot fi accesate la http://www.mhprofessional.com/mediacenter/. În concluzie, modificările caracteristice în cazul carditei la pacienți fără boală cardiacă anterioară constau în regurgitare mitrală, uneori însoțită de regurgitare aortică. Inflamația miocardică poate afecta țesutul excitoconductor, conducând la prelungirea intervalului P-R (bloc atrioventricular de gradul I sau, rareori, de grad mai înalt) și la asurzirea primului zgomot cardiac.

AFECTAREA ARTICULARĂ

Pentru a fi considerată o manifestare majoră, afectarea articulară în RAA trebuie să fie artritică – deci să existe semne clinice de inflamație, cu eritem, edem și/sau sensibilitate articulară – și să fie pluriarticulară (poliartrită). Artrita tipică are caracter migrator, diferite articulații fiind afectate într-un interval de câteva ore. RAA afectează aproape întotdeauna articulațiile mari, cel mai frecvent genunchii, gleznele, șoldurile și coatele, de obicei asimetric. Durerea este severă și frecvent debilitantă înainte de administrarea medicației antiinflamatoare.

Afectarea mai puțin severă a articulațiilor este de asemenea frecventă, însă se încadrează în manifestările minore ale bolii. Artralgia fără modificări clinice inflamatoare ale articulațiilor afectează de obicei articulațiile mari în același pattern migrator ca poliartrita. În rândul unor populații, monoartrita aseptică poate fi o manifestare de debut a RAA, posibil datorită începerii precoce a terapiei antiinflamatoare, înaintea apariției tiparului de poliartrită migratorie.

Simptomele și semnele articulare răspund foarte bine la salicilați și la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Afectarea articulară care persistă mai mult de 1-2 zile după inițierea terapiei cu salicilați are cel mai

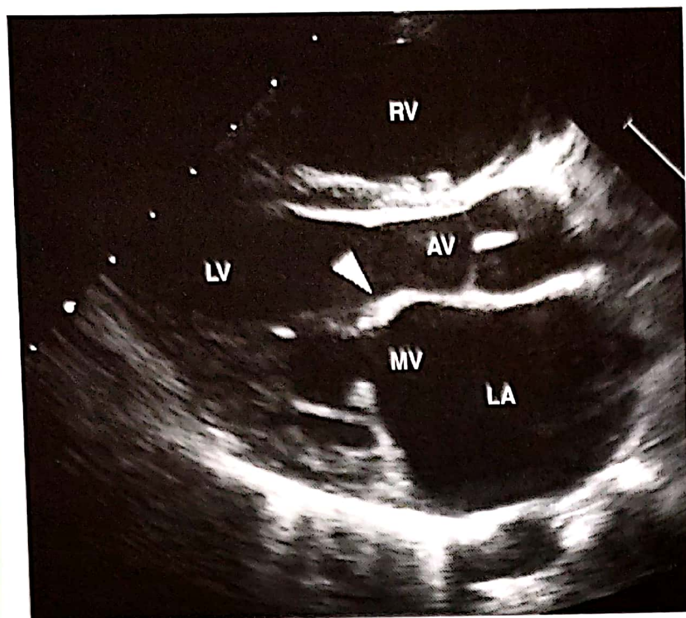


FIGURA 41-3
Ecocardiografie transtoracică a unui copil în vârstă de cinci ani cu boală cardiacă reumatismală. Această imagine diastolică indică îngroșare valvulară, restricționarea vârfului valvei mitrale anterioare și bombarea corpului valvei spre septul interventricular. Acest aspect (marcat prin capul de săgeată) este frecvent descris ca deformare „în crosă de hochei" sau „în cot". AV, valva aortică; LA, atriul stâng; LV, ventriculul stâng; MV, valva mitrală; RV, ventriculul drept. (*Prin amabilitatea dr. Bo Remenyi, Department of Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand.*)

probabil o altă cauză decât RAA. Pe de altă parte, dacă salicilații sunt administrați devreme în cursul bolii, înaintea apariției febrei și a poliartritei migratorii, diagnosticul RAA poate fi dificil. Din acest motiv se recomandă temporizarea tratamentului cu AINS până la confirmarea diagnosticului, administrându-se acetaminofen ca antialgic.

COREEA

Coreea Sydenham apare de obicei în absența altor manifestări, consecutiv unei perioade prelungite de latență, fiind mai frecventă la sexul feminin. Mișcările coreiforme afectează mai ales extremitatea cefalică (producând mișcări caracteristice de protruzie a limbii) și membrele superioare. Acestea pot fi generalizate sau localizate la nivelul unui hemicorp (hemicoree). Coreea este de severitate variabilă. În cazurile ușoare poate fi evidentă doar la o examinare atentă, în timp ce în cazurile mai severe indivizii afectați sunt incapabili să execute activități zilnice de rutină și se pot chiar răni. Coreea dispare complet ulterior, de obicei în șase săptămâni.

MANIFESTĂRI CUTANATE

Rash-ul clasic din RAA este *eritemul marginat* (cap. 9), care debutează sub forma unor macule roz cu centru clar, cu o margine serpiginoasă, difuză. Rash-ul este efemer, apărând și dispărând sub privirile examinatorului. De obicei apare pe torace, uneori pe membre, însă aproape niciodată pe față.

Nodulii subcutanați sunt noduli nedureroși, de mici dimensiuni (0,5-2 cm), mobili, localizați sub piele și deasupra proeminențelor osoase, mai ales la nivelul mâinilor, al picioarelor, al coatelor, al occiputului și ocazional pe vertebre. Aceștia reprezintă modificări întârziate, apărând la 2-3 săptămâni după debutul bolii și durând de la câteva zile la trei săptămâni, fiind asociați frecvent cu cardita.

ALTE MANIFESTĂRI

Febra apare în majoritatea cazurilor de RAA, deși rareori acompaniază coreea. Deși febra de grad înalt (≥39°C) este caracteristică, poate să apară și subfebrilitate. Creșterea reactivilor de fază acută este prezentă în majoritatea cazurilor. Frecvent apar creșteri dramatice ale proteinei C-reactive (PCR) și ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH). Uneori apare leucocitoză periferică.

EVIDENȚIEREA UNEI INFECȚII PRECEDENTE CU SGA

Cu excepția coreei și a carditei ușoare, care pot să se manifeste la multe luni după infecția inițială, evidențierea unei infecții anterioare cu SGA este esențială pentru diagnosticul RAA. Având în vedere că de cele mai multe ori culturile recoltate din faringe sau testele rapide de diagnostic sunt negative, pentru diagnosticul pozitiv sunt necesare testele serologice. Cele mai comune teste serologice constau în măsurarea titrului de antistreptolizina O (ASLO) și anti-DNaza B (ADB). Atunci când este posibil, se recomandă determinarea intervalelor specifice în funcție de grupa de vârstă, luând în cosiderare titrurile populației locale sănătoase (fără o infecție recentă cu streptococ de grup A).

ALTE SINDROAME POSTSTREPTOCOCICE CARE POT FI CONFUNDATE CU REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Artrita reactivă poststreptococică (PSRA) se diferențiază de RAA în funcție de: (1) afectarea articulațiilor mici, care este frecvent simetrică; (2) latența scurtă după infecția streptococică (de obicei mai puțin de o săptămână); (3) ocazional etiologie reprezentată de streptococi non-grup A, β-hemolitici; (4) răspuns inadecvat la salicilați; și (5) absența altor semne de RAA, mai ales a carditei.

Sindroamele neuropsihiatrice autoimune pediatrice asociate infecției streptococice (PANDAS) grupează mai multe afecțiuni precum boala ticurilor și sindrom obsesiv-compulsiv cu infecția cu SGA. Persoanele afectate de PANDAS se pare că sunt în afara riscului de cardită, spre deosebire de cei afectați de coreea Sydenham. PANDAS și PSRA ar trebui să fie rareori diagnosticate în cadrul populațiilor cu o incidență crescută a RAA.

CONFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

În absența unui test definitiv, diagnosticul RAA se bazează pe prezența unei combinații de semne clinice tipice, împreună cu dovada unei infecții anterioare cu SGA și excluderea

TABELUL 41-1

CRITERIILE STABILITE DE OMS ÎN 2002-2003 PENTRU DIAGNOSTICUL REUMATISMULUI ARTICULAR ACUT (BAZATE PE CRITERIILE JONES REVIZUITE ÎN 1992)

CATEGORIA DE DIAGNOSTIC	CRITERII
Primul episod de reumatism articular acut[a]	Două manifestări majore sau una majoră și două minore plus dovezi ale unei infecții anterioare cu SGA
Criză recurentă de RAA la un pacient fără BCR	Două manifestări majore sau una majoră și două minore plus dovezi ale unei infecții anterioare cu SGA
Criză recurentă de RAA la un pacient cu BCR[b]	Două manifestări minore plus dovezi ale unei infecții anterioare cu SGA
Coree reumatismală Cardită reumatismală cu debut insidios[b]	Alte manifestări majore sau dovezi ale unei infecții anterioare cu SGA
Leziuni cronice valvulare ale afectării cardiace reumatismale (pacienți care se prezintă ca prim episod cu stenoză mitrală pură sau afectare mixtă de valvă mitrală și/sau afectare de valvă aortică)[d]	Nu necesită alte criterii pentru diagnosticul de boală cardiacă reumatismală
Manifestări majore	Cardită Poliartrită Coree Eritem marginat Noduli subcutanați
Manifestări minore	Clinice: febră, poliartralgii De laborator: creșterea VSH sau leucocitoză[e] Electrocardiogramă: prelungirea intervalului P-R
Dovezi care sprijină ipoteza unei infecții cu SGA în ultimele 45 de zile	Titruri crescute sau în creștere ale ASLO sau ale altor anticorpi antistreptococici *sau* Un exsudat faringian pozitiv *sau* Testul antigenic rapid pentru SGA *sau* Scarlatină recentă[e]

Abrevieri: ASLO, antigen anti-streptolizina O; BCR, boală cardiacă reumatismală; RAA, reumatism articular acut; SGA, streptococ de grup A.

[a] Pacienții pot să prezinte poliartrită (sau doar poliartralgie sau monoartrită) împreună cu alte (trei sau mai multe) manifestări minore, împreună cu dovezi ale infecției recente cu SGA. Unele dintre aceste cazuri ar putea ulterior să se dovedească a fi RAA. Astfel, este prudent ca aceste cazuri să fie considerate ca „RAA probabil" (odată ce au fost excluse alte diagnostice) și să se recomande profilaxia secundară. Acești pacienți necesită urmărire atentă și examinări cardiace de rutină. Această abordare precautä este recomandată mai ales în cazul pacienților din grupele de vârstă vulnerabile sau din populațiile cu incidență crescută a bolii.

[b] Trebuie exclusă endocardita infecțioasă.

[c] Unii pacienți cu crize recurente ar putea să nu satisfacă aceste criterii.

[d] Trebuie exclusă boala cardiacă congenitală.

[e] Criteriile Jones revizuite în 1992 nu includ creșterea VSH-ului ca manifestare minoră (dar includ creșterea PCR) și nu includ scarlatina recentă drept dovadă a infecției streptococice recente.

Sursă: republicată cu permisiune de la WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumaatic Heart Disease (2001: Geneva, Switzerland): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Geneva, World Health Organization, 2004.

altor diagnostice. Aceste incertitudini l-au stimulat pe dr. T. Duckett Jones în 1944 să dezvolte un set de criterii pentru facilitarea diagnosticului (cunoscute mai apoi drept *criteriile Jones*). Un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a aprobat utilizarea criteriilor Jones în caz de recurență a RAA **(tab. 41-1)**. Întrucât fiecare revizuire a criteriilor Jones din 1944 a redus sensibilitatea și a crescut specificitatea prin prisma declinului incidenței RAA în țările dezvoltate, în prezent se ridică întrebarea dacă acestea nu au o sensibilitate prea scăzută pentru a fi aplicate în țările cu incidență crescută a RAA. În consecință, țări precum Australia și Noua Zeelandă și-au dezvoltat criterii de diagnostic proprii, cu sensibilitate crescută pentru diagnosticul RAA în rândul populațiilor proprii (mai multe informații sunt disponibile la *The RHD net website, www.worldheart.org.rhd*).

TRATAMENT **Reumatismul articular acut**

Pacienții cu suspiciune de RAA trebuie urmăriți îndeaproape pentru a se asigura confirmarea diagnosticului, tratamentul insuficienței cardiace și al altor simptome și luarea măsurilor preventive, precum începerea profilaxiei secundare, includerea într-un registru RAA și educația pentru sănătate. Ecocardiografiile sunt recomandate pentru toate cazurile, pentru a facilita diagnosticul carditei și pentru a-i stabili severitatea inițială. Alte teste care sunt recomandate sunt rezumate în **tabelul 41-2**.

Nu există tratament pentru RAA care să fi dovedit că modifică probabilitatea dezvoltării sau severitatea BCR.

TABELUL 41-2

TESTELE RECOMANDATE ÎN CAZ DE SUSPICIUNE DE REUMATISM ARTICULAR ACUT

Recomandate tuturor cazurilor
Hemoleucograma
Viteza de sedimentare a hematiilor
Proteina C-reactivă
Hemoculturi în caz de febrilitate
Electrocardiogramă (de repetat în două săptămâni și apoi la două luni pentru evidențierea prelungirii intervalului P-R sau a altor modificări de ritm)
Radiografii toracice în cazul semnelor clinice sau ecocardiografice de cardită
Ecocardiografie (de luat în considerare repetarea peste o lună dacă este negativă)
Exsudat faringian (preferabil înainte de a administra antibiotice) – cultură pentru streptococul de grup A
Serologie antistreptococică: măsurarea titrului de antistreptolizină O și al anti-DNazei B, dacă sunt disponibile (de repetat la 10-14 zile în caz de prim test negativ)
Teste care evaluează diagnostice alternative, în funcție de contextul clinic
Repetarea hemoculturilor, în caz de endocardită
Aspirarea lichidului articular, cu analiză microscopică și culturi, în caz de suspiciune de artrită septică
Dozarea cuprului, a ceruloplasminei și a anticorpilor antinucleari, testări toxicologice pentru droguri în caz de mișcări coreiforme
Serologie și markeri autoimuni pentru infecții arbovirale, suspiciunea de boală autoimună sau de artrită reactivă

Sursă: retipărit cu permisiunea National Heart Foundation Australia.

Cu excepția tratamentului insuficienței cardiace, care poate fi salvator de viață în cazul pacienților cu afectare cardiacă severă, tratamentul RAA este unul simptomatic.

ANTIBIOTICELE Toți pacienții cu RAA ar trebui să primească antibioterapie pentru tratamentul infecției precipitante cu SGA (cap. 39). Penicilina este antibioticul de elecție și poate fi administrat fie (1) oral ca fenoximetil penicilină, 500 mg (250 mg pentru copiii ≤27 kg) PO, x 2/zi, sau amoxicilină, 50 mg/kg (maximum 1 g) zilnic, 10 zile, sau (2) intramuscular ca benzatin penicilină G, într-o doză unică de 1,2 milioane de unități (600.000 de unități pentru copiii ≤27 kg).

SALICILAȚII ȘI AINS Acești compuși pot fi utilizați pentru tratamentul artritei, al artralgiilor și al febrei, din momentul confirmării diagnosticului. Nu s-a demonstrat vreun beneficiu al utilizării lor în tratamentul carditei sau al coreei. Compusul de elecție este aspirina. Se recomandă o doză de 80-100 mg/kg/zi la copii (și 4-8 g/zi la adulți), împărțită în 4-5 doze, pentru o perioadă începând cu primele zile de la debutul simptomatologiei până la două săptămâni. O doză mai mică este recomandată în cazul în care apar simptome de toxicitate la salicilați, precum greață, vărsături sau tinitus. Odată cu dispariția semnificativă a semnelor acute, doza poate fi redusă la 60-70 mg/kg/zi pentru alte 2-4 săptămâni. Febra, durerile articulare și creșterea nivelului reactanților de fază acută pot uneori reapărea, pe o perioadă de până la trei săptămâni de la stoparea tratmentului. Aceasta nu sugerează recurența bolii și se tratează prin prelungirea terapiei antiinflamatoare pentru o perioadă scurtă. Deși are mai puține studii, naproxenul în doză de 10-20 mg/kg/zi este un tratament simptomatic eficient.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CONGESTIVĂ Utilizarea glucocorticoizilor în RAA este controversată. Două metaanalize au eșuat în a demonstra un beneficiu al utilizării glucocorticoizilor comparativ cu salicilații sau placebo în ceea ce privește prognosticul pe termen scurt sau lung al carditei. Totuși, studiile incluse în aceste metaanalize sunt studii vechi, care au apărut cu mai mult de 40 de ani în urmă și care nu au utilizat medicamentele disponibile în prezent. Mulți clinicieni aleg să trateze cazurile severe de cardită (cele care produc insuficiență cardiacă) cu glucocorticoizi datorită opiniei că aceștia ar putea reduce inflamația acută, ducând astfel la remiterea mai rapidă a insuficienței cardiace. Totuși, trebuie luate în considerare și potențialele efecte secundare ale acestei terapii, precum sângerarea gastrointestinală și retenția de fluide. Dacă se alege această opțiune terapeutică, se recomandă prednison sau prednisolon în doze de 1-2 mg/kg/zi (maximum 80 mg). Glucocorticoizii sunt frecvent necesari câteva zile, până la maximum trei săptămâni.

MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE Recomandările tradiționale de repaus de lungă durată la pat, care în trecut stăteau la baza tratamentului acestei afecțiuni, nu mai sunt valabile în prezent. Repausul la pat se recomandă doar atât timp cât sunt prezente artrita și artralgiile și în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă. Odată ce simptomele sunt bine controlate, mobilizarea treptată poate fi reîncepută, în funcție de toleranță.

COREEA Administrarea medicamentelor pentru controlul mișcărilor anormale nu modifică nici durata de evoluție a bolii, nici prognosticul acesteia. Cazurile cu manifestări ușoare pot fi gestionate cu plasarea pacientului într-un mediu calm. La pacienții cu coree severă se poate administra carbamazepină sau valproat de sodiu, care sunt preferate în defavoarea haloperidolului. Răspunsul la terapia medicamentoasă poate să nu apară în primele 1-2 săptămâni, iar efectul acestora este doar de a reduce mișcările anormale și nu de a vindeca.

Studii mici au sugerat că perfuzia cu imunoglobuline IV (IVIg) poate conduce la rezoluția mai rapidă a coreei, dar dar nu prezintă beneficii pentru prognosticul pe termen scurt sau lung în cazurile cu cardită și fără coree. În absența altor date, nu se recomandă administrarea de IVIg decât în cazurile de coree severă, refractară la alte tratamente.

PROGNOSTIC

RAA netratată durează în medie 12 săptămâni. Cu tratament, pacienții sunt externați din spital în 1-2 săptămâni. Markerii inflamatori trebuie monitorizați la fiecare 1-2 săptămâni, până la normalizarea acestora (de obicei, în 4-6

săptămâni) și se recomandă efectuarea unei ecocardiograme la o lună pentru a detecta progresia carditei. Cazurile cu cardită mai severă necesită monitorizare clinică și ecocardiografică atentă pe termen lung.

Odată cu rezoluția episodului acut, prioritatea în managementul pacienților este asigurarea urmăririi de lungă durată și aderența la un regim de profilaxie secundară. Pacienții ar trebui înregistrați în registrul local de RAA (dacă există) și se recomandă contactarea medicului de familie pentru a pune la punct un plan de urmărire și de administrare a profilaxiei secundare, înainte de externarea pacientului. Este necesară educarea pacienților și a familiilor acestora în legătură cu afecțiunea, punând accent pe importanța aderării la profilaxia secundară. Dacă este prezentă cardita, pacienții trebuie informați despre necesitatea profilaxiei antibiotice împotriva endocarditei infecțioase în cazul intervențiilor dentare sau chirurgicale.

PROFILAXIE

PROFILAXIA PRIMARĂ

În mod ideal, profilaxia primară ar trebui să elimine factorii de risc majori ai infecției streptococice, mai ales locuirea în condiții aglomerate. Acest scop este dificil de atins în cele mai multe zone în care RAA este frecvent.

Astfel, profilaxia constă în principal în profilaxie primară (de exemplu, tratamentul prompt și complet al odinofagiei cauzate de SGA prin antibioterapie). Dacă se începe în primele nouă zile de la debutul odinofagiei, penicilina poate preveni cele mai multe cazuri de RAA care ar fi apărut în absența tratamentul antibiotic. Această strategie se bazează pe prezentarea indivizilor la medic în caz de odinofagie, pe disponibilitatea personalului medical, a materialelor și a infrastructurii necesare preluării și prelucrării exsudatelor faringiene și a unui stoc adecvat de penicilină. Din păcate, multe dintre acestea lipsesc în țările în curs de dezvoltare.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Controlul RAA și al BCR se realizează în primul rând prin măsurile de profilaxie secundară. Întrucât pacienții cu RAA prezintă risc mult mai mare decât populația generală de a dezvolta episoade repetate de RAA consecutiv infecției cu SGA, se impune profilaxia pe termen lung cu penicilină pentru prevenirea acestor recurențe. Cel mai bun antibiotic pentru administrarea profilactică este benzatin penicilina G (1,2 mU sau 600.000 de unități dacă pacientul are ≤27 kg), o dată la patru săptămâni. Acest tratament poate fi administrat la fiecare trei săptămâni sau chiar la două săptămâni persoanelor considerate la risc deosebit de înalt; totuși, în situația în care se poate obține o complianță bună în cazul utilizării regimului de patru săptămâni, administrarea mai frecventă este rareori necesară. Penicilina V orală (250 mg) poate fi administrată de două ori pe zi, dar este mai puțin eficientă decât penicilina G. Pacienții alergici la penicilină pot primi eritromicină de două ori pe zi.

Durata profilaxiei secundare depinde de mai mulți factori și mai ales de intervalul de timp între ultimul episod de RAA (recurențele devin mai rare cu timpul), de vârstă (recurențele sunt mai rare odată cu înaintarea în vârstă) și de severitatea BCR (dacă este severă, este prudentă o profilaxie secundară intensă, care să evite orice risc de recurență, având în vedere severitatea potențială a acesteia) (**tabelul 41-3**). Profilaxia secundară este administrată cel mai eficient în cadrul unui program de control al BCR, construit în jurul unui registru de pacienți. Registrele îmbunătățesc capacitatea medicilor de a urmări pacienții, de a-i identifica pe cei care beneficiază de pe urma profilaxiei și de a stabili strategii pentru îmbunătățirea aderenței.

TABELUL 41-3

RECOMANDĂRILE AMERICAN HEART ASSOCIATION CU PRIVIRE LA DURATA PROFILAXIEI SECUNDARE[a]

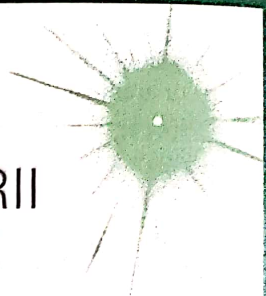
CATEGORIA DE PACIENT	DURATA PROFILAXIEI
RAA fără cardită	Cinci ani după ultima criză sau până la vârsta de 21 de ani (se optează pentru tratamentul cu cea mai lungă durată)
RAA cu cardită, dar fără boală valvulară reumatismală reziduală	10 ani după ultima criză sau până la vârsta de 21 de ani (se optează pentru tratamentul cu cea mai lungă durată)
RAA cu boală valvulară reumatismală persistentă, evidențiabilă clinic sau ecocardiografic	10 ani după ultima criză sau până la vârsta de 40 de ani (cea mai lungă dintre cele două); uneori profilaxie pe tot parcursul vieții

[a] Acestea sunt doar recomandări și trebuie modificate în funcție de circumstanțele individuale. Este important de știut că alte organizații au emis recomandări diferite (vezi *www.worldheart.org/rhd* pentru alte legături).

Sursa: adaptat după AHA Scientific Statement Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 119:1541, 2009.

CAPITOLUL 42

DIFTERIA ȘI ALTE INFECȚII PRODUSE DE CORINEBACTERII ȘI DE ALTE SPECII ÎNRUDITE



William R. Bishai ■ John R. Murphy

DIFTERIA

Difteria este o infecție nazofaringiană și cutanată produsă de *Corynebacterium diphtheriae.* Tulpinile toxigene ale *C. diphtheriae* produc o toxină proteică ce determină toxicitate sistemică, polineuropatie și cardită. Toxina se asociază cu formarea de pseudomembrane în faringe, în cazul difteriei respiratorii. În timp ce tulpinile toxigene produc frecvent difterie faringiană, tulpinile neproducătoare de toxină sunt cauze frecvente ale infecțiilor cutanate.



În SUA și în Europa, deși au existat izbucniri sporadice ale bolii, s-a reușit controlul difteriei în ultimii ani datorită vaccinării eficiente. Difteria este în continuare o boală frecventă în Caraibe, în America Latină și pe subcontinentul indian, unde nu sunt aplicate programe de imunizare în masă. Au existat epidemii de mare amploare în fostele țări sovietice. Alte epidemii au fost raportate în Algeria, China și Ecuador.

ETIOLOGIE

C. diphtheriae este un bacil gram pozitiv, neîncapsulat, imobil și care nu sporulează. Forma caracteristică a bacililor *C. diphtheriae* este cea de măciucă, bacilii grupându-se în palisadă (raze paralele), aranjament care dă aspectul de *litere chinezești. C. diphtheriae* se cultivă pe medii speciale de laborator, care necesită telurit, colistină sau acid nalidixic și care permit cultivarea selectivă a acesteia în prezența altor bacterii faringiene locale. Tulpinile umane de *C. diphtheriae* pot să prezinte un fenotip toxigen (*tox*$^+$) sau netoxigen (*tox*$^-$). Corinebacteriofagul beta (β) conține gena structurală *tox* care codifică toxina difterică, iar o familie înrudită cu acești bacteriofagi produc conversia toxigenică a tulpinilor de *C. diphtheriae tox*$^-$ la *tox*$^+$. De asemenea, au fost descrise cazuri de conversie lizogenică *in situ* de la un fenotip netoxigen la unul toxigen. Creșterea tulpinilor toxigene de *C. diphtheriae* în condiții feriprive conduce la expresia maximală a toxinei difterice și se consideră că aceste condiții declanșează expresia *tox* și patogeneza consecutivă în cadrul infecției umane.

EPIDEMIOLOGIE

C. diphtheriae se transmite prin aerosoli, mai ales în cadrul contactelor apropiate. Nu există alt rezervor semnificativ de infecție în afară de cel uman. Perioada de incubație pentru difteria respiratorie este de 2-5 zile; totuși, boala poate să apară până la 10 zile după expunere. Înainte de era vaccinurilor, majoritatea copiilor cu vârsta peste 10 ani erau imunizați împotriva *C. diphtheriae;* nou-născuții erau protejați de anticorpii materni IgG, însă deveneau din nou susceptibili la infecție după vârsta de șase luni. Astfel, boala apărea mai ales la copii și la adulții tineri neimunizați. În regiunile temperate difteria respiratorie apare pe tot parcursul anului, fiind mai frecventă iarna.

Producerea antitoxinei difterice și a vaccinului antidifteric toxoid a condus la eliminarea aproape completă a bolii în țările vestice. Vârful incidenței anuale în SUA în 1921 a fost de 191 de cazuri/100.000 de persoane, în timp ce în 1980 s-au înregistrat <5 cazuri pe tot teritoriul SUA. Totuși, au persistat anumite zone de colonizare în America de Nord, mai ales în Dakota de Sud, în Ontario și în statul Washington. Imunitatea indusă prin vaccinare în copilărie scade treptat la vârsta adultă. Aproximativ 30% din bărbații cu vârste între 60 și 69 de ani prezintă titru de antitoxină sub nivelul protectiv. Pe lângă persoanele mai în vârstă și cele nevaccinate, alți factori de risc care predispun la epidemiile de difterie sunt: consumul cronic de etanol, statutul socioeconomic scăzut, locuirea în condiții de aglomerare și apartenența etnică amerindiană. În Seattle, în perioada 1972-1982 a apărut o epidemie cu 1.100 de cazuri, care s-a manifestat în principal ca boală cutanată. În cursul anilor 1990 a apărut o epidemie mult mai mare decât aceasta pe teritoriul fostelor țări sovietice, care a produs >150.000 de cazuri și >5.000 de decese. Cu această epidemie au fost asociate tulpinile de *C. diphtheriae* ale complexului ET8. Având în vedere că aceste tulpini exprimau o toxină împotriva căreia vaccinul antidifteric toxoid era eficient, epidemia a fost atribuită eșecului infrastructurii de sănătate publică de a vaccina populația. Începând cu anul 1998, epidemia a fost controlată prin programele de vaccinare

în masă. În timpul epidemiei, incidența a fost deosebit de crescută în rândul indivizilor cu vârste cuprinse între 15 și 50 de ani. Factorii care au contribuit la această epidemie au fost instabilitatea socioeconomică, migrația, programele de sănătate publică de proastă calitate, lipsa frecventă a vaccinurilor, întârzierea implementării vaccinării și a tratamentului în cazul bolii și lipsa educației publicului în legătură cu boala.



În țările în curs de dezvoltare apar în continuare epidemii semnificative de difterie și mortalitate semnificativă produsă de această boală, mai ales în Africa și în Asia. Statisticile realizate de OMS sugerează că în 2008 au existat circa 7.000 de decese cauzate de difterie, iar în 2004, circa 5.000. Deși aproximativ 82% din populația globală a fost vaccinată corect, doar 26% din țări au vaccinat >80% din cetățeni.

Difteria cutanată este în mod obișnuit o infecție secundară, care urmează unei infecții cutanate primare cauzate de un traumatism, o alergie sau autoimunitate. Cel mai frecvent tulpinile izolate în acest context nu prezintă gena *tox* și astfel sunt netoxigene. În regiunile tropicale difteria cutanată este mai frecventă ca difteria respiratorie. Prin comparație, în SUA difteria cutanată nu este o boală cu raportare obligatorie.

Tulpinile netoxigene de *C. diphtheriae* au fost asociate cu bacteriemie și boală invazivă în zonele urbane sărace din Vancouver, Canada, și cu faringită în Europa. De asemenea au existat epidemii și în rândul bărbaților homosexuali și al consumatorilor de droguri IV.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNOLOGIE

Toxina difterică produsă de tulpinile toxigene ale *C. diphtheriae* este principalul factor de virulență în cazurile de boli manifeste clinic. Toxina este sintetizată sub formă de precursor, este eliberată ca o proteină cu un singur lanț, conținând 535 de aminoacizi; are un LD_{50} și aproximativ 100 ng/kg greutate. Toxina este produsă la nivelul leziunilor pseudomembranoase și pătrunde în sânge de la acest nivel, fiind răspândită hematogen la toate organele din corp. Odată ce se leagă la receptorii de suprafață ai celulelor (un precursor asemănător factorului de creștere epidermic, care leagă heparina), toxina este internalizată prin endocitoză mediată de receptori și pătrunde în citosol de la nivelul unui compartiment endozomal precoce acidifiat. *In vitro*, toxina poate fi separată în două lanțuri după digestia de către serin protează: fragmentul A N-terminal și fragmentul B C-terminal. Transportarea fragmentului A în citosolul celulelor eucariote conduce la inhibarea ireversibilă a sintezei proteice printr-un mecanism NAD+-dependent de ribozilare ADP a factorului 2 de elongare. Rezultatul eventual este moartea celulei.

În 1926, Ramon de la Institutul Pasteur a descoperit că formalinizarea toxinei difterice conduce la formarea toxoidului difteric, care nu prezenta toxicitate, dar era înalt imunogen. Studii consecutive au demonstrat că imunizarea cu toxoid difteric producea anticorpi care neutralizau toxina și preveneau principalele manifestări ale difteriei. În 1930 a început imunizarea în masă a copiilor și a adulților susceptibili în SUA și în Europa.

Indivizii cu un titru antitoxinic de >0,01 unități/mL sunt în risc scăzut de boală difterică. În rândul populațiilor în care majoritatea indivizilor au titruri protectoare de antitoxină, rata de portaj a tulpinilor toxigene ale *C. diphtheriae* scade și riscul global de difterie la indivizii susceptibili este redus. Totuși, indivizii cu titru neprotector pot contracta difteria fie prin călătorii, fie prin expunerea la indivizi întorși recent din zone în care boala este endemică.

Caracteristicile morfopatologice ale difteriei constau în ulcere mucoase cu pseudomembrane alcătuite dintr-o bandă internă de fibrină și o bandă luminală de neutrofile. Inițial albe și ferm aderente, pseudomembranele avansate ale difteriei devin gri ori chiar verzi sau negre pe măsură ce progresează necroza. Ulcerele mucoase sunt produse secundar necrozei epiteliului induse de toxină, cu edem, hiperemie și congestie vasculară a submucoasei. Exsudatul fibrinosupurativ al ulcerului se dezvoltă sub formă de pseudomembrane. Ulcerele și pseudomembranele se pot extinde de la faringe și până la căile respiratorii de calibru mediu. Membranele aflate în expansiune sau fragmentele rupte de membrane pot produce obstrucționarea fatală a căilor aeriene.

ABORDAREA PACIENTULUI — Difteria

Deși difteria este rară în SUA și în alte țări dezvoltate, diagnosticul ar trebui luat în considerare la pacienții cu faringită severă, mai ales dacă se asociază dificultăți de deglutiție, compromiterea respiratorie sau semne de boală sistemică, inclusiv miocardită sau stare de slăbiciune generalizată. Diagnosticul diferențial al altor cauze de faringită ar trebui să includă virusurile respiratori (rinovirusuri, virusuri gripale, parainfluenza, coronavirusuri și adenovirusuri; aproximativ 25% din cazuri), streptococii de grup A (15-30%), streptococii de grup C (aproximativ 5%), bacterii atipice, precum *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* (15-20% din cazuri) și alte virusuri, precum herpes simplex (circa 4%) sau Epstein-Barr (EBV; <1% în caz de mononucleoză infecțioasă). Cauze mai puțin comune sunt infecția retrovirală acută cu HIV, infecția cu *Neisseria gonorrhoeae*, infecția cu fusobacterii (de exemplu, sindromul Lemierre) și infecția fungică produsă de *Candida albicans* sau de alte specii de *Candida*. Prezența pseudomembranelor sau a unui exsudat bogat ar trebui să conducă la suspiciunea de difterie (**fig. 42-1**).

MANIFESTĂRI CLINICE

Difteria respiratorie

Diagnosticul clinic de difterie se bazează pe prezența odinofagiei, a pseudomembranelor aderente tonsilare, faringeale sau nazale și a stării de subfebrilitate. În plus, diagnosticul de certitudine necesită izolarea *C. diphtheriae* sau izolarea histopatologică a unor bacterii gram-pozitive compatibile cu acest diagnostic. Centers for Disease



FIGURA 42-1
Difterie respiratorie cauzată de o tulpină toxigenă de *C. diphtheriae* care a produs faringită exsudativă în cazul unei femei în vârstă de 47 de ani, cu edem cervical anterior și pseudomembrane care se extind de la uvulă la peretele faringian. Pseudomembranele albe caracteristice apar consecutiv necrozei țesutului epitelial respirator produse de toxina difterică, cu exsudat fibrinos coagulativ. Edemul submucos înrăutățește îngustarea căilor aeriene. Faringita are debut acut, în cazurile severe putând să apară obstrucția căilor aeriene prin pseudomembrane. Inocularea fragmentelor de pseudomembrană sau a exsudatului submembranos pe medii Löffler sau pe medii selective cu telurit conduc la apariția *C. diphtheriae*. *(Fotografie de la dr. P. Strebel, utilizată cu permisiune. După Kadirova R et al: J Infect Dis 181:S110, 2000.)*

Control and Prevention (CDC) recunosc diagnosticele de difterie respiratorie (dovedită prin probe de laborator sau aflată în legătură epidemiologică cu un caz dovedit) și de difterie respiratorie probabilă (diagnostic clinic, dar fără dovezi de laborator sau context epidemiologic). Purtătorii sunt acei indivizi al căror exsudat faringian produce culturi pozitive și care sunt fie asimptomatici, fie simptomatici, dar fără pseudomembrane. Majoritatea pacienților se adresează medicului pentru odinofagie și febră. Ocazional, starea de slăbiciune, disfagia, cefaleea și disfonia sunt manifestările de debut. Edemul gâtului și dispneea apar în cazurile de boală mai avansată și sunt semne de prognostic nefavorabil.

Manifestările sistemice de difterie sunt efectul toxinei difterice și includ slăbiciune secundară neurotoxicității, aritmii cardiace sau insuficiență cardiacă secundară miocarditei. Leziunile pseudomembranoase sunt cel mai frecvent localizate la nivel tonsilo-faringian. Mai rar leziunile se pot găsi la nivelul laringelui, al nărilor, al traheei sau chiar al bronhiilor mari. Pseudomembranele de mari dimensiuni se asociază cu afectare severă și prognostic nefavorabil. O mică parte dintre pacienți dezvoltă edem tonsilar masiv și se prezintă cu difterie cu aspect de „gât de taur", apărut din cauza unui edem masiv submandibular și al regiunii paratraheale, care se asociază cu halenă fetidă, disfonie (voce groasă) și stridor. Pseudomembranele difterice sunt gri sau albicioase și bine delimitate de țesutul înconjurător. Spre deosebire de leziunile exsudative asociate faringitei streptococice, pseudomembranele difterice sunt strâns aderente țesuturilor subiacente, tentativele de desprindere ale acestora putând provoca sângerare. Disfonia sugerează difteria laringiană, care poate fi diagnosticată prin laringoscopie.

Difteria cutanată

Este o dermatoză variabilă, frecvent caracterizată prin leziuni ulcerative cu aspect de perforații, cu țesut necrotic care se desprinde sau cu formare de pseudomembrane (**fig. 42-2**). Diagnosticul necesită cultivarea *C. diphtheriae* de la nivelul leziunilor, care apar cel mai frecvent la nivelul extremităților. Pacienții se adresează medicului din cauza ulcerelor care nu se vindecă sau care se extind și care se pot asocia cu răni preexistente sau dermatoze, precum eczema, psoriazisul sau insuficiența venoasă cronică. Rareori leziunile depășesc 5 cm.

Alte manifestări clinice

C. diphtheriae provoacă rareori endocardită sau artrită septică, mai frecvent la pacienții cu factori de risc preexistenți, precum boala cardiacă valvulară, utilizarea de droguri intravenoase sau ciroza.

COMPLICAȚII

Obstrucția căilor aeriene este o complicație precoce, cu risc semnificativ, întâlnită la cazurile de difterie avansată. Pseudomembranele se pot desprinde și obstrucționa căile aeriene sau pot avansa până la nivelul laringelui sau al tractului traheobronșic. Copiii sunt și mai predispuși obstrucției din cauza căilor aeriene de mici dimensiuni.



FIGURA 42-2
Difteria cutanată produsă de *C. diphtheriae* netoxigenă la nivelul extremității inferioare. *(De la Centers for Disease Control and Prevention.)*



Polineuropatia și miocardita reprezintă manifestări toxice tardive ale difteriei. În timpul epidemiei din 1995 din Kârgâzstan, miocardita a apărut în 22% și neuropatia în 5% din cazurile spitalizate. Rata de mortalitate la pacienții cu miocardită a fost de 7%, spre deosebire de 2% la cei fără miocardită. Perioada medie de timp până la deces a fost de 4,5 zile. Miocardita s-a asociat caracteristic cu tulburările de ritm și cu cardiomiopatia dilatativă.

Semnele neurologice pot să apară în cursul celei de-a doua sau a treia săptămâni de boală, debutând cu disfagie, dizartrie nazală și continuând cu afectarea altor nervi cranieni, apărând semne precum slăbiciunea buzei sau pierderea sensibilității faciale. Paralizia ciliară este tipică, ea manifestându-se ca vedere încețoșată din cauza lipsei acomodării pupilare, cu păstrarea reflexului pupilar fotomotor. Neuropatia craniană poate fi urmată de hipotonie a mușchilor respiratori și abdominali, necesitând ventilație mecanică. Câteva săptămâni mai târziu, uneori concomitent cu atenuarea neuropatiei craniene, poate să apară o polineuropatie generalizată senzitivo-motorie, cu manifestări mai ales de sistem autonom (inclusiv cu hipotensiune) în unele cazuri. Sindromul clinic și natura lichidului cefalorahidian, cu hiperproteinorahie fără pleiocitoză, se aseamănă sindromului Guillain-Barré. Din punct de vedere morfopatologic, neuropatia difterică este o afecțiune neinflamatoare demielinizantă mediată de exotoxină. Ca regulă, dacă pacienții supraviețuiesc fazei acute, apare vindecarea treptată.

Alte complicații ale difteriei sunt: pneumonia, insuficiența renală, encefalita, infarctul cerebral și embolia pulmonară. Boala serului poate să apară consecutiv tratamentului cu antitoxină difterică (vezi „Tratamentul difteriei", în continuare).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de difterie se bazează pe semne și simptome clinice și pe teste de laborator specifice. Difteria respiratorie ar trebui luată în considerare în cazul pacienților cu odinofagie, exsudate faringiene și febră. Alte simptome posibile sunt: disfonia, stridorul sau paralizia palatului. Prezența pseudomembranelor ar trebui să ridice suspiciunea de difterie. Odată ce este stabilit diagnosticul clinic de difterie, antitoxina difterică trebuie administrată cât mai curând posibil.

Diagnosticul de laborator se bazează fie pe cultivarea *C. diphtheriae* sau a *C. ulcerans* toxigen de la nivelul infecției, fie pe evidențierea semnelor histopatologice caracteristice ale leziunilor. *C. pseudodiphtheriticum*, un microorganism netoxigen, este o componentă frecventă a florei microbiene faringiene și nu comportă un risc semnificativ. Probele de exsudat faringian trebuie trimise către laborator pentru cultivare, cu menționarea că se ia în discuție etiologia difterică. Această informație este necesară pentru alegerea unor medii de cultură speciale selective și pentru practicarea unor teste biochimice care să diferențieze *C. diphtheriae* de alte corinebacterii nazofaringiene comensuale. Toate tulpinile de *C. diphtheriae*, inclusiv cele netoxigene, trebuie trimise către CDC.

Diagnosticul difteriei cutanate necesită confirmare de laborator, întrucât leziunile nu sunt caracteristice și sunt dificil de diferențiat de celelalte dermatoze. Uneori, însă nu mereu, ulcerele difterice au un aspect perforat (fig. 42-2). Pacienții la care se depistează difterie cutanată ar trebui testați pentru prezența *C. diphtheriae* în nazofaringe. Mediile de cultură utilizate în cazul difteriei cutanate sunt aceleași cu cele utilizate în cazul difteriei respiratorii: mediul Löffler sau Tinsdale selectiv, pe lângă mediile neselective, precum agar-sânge. Așa cum s-a menționat anterior, difteria respiratorie este o boală cu raportare obligatorie în SUA, în timp ce difteria cutanată nu trebuie raportată.

TRATAMENT Difteria

ANTITOXINA DIFTERICĂ Administrarea rapidă a antitoxinei difterice este tratamentul esențial al difteriei respiratorii. Antitoxina – un antiser de cal – este eficientă atât în reducerea extinderii locale, cât și a riscului de complicații, precum miocardita sau neuropatia. Începerea rapidă a tratamentului cu antitoxină se asociază cu scăderea semnificativă a riscului de mortalitate. Inițierea rapidă a tratamentului este importantă deoarece antitoxina difterică nu poate neutraliza toxinele deja atașate de celule. Acest produs nu mai este disponibil comercial în SUA, însă se poate obține de la CDC sub forma unui protocol nou, experimental, de administrare, prin apelarea centrului de Operațiuni de Urgență la 770-488-7100; site-ul de pe internet relevant este *www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm.* Protocolul actual pentru utilizarea antitoxinei include o doză de test pentru a exclude hipersensibilitatea de tip imediat. Pacienții care prezintă hipersensibilitate necesită desensibilizare înainte de administrarea dozei terapeutice întregi.

TRATAMENT ANTIBIOTIC Antibioticele sunt utilizate în primul rând pentru prevenirea transmiterii la alți contacți susceptibili. Opțiunile recomandate de tratament sunt: (1) procain penicilina G în doză de 600.000 de unități (la copii, 12.500-25.000 U/kg) IM la 12 ore, până când pacientul poate înghiți fără durere, după care penicilina V orală se administrează de patru ori pe zi, 125-250 mg, până la o durată totală de tratament de 14 zile, sau (2) eritromicină în doză de 500 mg IV la 6 ore (la copii, 40-50 mg/kg/zi IV, împărțit în două sau în patru doze) până când pacientul poate înghiți, după care se poate administra oral în doză de 500 mg, de patru ori pe zi, până la o durată totală de tratament de 14 zile.



Un studiu clinic derulat în Vietnam a găsit că penicilina se asocia cu o rezoluție mai rapidă a febrei și cu o rată mai scăzută de rezistență bacteriană decât eritromicina; totuși, recăderile au fost mai frecvente sub tratament cu penicilină. Eritromicina împiedică sinteza proteică, ceea ce oferă un beneficiu în

oprirea mai rapidă a sintezei proteice decât un antibiotic β-lactamic, care acționează la nivelul peretelui celular. Alți agenți utili în cazul pacienților alergici la penicilină și care nu pot lua eritromicină sunt rifampicina și clindamicina. Eradicarea *C. diphtheriae* ar trebui verificată cel puțin la o zi după oprirea terapiei antibiotice. Este recomandată repetarea culturii din exsudat faringian peste două săptămâni. În cazul pacienților la care bacteria nu a fost eradicată consecutiv unui regim antibiotic de 14 zile cu penicilină sau eritromicină, se recomandă o cură adițională de 10 zile, urmată de repetarea culturii din exsudat faringian.

Difteria cutanată trebuie tratată în același mod ca difteria respiratorie. Indivizii infectați cu tulpini toxigene trebuie să primească antitoxină. Este important tratamentul cauzei subiacente a dermatozelor predispozante, pe lângă tratamentul suprainfecției cu *C. diphtheriae*.

După vindecarea difteriei respiratorii sau cutanate este necesară măsurarea nivelului de antitoxină la acești pacienți. Dacă s-a administrat antitoxină difterică, acest test trebuie făcut șase luni mai târziu. Acești pacienți necesită vaccinare adecvată (vezi „Profilaxie" în continuare) pentru a asigura producerea unor titruri protective de anticorpi, titruri care nu cresc în măsură suficientă în toate cazurile.

MANAGEMENT Pacienții la care se suspicionează difterie necesită spitalizare în camere izolate din punct de vedere respirator, cu urmărire atentă a funcțiilor cardiacă și respiratorie. Este recomandată efectuarea unei evaluări cardiace pentru a depista prezența miocarditei. Pentru pacienții cu pseudomembrane de mari dimensiuni se recomandă consultul unui medic anestezist sau al unui medic ORL-ist pentru determinarea necesității traheostomiei sau a intubării. În unele circumstanțe pseudomembranele pot fi îndepărtate chirurgical. Tratamentul cu glucocorticoizi nu s-a dovedit capabil să reducă riscul de miocardită sau de polineuropatie.

PROGNOSTIC

Difteria pseudomembranoasă fatală apare tipic la pacienții cu titruri neprotective de anticorpi sau la cei neimunizați. Pseudomembranele pot să crească în dimensiuni de la momentul prezentării inițiale. Factorii de risc pentru mortalitate sunt „gâtul de taur", miocardita cu tahicardie ventriculară, fibrilația atrială, blocul atrioventricular complet, vârsta >60 de ani sau <6 luni, alcoolismul, pseudomembranele care se extind excesiv, afectarea laringelui, a traheei sau a bronhiilor. Alt factor predictiv important este intervalul dintre apariția semnelor locale de boală și momentul administrării antitoxinei. Difteria cutanată are o rată de mortalitate joasă și este rareori asociată miocarditei sau neuropatiei periferice.

PROFILAXIE

Vaccinarea

Campaniile susținute de vaccinare a copiilor și rapelul vaccinării la adulți sunt răspunzătoare pentru incidența foarte scăzută a difteriei în cele mai multe țări dezvoltate. În prezent vaccinul toxoid antidifteric se administrează împreună cu vaccinul tetanic (cu sau fără vaccin antipertussis acelular adsorbit). DTaP (doză completă de toxoizi difteric și tetanic și vaccinul acelular antipertussis adsorbit) este vaccinul recomandat în mod curent copiilor de până la șapte ani; DtaP a înlocuit DTP (doză completă de toxoizi difteric și tetanic și vaccinul celular antipertussis) din 1997. Tdap este un vaccin cu toxoid tetanic, cu toxoid difteric redus și vaccin acelular antipertussis recomandat adolescenților și adulților. Tdap este aprobat pentru utilizare în SUA din 2005 și este recomandat ca rapel pentru copiii de 11-12 ani și în schemele de recuperare a vaccinării pentru copiii de 7-10 ani și de 13-18 ani. Din 2006 se recomandă: (1) ca adulții în vârstă de 19-64 de ani să primească o singură doză de Tdap dacă ultima doză de Td (toxoid tetanic și toxoid redus difteric, adsorbit) s-a administrat cu >10 ani înainte și (2) intervale de vaccinare de <10 ani pentru vaccinarea Tdap pentru cei care lucrează în mediile medicale, pentru adulții care vor fi în contact cu sugari și pentru adulții care nu au fost vaccinați antipertussis anterior. Adulții care au primit vaccin acelular antipertussis ar trebui să primească în continuare rapel cu vaccin Td la 10 ani. Schema de vaccinare este redată în detaliu în cap. 4.

Profilaxia contacților

Contacții apropiați ai pacienților cu difterie trebuie evaluați prin exsudat faringian și culturi pentru a detecta starea de purtător. După obținerea probelor pentru culturi, chimioprofilaxia antibiotică trebuie luată în considerare pentru toți contacții apropiați, chiar și în cazul celor cu culturi negative. Opțiunile de profilaxie sunt eritromicină oral, 7-10 zile, sau o singură doză intramusculară de benzatin penicilină G (1,2 milioane de unități pentru persoanele ≥6 ani sau 600.000 unități pentru copiii <6 ani).

Contacții pacienților cu difterie care au un statut incert al imunizării ar trebui să primească vaccinul adecvat cu toxoid difteric. Tdap (mai degrabă decât Td) este în prezent recomandat ca vaccin de rapel de elecție la adulții care nu au fost vaccinați recent cu un vaccin care conține pertussis acelular. Purtătorii de *C. diphtheriae* din comunitate necesită tratament și vaccinare în momentul identificării.

CORINEBACTERII NON-DIFTERICE ȘI SPECIILE ÎNRUDITE

Corinebacteriile non-difterice, denumite și *difteroizi* sau *corineforme*, sunt o grupă diversă de bacterii clasificate împreună datorită similitudinii secvenței nucleotidice a 16S ADNr. Diversitatea acestui grup este exemplificată de conținutul variat de citozină-guanină (45-70%). Deși sunt frecvent considerate bacterii colonizante sau contaminante,

difteroizii pot produce boală invazivă, mai ales la pacienții imunodeprimați. De exemplu, aceste bacterii au produs bacteriemie, endocardită sau alte infecții grave, mai ales în asociere cu catetere sau cu dispozitive protetice. Pacienții infectați cu difteroizi au frecvent multiple comorbidități sau imunosupresie. Mai multe dintre aceste microorganisme, precum *C. jeikeium* și *C. urealyticum*, se asociază cu rezistență la multiple antibiotice. *Rhodococcus equi*, o bacterie înrudită, poate produce pneumonie necrozantă sau infecții granulomatoase, mai ales la imunocompromiși. Alte specii înrudite care pot provoca infecții umane sunt *Actinomyces* (cunoscută anterior drept *Corynebacterium*) *pyogenes* și *Arcanobacterium* (cunoscută anterior drept *Corynebacterium*) *haemolyticum*.

MICROBIOLOGIE ȘI DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Aceste microorganisme sunt bacili non-acid-alcoolo-rezistenți, catalazo-pozitivi, aerobi sau facultativ anaerobi. Morfologia acestora este foarte variabilă; unele specii sunt mici și α-hemolitice (similar lactobacililor), în timp ce altele formează colonii mari, albe (similar fungilor). Mulți difteroizi necesită medii speciale (de exemplu, Löffler, Tinsdale sau mediu cu telurit) pentru a se dezvolta.

EPIDEMIOLOGIE

Oamenii reprezintă rezervorul natural pentru mai mulți difteroizi, precum *C. xerosis*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. minutissimum*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum* și *A. haemolyticum*. Rezervoarele animale sunt responsabile pentru portajul *A. pyogenes*, *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis*. Solul reprezintă rezervorul natural al *R. equi*.

C. pseudodiphtheriticum face parte din flora normală a faringelui și a pielii umane. *C. xerosis* se găsește pe piele, în nazofaringe și în conjunctivă, *C. auris*, la nivelul conductului auditiv extern și *C. striatum*, la nivelul zonei anterioare a narinelor și pe piele. *C. jeikeium* și *C. urealyticum* se găsesc în axilă, în zona organelor genitale și a perineului, mai ales la pacienții spitalizați. Infecțiile cu *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis* au fost asociate cu consumul laptelui crud de la vaci infectate.

CORINEBACTERII NON-DIFTERICE SPECIFICE

C. ulcerans

Acest microorganism produce o boală asemănătoare difteriei, fiind capabil să producă atât toxină difterică, cât și o toxină dermonecrozantă. *C. ulcerans* este un comensual al cailor și al vacilor, fiind izolat din laptele vacilor. Bacteria produce faringită exsudativă, mai ales în lunile de vară, în regiunile rurale, la indivizii expuși la vaci. Spre deosebire de difterie, infecția cu *C. ulcerans* este considerată o zoonoză. Porcii au fost identificați drept sursă de infecție a omului; transmiterea interumană nu este certă. Totuși, tratamentul cu antitoxină și antibiotice se impune atunci când se evidențiază *C. ulcerans* în căile respiratorii și se recomandă și investigarea contacților (inclusiv culturi din exsudatul faringian pentru a determina necesitatea profilaxiei antibiotice și a vaccinării în cazul persoanelor neimunizate anterior). Bacteriile cresc pe mediu Löffler, Tinsdale și telurit, dar și pe sânge-agar. Pe lângă faringita exsudativă, a fost raportată și boală cutanată cu *C. ulcerans*. Această bacterie este susceptibilă la multe antibiotice. Eritromicina și macrolidele par să fie agenții de elecție.

C. pseudotuberculosis (ovis)

Infecțiile produse de *C. pseudotuberculosis* sunt rare și apar aproape exclusiv în Australia. *C. pseudotuberculosis* produce limfadenită granulomatoasă supurativă și un sindrom de pneumonie eozinofilică la cei care lucrează cu cai, vite, capre și căprioare și la cei care consumă lapte nepasteurizat. Bacteria este un patogen veterinar important, producând limfadenită supurativă, abcese și pneumonie, însă este rareori un patogen uman. Există raportări de tratament eficient cu eritromicină și tetraciclină, chirurgia fiind uneori necesară.

C. jeikeium (grup JK)

În urma unui studiu din 1976 al bolilor produse de corinebacteriile non-difterice, CDC a recunoscut grupul JK ca un patogen oportunist important în rândul pacienților neutropenici; mai târziu, acesta s-a dovedit un agent important al infecțiilor oportuniste asociate SIDA. Astfel, microorganismul a fost reclasificat ca o specie separată, denumită *C. jeikeium*. Sindromul principal produs de *C. jeikeium* este sepsisul, care poate să apară împreună cu pneumonia, endocardita, meningita, osteomielita și abcesele epidurale. Factorii de risc pentru infecția cu *C. jeikeium* sunt malignitățile hematologice, neutropenia apărută secundar comorbidităților, spitalizarea prelungită, expunerea la antibiotice multiple și afectarea barierei tegumentare. Există dovezi conform cărora *C. jeikeium* face parte din flora normală a regiunilor inghinale, axilare, genitale și perirectale la pacienții spitalizați.

Antibioterapia cu spectru larg pare să selecteze specii colonizante. Deși descris inițial în SUA, cazuri de *C. jeikeium* au fost raportate și în Europa. Acești cocobacili gram-pozitivi, care se aseamănă într-o mică măsură streptococilor, cresc pe sânge-agar sub forma unor colonii mici, gri-albicioase, lucioase, nehemolitice. *C. jeikeium* este deficitar de urează și nitrat reductază și nu fermentează majoritatea carbohidraților. Este rezistent la majoritatea antibioticelor testate, cu excepția vancomicinei. Terapia eficientă necesită îndepărtarea sursei de infecție, indiferent că aceasta este un cateter, o proteză articulară sau o proteză valvulară. Au existat eforturi de prevenire a infecțiilor cu *C. jeikeium* prin utilizarea unui săpun antibacterian în cadrul îngrijirii pacienților aflați la risc înalt din secțiile de terapie intensivă.

C. urealyticum (grupa D2)

C. urealyticum a fost identificată ca o *Corynebacterium* non-difterică ureazo-pozitivă în 1972 și reprezintă un agent etiologic al sepsisului și al infecțiilor de tract urinar. Acest microorganism pare să producă infecții severe de tract urinar, cunoscute ca *cistita cu cruste alcaline*: o infecție inflamatoare cronică a vezicii urinare asociată cu depunerea de fosfat de amoniu și magneziu pe suprafața pereților și a leziunilor ulcerative ale vezicii urinare. S-au raportat cazuri de uropatie obstructivă produsă de această bacterie la pacienții cu transplant renal. *C. urealyticum* poate să producă și pneumonie, peritonită, endocardită, osteomielită și infecții ale plăgilor. Din punctul de vedere al rezistenței, se aseamănă cu *C. jeikeium*, fiind rezistent la aproape toate antibioticele cu excepția vancomicinei, care poate trata eficient infecțiile severe.

C. minutissimum

Eritrasma este o infecție cutanată cu producerea de pete roșii-maronii, maculare, pruriginoase, intertriginoase, cu aspect solzos. Observate sub lampa Wood, au fluorescență roșu-coral. *C. minutissimum* pare să fie o cauză comună a eritrasmei, deși există dovezi că aceasta ar putea avea o etiologie plurimicrobiană în anumite contexte. În plus, acest microb fluorescent s-a asociat cu bacteriemie la pacienții cu malignități hematologice. Eritrasma răspunde la tratamentul cu eritromicină, claritromicină, clindamicină sau acid fusidic topic; infecțiile mai severe pot să necesite tratament oral cu macrolide.

ALTE CORINEBACTERII NON-DIFTERICE

C. xerosis este un comensual uman prezent la nivelul conjunctivei, al nazofaringelui și al pielii. Acest microorganism netoxigen poate fi uneori cauza infecțiilor invazive la pacienți imunocompromiși sau postoperator la pacienții cu proteze articulare. *C. striatum* se găsește la nivelul zonei anterioare a narinelor și pe piele, pe față și în regiunea superioară a trunchiului la indivizii sănătoși. Deși netoxigenă, această bacterie a fost asociată cu apariția de infecții oportuniste invazive la pacienții grav bolnavi sau la cei imunocompromiși. *C. amycolatum* este o specie izolată de pe suprafața pielii și poate fi identificat pe baza secvenței unice a ARN ribozomal 16S; produce infecții oportuniste. *C. glucuronolyticum* este o specie nelipofilă, care produce infecții ale tractului urogenital masculin, precum prostatita sau uretrita. *C. imitans* a fost identificat în Europa de Est drept o cauză netoxigenă de faringită. *C. auris* a fost izolat de la copii cu otită medie și este susceptibil la fluorochinolone, rifampicină, tetracicline și vancomicină, dar este rezistent la penicilină G și cu sensibilitate variabilă la macrolide. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) este un component netoxigen al florei umane normale. Infecțiile umane, mai ales endocardita pe proteză valvulară sau pe valve native și pneumonia invazivă, sunt rare. Deși *C. pseudodiphtheriticum* poate fi izolat din nazofaringele pacienților suspicionați de difterie, el reprezintă o parte a florei normale care nu produce toxină difterică. *C. propinquum*, o rudă apropiată a *C. pseudodiphtheriticum*, aparține grupului ANF-3 al CDC și se poate izola de la nivelul tractului respirator uman și din sânge. *C. afermentans* subspecia *lipophilum* aparține grupului ANF-1 al CDC și a fost izolat în hemoculturi sau în cazul infecțiilor producătoare de abcese. *C. accolens* se poate identifica la nivelul drenajelor din răni, în exsudate faringiene și în spută și poate produce endocardită. *C. bovis* este un comensual veterinar și nu este clar dacă are capacitatea de a produce boală la om. *C. aquaticum* este un microorganism acvatic, uneori acesta putând fi izolat de la pacienții care utilizează dispozitive medicale (de exemplu, pentru dializa peritoneală cronică sau cateterele venoase).

RHODOCOCCUS

Specia *Rhodococcus* este înrudită filogenetic corinebacteriilor. Acești cocobacili gram-pozitivi pot produce infecții asemănătoare tuberculozei (cu morfopatologie granulomatoasă) la oameni. Deși *R. equi* este specia cea mai cunoscută, au fost identificate și alte specii precum *R.*(numită și *Gordonia) bronchialis*, *R.*(numită și *Tsukamurella) aurantiacus*, *R. luteus*, *R. erythropolis*, *E. rhodochrous* și *R. rubropertinctus*. *R. equi* este cunoscut drept o cauză a pneumoniei la cai încă din 1920; acesta produce infecții asemănătoare la vaci, oi și porci. *R. equi* se găsește pe sol, fiind un microb din mediu. Bacteriile au lungimi variabile și produc colonii mucoide mari, neregulate. *R. equi* nu fermentează carbohidrații și nu lichefiază gelatina, fiind frecvent acid-alcoolo-rezistent. Este un patogen intracelular al macrofagelor, putând produce granuloame necrozante și de cazeificare. Adeseori produce infecții pulmonare, dar poate produce și infecții ale creierului, ale oaselor și ale pielii. Cel mai frecvent boala produsă de *R. equi* se manifestă ca pneumonie nodulară cavitantă a lobului superior, tablou care se aseamănă cu cel întâlnit în cazul tuberculozei și al nocardiozei. Majoritatea pacienților sunt imunocompromiși, fiind frecvent infectați cu HIV. Pot să apară și leziuni nodulare subcutanate. Astfel, *R. equi* trebuie luat în considerare în diagnosticul etiologic diferențial la toți pacienții care prezintă sindrom tuberculosis-like.

Infecția cauzată de *R. equi* poate fi tratată eficient cu antibioticele care pătrund intracelular, precum macrolidele, clindamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazolul, tigeciclina și linezolidul. Antibioticele β-lactamice nu sunt utile în acest context. Microorganismul este susceptibil în mod normal la vancomicină, acesta fiind antibioticul de elecție, deși există circumstanțe în care s-ar putea prefera tratamentul bactericid oral, precum cel cu linezolid.

ACTINOMYCES PYOGENES

A. pyogenes este o cauză importantă a ulcerelor picioarelor la om în zonele rurale din Thailanda. *A. pyogenes* este un patogen bine cunoscut al vitelor, al oilor, al caprelor și al porcilor.

Au fost raportate câteva cazuri de sepsis, endocardită, artrită septică, pneumonie, meningită și empiem la om. Bacteria este susceptibilă la β-lactamine, tetracicline, aminoglicozide și fluorochinolone.

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM

A. haemolyticum a fost identificat ca agent al infecțiilor plăgilor în cazul soldaților americani în Pacificul de Sud în timpul celui de-al Doilea Război Mondial. Această bacterie pare să fie un comensual al nazofaringelui uman și al pielii, dar poate produce faringită sau ulcere cutanate cronice. Spre deosebire de cauzele mai frecvente de faringită, precum *Streptococcus pyogenes*, *A. haemolyticum* produce un rash scarlatiniform pe trunchi și pe extremități proximal în aproape jumătate dintre cazuri; această boală este uneori confundată cu sindromul de șoc toxic. Întrucât faringita cu *A. haemolyticum* afectează în primul rând adolescenții, s-a emis ipoteza că sindromul de faringită-rash ar putea reprezenta o boală copatogenă sau sinergică cu infecțiile cu EBV sau o infecție secundară oportunistă consecutiv infecției cu EBV. *A. haemolyticum* poate produce și bacteriemie, infecții ale țesuturilor moi, osteomielită și pneumonie cavitară, mai ales dacă pacientul este diabetic. Bacteria este susceptibilă la β-lactamine, macrolide, fluorochinolone, clindamicină, vancomicină și doxiciclină. Au existat raportări de bacterii rezistente la penicilină.

CAPITOLUL 43

INFECȚIILE CU *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Elizabeth L. Hohmann ■ Daniel A. Portnoy

L. monocytogenes este un bacil alimentar care poate produce infecții serioase, mai ales la femeile gravide și la indivizii imunocompromiși. *L. monocytogenes* este în același timp o bacterie ubicuitară saprofită din mediu, cât și un patogen facultativ intracelular, cu o plajă largă de posibile gazde. Oamenii reprezintă probabil gazde accidentale ale acestei bacterii. *L. monocytogenes* este relevant nu doar din punct de vedere clinic, ci și în cercetare, această bacterie fiind utilizată ca model de patogen intracelular pentru studiul mecanismelor de bază ale patogenezei microbiene și ale imunității gazdei.

MICROBIOLOGIE

L. monocytogenes este un bacil facultativ anaerob, nesporulant, gram-pozitiv, care poate crește într-o gamă variată de temperaturi, inclusiv la temperaturi scăzute. Microorganismul este mobil în faza de creștere la temperaturi joase, dar mult mai puțin la 37°C. Cea mai mare parte dintre bolile listerice umane sunt cauzate de serotipurile 1/2a, 1/2b și 4. *L. monocytogenes* produce o β-hemoliză slabă pe sânge-agar, β-lizina acestuia fiind un determinant esențial al patogenității sale.

PATOGENEZA

Infecțiile cu *L. monocytogenes* apar consecutiv ingestiei de alimente contaminate care conțin bacterii în cantitate mare. Conversia de la fenotipul de saprofit din mediu la patogen depinde de coordonarea determinanților bacterieni patogenici care mediază accesul intracelular, creșterea intracelulară și trasmiterea de la celulă la celulă. Multe dintre strategiile patogene ale bacteriei pot fi examinate experimental în modelele de infecții pe culturi de țesuturi; un astfel de model este descris în **fig. 43-1**. La fel ca alți patogeni enterici, *L. monocytogenes* își induce internalizarea în celule care nu sunt fagocitice în mod normal. Accesul intracelular este mediat de proteinele de suprafață ale gazdei, cunoscute ca *internaline*. Accesul intracelular mediat de internaline este important pentru depășirea membranelor intestinală, hematoencefalică și fetoplacentară, deși cercetările asupra traficului *L. monocytogenes* de la intestin la creier sau la făt sunt de abia la început. Într-un model animal cu femele de porci de Guineea gestante s-a arătat că *L. monocytogenes* a trecut de la organele materne către placentă; surprinzător, aceste bacterii au trecut și de la organele fetale către cele materne. Aceste informații sunt în concordanță cu ipoteza conform căreia pierderea sarcinii este un mecanism de apărare al gazdei pentru a elimina focarul de infecție.

Unul dintre principalii determinanți ai patogenității *L. monocytogenes* este β-hemolizina acestuia, listeriolizina O (LLO). LLO este o hemolizină care formează pori într-o manieră colesterol-dependent (citolizinele înrudite sunt streptolizina O, pneumolizina și perfringolizina O,

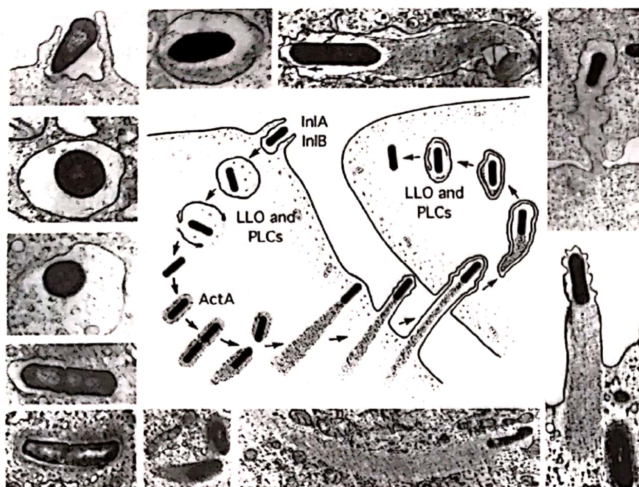


FIGURA 43-1
Fazele ciclului de viață intracelular al *Listeria monocytogenes*. Diagrama centrală arată penetrarea intracelulară, ieșirea din vacuolă, nucleerea actinei, motilitatea prin exploatarea filamentelor actinice și transmiterea de la celulă la celulă. În jurul diagramei sunt imagini reprezentative de microscopie electronică, din care au fost derivate informațiile din diagramă. ActA, proteina de suprafață care mediază nucleerea filamentelor de actină ale gazdei pentru a propaga bacteria intra- și intercelular; LLO, listeriolizina O; PLC, fosfolipazele C; Inl, internalina. Vezi textul pentru mai multe detalii. (*Adaptată cu permisiune după LG Tilney și DA Portnoy: Cell Biol 109:1597, 1989. ©Rockefeller University Press.*)

toate acestea fiind produse de patogeni extracelulari). LLO mediază în principal ruptura membranei fagozomale formate consecutiv fagocitozei *L. monocytogenes*. Mecanismul de acțiune probabil al LLO constă în inserarea acesteia în fagozomul acidifiant, prevenind astfel maturizarea veziculei. În plus, LLO acționează ca un por care permite translocarea uneia sau a ambelor fosfataze ale LLO, acestea contribuind și ele la liza vacuolară. Sinteza și activitatea LLO este controlată la mai multe niveluri pentru a asigura limitarea activității sale litice strict la nivelul vacuolelor acide, fără afectarea citosolului. Mutațiile LLO care influențează sinteza acesteia, timpul de înjumătățire citosolic sau pH-ul optim determină toxicitate prematură pentru celulele infectate. Există o relație invers proporțională între toxicitate și virulență – cu cât tulpina este mai citotoxică, cu atât este mai puțin virulentă *in vivo*. Această relație poate să pară paradoxală, însă *L. monocytogenes* beneficiază de păstrarea integrității celulare.

La scurt timp după expunerea la citosolul celulei eucariote, *L. monocytogenes* exprimă proteina de suprafață ActA care mediază integrarea nucleară a filamentelor de actină ale gazdei pentru a propaga bacteria la nivel intra- și intercelular. ActA imită proteinele gazdei din familia proteinelor sindromului Wiskott-Aldrich (WASP), prin promovarea nucleerii actinei de către complexul Arp2/3. Astfel, *L. monocytogenes* poate pătrunde în citosolul celor mai multe celule eucariote sau în cele mai multe extracte celulare, putând să utilizeze sistemul de motilitate conservat sau esențial ce are la bază actina. Alți patogeni diferiți, precum *Shigella, Mycobacterium, Ricketsia* și *Burkholderia* spp. utilizează o strategie patogenă asemănătoare pentru a permite răspândirea de la celulă la celulă fără a se expune la mediul extracelular.

RĂSPUNSUL IMUN

Răspunsurile imune primar și secundar la *L. monocytogenes* au fost studiate în detaliu la șoareci. La scurt timp după injectarea IV, majoritatea bacteriilor ajung în celulele Kupffer din ficat, iar altele ajung în celulele dendritice splenice și macrofage. Listeriile care supraviețuiesc activității bactericide a macrofagelor infectate inițial cresc în citosol și se transmit de la celulă la celulă. În consecință sunt infectate hepatocitele. Neutrofilele reprezintă un mecanism esențial al apărării imunitare în primele 24 de ore de infecție, iar mobilizarea ulterioară de macrofage de la nivelul măduvei osoase este critică ulterior acestui moment. Șoarecii care supraviețuiesc infecției subletale elimină infecția într-o săptămână și prezintă consecutiv imunitate protectoare. Studiile pe șoareci knock-out au fost esențiale în diferențierea rolurilor chemokinelor și citokinelor pe parcursul infecției. De exemplu, interferonul γ și factorul de necroză tumoral (TNF) sunt esențiale în controlul infecției. În timp ce sistemul imunitar înnăscut poate realiza controlul infecției, răspunsul imun dobândit este necesar pentru asigurarea imunității la infecții următoare. Imunitatea este mediată celular; anticorpii nu joacă un rol important. Celulele efectoare esențiale sunt celulele T CD8+; acestea recunosc și lizează celulele infectate, bacteriile care rămân consecutiv în spațiul extracelular fiind distruse de fagocitele circulante activate. Animalele care supraviețuiesc încărcării cu doze subletale de bacterii devin imune la reinfecție. O caracteristică a modelului *L. monocytogenes* este că vaccinurile inactivate nu conferă imunitate durabilă. Explicația acestei descoperiri este multifactorială, constând în producerea citokinelor adecvate și compartimentalizarea proteinelor bacteriene pentru procesarea și prezentarea antigenică. Întrucât această bacterie are capacitatea de a induce un răspuns imun mediat celular robust, au fost prelucrate tulpini atenuate pentru a exprima antigene străine, astfel putând fi utilizate ca vaccinuri împotriva cancerului sau a altor boli infecțioase.

EPIDEMIOLOGIE

L. monocytogenes pătrunde în mod obișnuit în organism prin intermediul alimentelor, prin tractul gastrointestinal. Listerioza este cel mai adesea sporadică, deși au fost descrise și epidemii. Incidențele recente anuale în SUA variază între 2-9 cazuri la un milion de persoane. Nu există dovezi epidemiologice sau clinice care să sprijine transmiterea interumană (altfel decât prin trasmitere verticală de la mamă la făt) sau transmiterea pe cale acvatică. Având în vedere supraviețuirea și multiplicarea acestuia cu succes la temperaturi de refrigerare, *L. monocytogenes* este prezent frecvent în alimentele procesate și neprocesate de origine vegetală sau animală, mai ales în brânzeturi moi, carne



semipreparată, crenvurști, lapte sau salate. Întrucât aprovizionarea cu alimente este din ce în ce mai centralizată și gazdele sănătoase tolerează bine microorganismul, epidemiile pot să nu fie evidente; electroforeza în gel și câmp pulsat este utilă în conectarea cazurilor de boală cu anumite alimente. FoodNet, un program activ de supraveghere din SUA, nu a documentat vreo modificare semnificativă în incidența estimată a listeriozei din 2005 și până în 2008. Food and Drug Administration are o politică de toleranță zero în cazul alimentelor care nu necesită gătire infestate cu *L. monocytogenes*.

DIAGNOSTIC

Simptomele listeriozei se suprapun în mare măsură simptomelor altor boli infecțioase. Diagnosticul precoce necesită luarea în considerare a acestei boli mai ales la pacienții aflați în risc crescut: gravide, vârstnici, nou-născuți, indivizi imunocompromiși prin transplantul de organe, neoplazici, pacienții aflați în tratament cu antagoniști TNF sau glucocorticoizi ori pacienți care prezintă comorbidități cronice, precum alcoolismul, diabetul, boala renală, bolile reumatologice sau supraîncărcarea cu fier. Meningita la adulții mai în vârstă (mai ales în caz de abces parenchimatos sau subcortical) ar trebui să conducă la suspiciunea de infecție cu *L. monocytogenes*. Uneori listerioza poate afecta indivizii sănătoși, tineri, în afara sarcinii. Pacienții infectați cu HIV sunt însă la risc crescut; totuși, listerioza pare să poată fi prevenită prin profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), administrată pentru prevenirea altor infecții asociate SIDA. Diagnosticul se face prin hemocultură, culturi din lichid cefalorahidian (LCR) sau lichid amniotic. *L. monocytogenes* poate fi confundată cu „difteroizi“ sau pneumococi pe frotiurile Gram din LCR sau poate să aibă un fenotip gram-variabil și să fie confundată cu *Haemophilus* spp. Testele serologice și prin reacția de polimerizare în lanț nu au utilitate clinică în prezent.

MANIFESTĂRI CLINICE

Listerioza poate să se prezinte sub forma mai multor sindroame clinice, dintre care meningita și septicemia sunt cele mai frecvente. În cazul infecției iepurilor poate să apară monocitoza, însă aceasta nu este caracteristică infecției umane.

Gastroenterita

Gastroenterita produsă de listeria a devenit cunoscută odată cu o serie de epidemii de la sfârșitul anilor 1980. Aceasta apare în primele 48 de ore după ingestia unui inocul bacterian voluminos în alimente, precum laptele, mezelurile sau salatele. Frecvența apariției episoadelor de gastroenterită este mare (50-100%). *L. monocytogenes* nu se caută și nici nu se evidențiază de rutină în materiile fecale, dar ar trebui luată în considerare în caz de epidemie, când culturile nu demonstrează prezența altor patogeni. Boala intestinală sporadică este rară. Manifestările includ febră, diaree, cefalee și semne sistemice. Cea mai mare epidemie raportată până în prezent a avut loc într-o școală din Italia, afectând peste 1.566 de indivizi; circa 20% din aceștia au fost spitalizați, însă o singură persoană a prezentat hemoculturi pozitive. Boala gastrointestinală izolată nu necesită tratament antibiotic. Studiile de supraveghere arată că 0,1-5% din adulții sănătoși asimptomatici au coproculturi pozitive pentru această bacterie.

Bacteriemia

Septicemia cu *L. monocytogenes* se manifestă cu febră, frisoane și mialgii/artralgii și nu poate fi diferențiată de septicemia produsă de alt agent etiologic. Simptomele meningeale, semnele neurologice de focar sau modificările statusului mintal pot să sugereze acest diagnostic. Bacteriemia apare la 70-90% din pacienții neoplazici cu listerioză. La femeile gravide apare frecvent un sindrom pseudogripal, cu febră. Endocardita pe proteză valvulară este o complicație rară, care se soldează cu mortalitate în 35-50% din cazuri. La femeile gravide fără simptome de afectare a sistemului nervos central (SNC) este prudentă efectuarea unei puncții lombare, chiar dacă nu este neapărat necesară.

Meningita

L. monocytogenes produce 5-10% din toate cazurile de meningită bacteriană comunitară la adulți în SUA. Ratele de fatalitate sunt între 15 și 26% și par constante în timp. Acest diagnostic trebuie luat în considerare la toți adulții vârstnici sau cu boli cronice cu meningită „aseptică“. Meningita este mai frecvent subacută (boala devenind evidentă pe parcursul mai multor zile) decât în cazul altor etiologii bacteriene, semne precum rigiditatea nucală sau alte semne meningeale fiind mai rare. Fotofobia este rară. Semnele focale și convulsiile sunt frecvente în unele raportări, dar nu în toate. Profilul LCR în meningita listerică prezintă cel mai frecvent hiperleucocitoză (100-5.000/μL, rareori mai înaltă); 75% din pacienți au titruri de leucocite <1.000/μL, frecvent cu predominanță neutrofilică mai modestă decât în cazul meningitei de alte etiologii bacteriene. Hipoglicorahia și rezultatele pozitive la frotiul Gram apar la 30-40% din cazuri. Poate să apară hidrocefalia.

Meningoencefalita și infecțiile focale ale SNC

L. monocytogenes poate invada direct parenchimul cerebral, producând cerebrită sau abces focal. Aproximativ 10% dintre cazurile de infecție a SNC prezintă abcese secundar diseminării bacteriemice; acești pacienți au frecvent hemoculturi pozitive. Concomitent poate exista și meningită, însă compoziția LCR poate fi normală. Abcesele pot fi greșit diagnosticate ca tumori metastatice sau primare și rareori pot apărea la nivelul cerebelului sau al măduvei spinării. Invadarea trunchiului cerebral conduce la rombencefalită severă la vârstnicii altfel sănătoși. Prezentarea poate fi bifazică, cu prodrom febril și cefalee, urmate de deficite asimetrice ale nervilor cranieni, semne cerebeloase și deficite hemiparetice și hemisenzoriale. Poate să apară insuficiența respiratorie. Prezentarea clinică subacută și lipsa

modificărilor marcate ale LCR pot să întârzie diagnosticul, care este sugerat de RMN prin prezența unor leziuni cu priză de contrast inelară după injectarea de gadoliniu și a leziunilor hiperintense pe secvența de difuzie-ponderată. RMN este superioară CT în diagnosticul acestor leziuni.

Infecția la gravide și nou-născuți

Listerioza în sarcină este o infecție severă. Prezentarea clinică inițială este nespecifică, cu boală febrilă acută sau subacută și mialgii, artralgii, lombalgii și cefalee. Gravidele cu listerioză au frecvent bacteriemie. Acest sindrom impune recoltarea hemoculturilor, mai ales în absența altor cauze evidente. Implicarea SNC este rară în absența altor factori de risc. Nașterea prematură este o complicație frecventă, diagnosticul fiind pus postpartum. Între 70-90% din feți devin infectați. Tratamentul prepartum al femeilor cu bacteriemie crește probabilitatea de naștere a unui copil sănătos. Femeile evoluează în general bine după naștere: decesul matern apare foarte rar, chiar dacă diagnosticul este tardiv. Ratele de mortalitate pentru feții infectați *in utero* pot să ajungă la 50%; la feții născuți și tratați cu antibiotice ratele de mortalitate sunt mai mici (aproximativ 20%). *Granulomatosis infantiseptica* este o infecție listeriană fetală severă, cu microabcese miliare și granuloame diseminate, mai ales la nivelul pielii, al ficatului și al splinei. Infecțiile neonatale mai puțin severe sunt simptomatice chiar de la naștere. Boala neonatală „cu debut tardiv“ apare în mod tipic la 10-30 de zile postpartum. Mamele copiilor cu listerioză cu debut tardiv nu sunt bolnave.

TRATAMENT **Infecțiile produse de *Listeria monocytogenes***

Nu există studii clinice care să compare utilizarea mai multor antibiotice în tratamentul infecțiilor cu *L. monocytogenes.* Datele obținute din studiile *in vitro* și pe animale, precum și cele din studiile clinice observaționale, sugerează că ampicilina este antibioticul de elecție, deși penicilina este și ea înalt activă. Adulții trebuie să primească ampicilină IV în doze mari (2 g la 4 ore) și mulți experți recomandă adăugarea gentamicinei pentru obținerea unui efect sinergic (1-1,7 mg/kg la 8 ore); studiile clinice retrospective necontrolate nu au ajuns la rezultate concludente, însă un studiu sugerează că gentamicina ar putea să nu fie utilă. TMP-SMX pe cale IV este cea mai bună alternativă în cazul pacienților alergici la penicilină (15-20 mg/kg/zi împărțite în mai multe doze, la 6-8 ore). Dozele recomandate se referă la cazurile cu infecție a SNC și bacteriemie (vezi în continuare pentru durata recomandată a tratamentului); dozele trebuie reduse la pacienți cu insuficiență renală. Un studiu nerandomizat de mici dimensiuni sprijină administrarea unei combinații de ampicilină și TMP-SMX. Raportările de caz documentează tratamentul eficient cu vancomicină, imipenem, meropenem, linezolid, tetraciclină sau macrolide, deși există raportări de eșec terapeutic sau de agravare a bolii în cazul unora dintre acești agenți. Cefalosporinele nu sunt eficiente și nu ar trebui utilizate. Nou-născuții trebuie să primească doze de ampicilină și gentamicină în funcție de greutate.

Durata terapiei depinde de sindromul clinic: două săptămâni în caz de bacteriemie, trei săptămâni în caz de meningite, șase până la opt săptămâni în caz de abcese cerebrale/encefalită și patru până la șase săptămâni în caz de endocardită, atât la adulți, cât și la nou-născuți. Listerioza neonatală cu debut precoce este mai severă și necesită tratament mai mult de două săptămâni.

COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

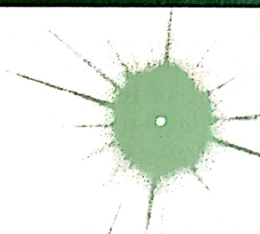
Mulți pacienți sunt diagnosticați rapid și se recuperează complet în urma tratamentului, însă în cazul pacienților cu abcese cerebrale sau cu rombencefalită sechelele neurologice permanente sunt frecvente. Au fost raportate infecții focale ale organelor viscerale, ale ochilor, ale pleurei, ale peritoneului sau ale spațiului pericardic, ale oaselor sau ale articulațiilor. Din 100 de nou-născuți tratați într-un studiu, 60% s-au recuperat complet, 24% au decedat și 13% au prezentat deficite neurologice pe termen lung sau alte complicații.

PROFILAXIE

Persoanelor sănătoase li se recomandă precauțiile obișnuite la consumarea alimentelor: gătirea completă a cărnurilor, spălarea legumelor proaspete, curățarea ustensilelor și evitarea lactatelor nepasteurizate. În plus, persoanele la risc de listerioză, inclusiv femeile însărcinate, ar trebui să evite brânzeturile moi (deși cele tari și iaurtul nu sunt problematice) și ar trebui să evite consumarea mâncărurilor semipreparate și a mezelurilor sau să le încălzească complet, deși riscul absolut al consumului acestora este relativ scăzut.

CAPITOLUL 44

TETANOSUL



C. Louise Thwaites ■ Lam Minh Yen

Tetanosul este o boală acută care se manifestă prin spasme ale mușchilor scheletici și tulburări ale sistemului nervos autonom. Este produsă de neurotoxina bacteriei *Clostridium tetani* și este complet prevenibilă prin vaccinare. *C. tetani* se găsește peste tot în lume, tetanosul apărând mai ales în zonele unde acoperirea vaccinală este scăzută. În țările dezvoltate, boala apare uneori la persoanele incomplet vaccinate. Tetanosul manifest este o boală severă indiferent de contextul în care apare, cu o rată mare a mortalității.

DEFINIȚIE

Diagnosticul tetanosului se stabilește clinic (uneori și paraclinic, prin confirmarea de laborator a prezenței bacteriei; vezi în continuare la „Diagnostic"), definițiile de caz fiind frecvent utilizate pentru a facilita evaluările clinice și epidemiologice. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definește tetanosul ca „debutul brusc al hipertoniei sau [...] contracții musculare dureroase (de obicei, la nivelul mușchilor mandibulei și ai gâtului) și spasme musculare generalizate fără altă cauză evidentă". Tetanosul neonatal este definit de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca „o boală care apare la copiii cu o capacitate normală de a suge și de a plânge în primele două zile de viață, dar care pierd această capacitate între zilele trei și 28 de viață, care devin rigizi și au spasme". Luând în considerare prezentarea clinică specifică a tetanosului, anamneza permite în mod normal încadrarea corectă a acestor manifestări, cu un index mare de probabilitate. OMS definește tetanosul matern în funcție de apariția în timpul sarcinii sau în primele șase săptămâni după terminarea acesteia (indiferent dacă aceasta este prin naștere sau avort).

ETIOLOGIE

C. tetani este un bacil anaerob, gram-pozitiv, care formează spori; aceștia sunt înalt rezistenți la condițiile de mediu, inclusiv la fierbere și la mulți dezinfectanți. În plus, sporii de *C. tetani* supraviețuiesc în intestinele multor animale, portajul fecal fiind frecvent. Sporii sau bacteriile pătrund în organism prin intermediul abraziunilor, al plăgilor sau, în cazul nou-născuților, prin bontul ombilical. Odată aflate într-un mediu anaerob, aceste microorganisme cresc, se multiplică și eliberează toxina tetanică, o exotoxină care pătrunde în sistemul nervos central, provocând boala. Concentrații foarte mici ale acestei toxine sunt suficiente pentru a produce tetanos (doza minimă letală la om este de 2,5 ng/kg).

La aproximativ 20% din cazurile de tetanos nu se depistează nicio poartă de intrare lezională la nivelul pielii. Abraziunile superficiale de pe membrele inferioare reprezintă cele mai frecvente porți de intrare la adulți. Infecțiile mai profunde (de exemplu, cele care sunt cauzate de fracturi deschise, avort sau injectare de droguri) se asociază cu boală mai severă și prognostic mai nefavorabil. La nou-născuți infecția bontului ombilical poate să fie cauzată de îngrijirea neadecvată a acestuia; în unele culturi, cordonul este tăiat cu iarbă sau la nivelul acestuia sunt aplicate excremente animale. Circumcizia și perforarea urechilor poate să conducă la tetanos neonatal.

EPIDEMIOLOGIE



Este dificilă obținerea unor date epidemiologice de calitate despre incidența globală a tetanosului, subraportarea cazurilor de tetanos fiind de notorietate. Există studii care au raportat că în unele părți ale lumii doar 2-10% din cazurile de tetanos sunt raportate. Estimările făcute la începutul anilor 1980 sugerează că tetanosul a produs peste un milion de decese anual. Pe măsură ce rata vaccinării globale s-a îmbunătățit, a scăzut numărul de cazuri, mai ales în rândul copiilor și al nou-născuților, care au reprezentat țintele acestor campanii de vaccinare. În 2006, în Asia de Sud-Est și în Africa au murit aproximativ 290.000 de persoane din cauza tetanosului.

Eliminarea tetanosului matern și neonatal este unul dintre scopurile OMS și ale programului acesteia Expanded Programme on Immunization (EPI). Aproximativ 5% din cazurile de deces matern din anii 1990 au fost atribuite tetanosului matern. Tetanosul la femeile însărcinate și la nou-născuți poate fi prevenit prin imunizarea mamelor în cursul sarcinii (vezi „Profilaxie" mai târziu în cursul capitolului). Deși acoperirea vaccinală este în creștere, tetanosul matern și neonatal reprezintă în continuare o problemă de sănătate publică la nivel mondial, producând aproximativ 180.000 de decese pe an.

Tetanosul este o boală rară în țările dezvoltate ale lumii. În 2007 au fost raportate doar 28 de cazuri în SUA. Majoritatea cazurilor apar la indivizii nevaccinați sau incomplet vaccinați. Persoanele cu vârsta >60 de ani sunt la risc crescut de a contracta tetanos întrucât titrul de anticorpi scade în timp. Utilizatorii de droguri injectabile – mai ales cei care își injectează heroină subcutanat – sunt recunoscuți ca o grupă de risc major. Între 1995 și 2000, 15-18% dintre cazurile de tetanos înregistrate în SUA au apărut la utilizatorii de droguri. În Marea Britanie în 2004 a apărut o epidemie similară de tetanos, în contextul în care această țară raportase o rată scăzută de tetanos la utilizatorii de droguri. Motivele care să explice această epidemie sunt neclare, dar se consideră că au fost implicați mai mulți factori, precum contaminarea heroinei, vaccinarea incompletă sau administrarea de droguri subcutanat sub formă de depozit (*skin-popping*).

PATOGENEZĂ

C. tetani produce două exotoxine: tetanolizina și tetanospasmina. Tetanolizina este înrudită cu toxinele clostridiilor și cu streptolizina, fără să joace un rol în patogeneza bolii. Tetanospasmina este cunoscută în general ca „toxina tetanică", fiind neurotoxina care produce manifestările bolii.

Toxina este transportată către nucleii nervilor cranieni sau către coarnele anterioare ale măduvei spinării prin transport intra-axonal. Toxina este produsă sub forma unei proteine unice de 150-kDa, care este clivată pentru a produce un lanț greu (100-kDa) și unul ușor (50-kDa), legate printr-o legătură disulfidică și prin legături necovalente. Capătul carboxi-terminal al lanțului greu se leagă de componente specifice din membrana celulară a motoneuronilor α la nivelul fantei presinaptice; se pare că acesta se leagă atât de polisialogangliozide, cât și de alte proteine membranare. Această legare conduce la internalizarea toxinei. (Toxina botulinică pătrunde în sistemul nervos prin aceeași metodă, însă rămâne la nivelul joncțiunii neuromusculare, producând astfel manifestări clinice diferite).

Odată pătrunsă în neuron, toxina accesează un sistem de transport retrograd, fiind astfel transportată într-o manieră aparent înalt specifică proximal, la nivelul corpului neuronului motor. Spre deosebire de alte componente endozomale, care sunt supuse acidifierii după internalizare, toxina tetanică este transportată într-un mediu în care pH-ul este atent reglat pentru a preveni modificările conformaționale ale acesteia, care ar conduce la expulzarea în citoplasmă a lanțului ușor.

Următoarea etapă în traficul toxinei este mai puțin înțeleasă, însă constă în evitarea de către enzima tetanică a rutei fiziologice de degradare lizozomală și obținerea accesului la nivelul fantei presinaptice GABA-ergice inhibitorii dintre motoneuron și interneuroni. La acest nivel, lanțul ușor (o endopeptidază dependentă de zinc) clivează proteina membranară 2 asociată veziculelor (VAMP2, cunoscută și ca sinaptobrevină). Această moleculă este necesară pentru legarea presinaptică și eliberarea de neurotransmițător; astfel, toxina tetanică previne eliberarea de neurotransmițător și blochează activitatea interneuronilor inhibitori. Rezultatul constă într-o activitate haotică a sistemului nervos motor. O activitate similară explică și efectele asupra sistemului nervos autonom, care determină trăsăturile caracteristice ale spasmelor musculare și ale tulburărilor autonome. Creșterea catecolaminelor circulante în caz de tetanos sever este responsabilă de complicații cardiovasculare severe.

Există puține date despre procesul de recuperare consecutiv tetanosului. Recuperarea poate dura mai multe săptămâni. În botulism, recuperarea se datorează apariției de noi muguri nervoși la nivelul nervilor periferici; un mecanism asemănător la nivelul sistemului nervos central (SNC) ar putea apărea și în cazul tetanosului. Alte dovezi sugerează că degradarea toxinei reprezintă un mecanism al recuperării.

ABORDAREA PACIENTULUI **Tetanosul**

Manifestările clinice de tetanos apar doar după ce toxina a ajuns la nivelul nervilor inhibitori presinaptici. Odată ce aceste manifestări devin evidente, progresia bolii nu mai prea poate fi modificată. Strategiile de îngrijire se axează pe susținerea funcțiilor vitale până când efectele toxinei dispar. Au existat eforturi recente de a administra antitoxină intratecal pentru a neutraliza toxina la nivelul SNC, limitând astfel progresia bolii (vezi „Tratament" în continuare).

MANIFESTĂRI CLINICE

Tetanosul produce un spectru larg de manifestări clinice, împărțite în manifestări generalizate (inclusiv neonatale) și locale. În forma ușoară de tetanos localizat sunt afectate doar anumite zone restrânse din corp și spasmele musculaturii locale pot să nu fie evidente. În cazul tetanosului cefalic localizat pot să apară spasme la nivelul mușchilor faringieni sau laringieni, cu risc de aspirație și de obstrucție a căilor aeriene și, consecutiv, cu un prognostic nefavorabil. În cazul progresiei tipice a tetanosului generalizat (**fig. 44-1**), mușchii feței și ai mandibulei sunt frecvent primii afectați, posibil din cauza distanței scurte pe care trebuie să o parcurgă toxina până la fanta presinaptică.

Viteza de progresie a simptomelor este importantă pentru stabilirea prognosticului. Perioada de incubație (timpul scurs de la prima rană la primul simptom) și perioada de debut (timpul de la primul simptom la primul spasm generalizat) sunt foarte importante; perioadele mai scurte se asociază cu un prognostic mai prost.

Simptomele inițiale frecvente sunt trismusul (contracția involuntară a maxilarelor), durere musculară și rigiditate, lombalgii și dificultăți de deglutiție. La nou-născuți manifestarea principală constă în dificultăți la supt. Pe măsură ce boala progresează apar spasmele musculare. Spasmele musculare generalizate pot fi foarte dureroase. Frecvent, mușchii laringieni sunt afectați precoce, chiar și izolat. Acest eveniment poate angaja prognosticul vital, din cauza posibilității obstrucției aeriene complete. Fără suport ventilator, insuficiența respiratorie este o cauză frecventă de deces în tetanos. Există raportări de spasme suficient de puternice pentru a produce avulsii de tendoane și fracturi osoase, însă aceste complicații sunt rare.

Perturbarea sistemului nervos autonom este maximă în cursul celei de-a doua săptămâni în caz de tetanos sever, iar decesul cauzat de evenimentele cardiovasculare devine

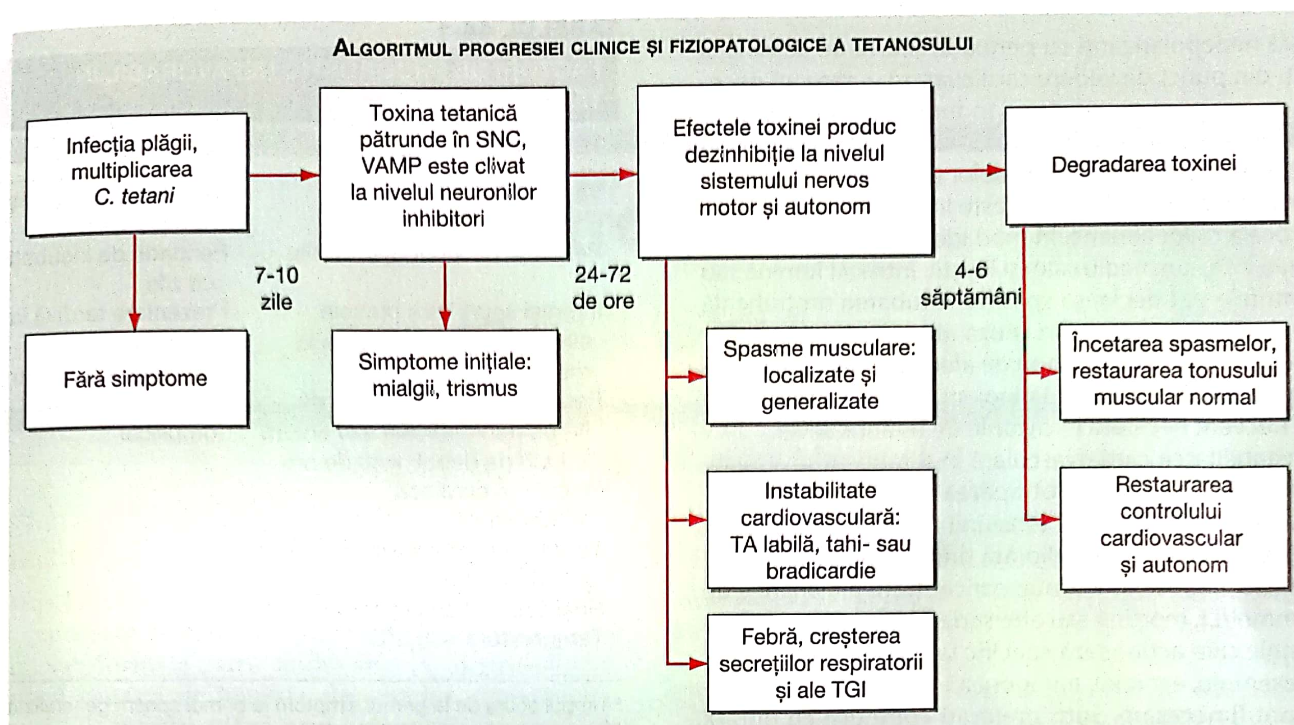


FIGURA 44-1
Progresia clinică și fiziopatologică a tetanosului. GABA, acid γ-aminobutiric; TA, tensiune arterială; TGI, tract gastrointestinal; VAMP, monofosfatul asociat veziculelor (sinaptobrevina).

riscul major în astfel de situații. Tensiunea arterială este frecvent labilă, cu fluctuații rapide între valori înalte și joase, acompaniate de tahicardie. Pot să apară și episoade de bradicardie sau bloc atrioventricular. Implicarea sistemului nervos autonom se manifestă prin stază gastrointestinală, transpirații, creșterea secrețiilor traheale și insuficiență renală acută (frecvent poliurică).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de tetanos este în principal clinic; culturile cu *C. tetani* obținute prin cultivarea materialului din plagă reprezintă dovezi suplimentare. Puținele afecțiuni care imită tetanosul generalizat sunt otrăvirea cu stricnină și reacțiile distonice la medicamentele antidopaminergice. Rigiditatea abdominală este constantă în tetanos, în timp ce în celelalte două cazuri este episodică. Pot să existe confuzii între tetanosul cefalic și alte cauze de trismus, precum infecțiile orofaringiene. În diagnosticul diferențial al tetanosului la nou-născut trebuie incluse și hipocalcemia și meningoencefalita.

TRATAMENT Tetanos

În măsura posibilităților este necesară identificarea porții de intrare pentru a fi curățată și debridat materialul necrotic de la acest nivel, pentru a elimina focarul anaerob de producție de toxină. Antibioticul de elecție este metronidazolul (400 mg rectal sau 500 mg IV la 6 ore, 7 zile). Penicilina reprezintă o alternativă (100.000-200.000 UI/kg/zi), deși acest antibiotic poate exacerba spasmele. Eșecul îndepărtării tuturor nidusurilor de infecție conduce la recurențe sau la tetanos prelungit.

Antitoxina trebuie administrată precoce pentru a încerca dezactivarea toxinei tetanice circulante înainte de pătrunderea acesteia la nivelul sistemului nervos. Sunt disponibile două preparate de antitoxină: imunoglobulina tetanică umană (IGT) și antitoxina ecvină. IGT este preparatul de elecție întrucât produce mai rar reacții anafilactice. Terapia standard se face cu 3.000-6.000 UI IGT sau 10.000-20.000 UI de antitoxină ecvină într-o singură doză IM. Totuși, există dovezi care sugerează că administrarea intratecală de ITG inhibă progresia bolii și conduce la rezultate mai bune. Rezultatele unui studiu clinic randomizat au fost sprijinite de cele ale unei metaanalize care a inclus mai multe trialuri clinice la adulți și copii, fiind administrate doze între 50 și 1.500 UI IGT intratecal.

Spasmele pot fi reduse prin sedare profundă cu benzodiazepine. Clorpromazina sau fenobarbitalul sunt frecvent utilizate la nivel mondial, iar sulfatul de magneziu administrat IV a fost utilizat ca relaxant muscular. O problemă importantă a tuturor acestor tratamente este că dozele necesare controlului spasmelor produc și depresie respiratorie; astfel, în spitalele cu resurse limitate, care nu dețin ventilatoare mecanice, tratamentul adecvat al spasmelor este îngreunat de apariția frecventă a insuficienței respiratorii, care este o cauză frecventă de deces. În cadrul spitalelor care au ventilatoare la dispoziție, spasmele severe sunt ideal tratate printr-o combinație de sedative sau magneziu și agenți de blocare neuromus-

culară nedepolarizanți cu perioadă scurtă de acțiune și inerți din punct de vedere cardiovascular, care nu necesită creșteri majore ale dozei în funcție de intensitatea spasmelor. Perfuziile cu propofol au fost administrate cu succes pentru controlul spasmelor și sedare.

În cazul tetanosului sever, este importantă protejarea precoce a căilor aeriene. În mod ideal, pacienții ar trebui îngrijiți întru-un mediu calm și liniștit, întrucât lumina sau zgomotele pot declanșa spasme. Intubarea orotraheală este dificilă în tetanos din cauza abundenței secrețiilor traheale, a disfagiei (produsă de afectarea faringiană) și a hiperactivității mușchilor laringieni. Astfel, traheostomia este frecvent necesară în cazurile de tetanos sever.

Instabilitatea cardiovasculară în tetanosul sever este foarte dificil de tratat. Pot apărea fluctuații rapide ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale. Stabilitatea cardiovasculară este ameliorată prin creșterea sedării cu sulfat de magneziu IV (ținta: concentrații plasmatice de 2-4 mmol/L), morfină sau alte sedative. În plus, medicamentele care acționează specific la nivel cardiovascular (de exemplu, esmolol, antagoniștii de calciu sau inotropii) pot fi necesare. Sunt preferați compușii cu durată de acțiune scurtă, care permit titrarea rapidă; o atenție specială trebuie acordată blocantelor de receptori β cu durată lungă de acțiune, întrucât administrarea acestora se asociază cu stop cardiac hipotensiv.

Complicațiile tratamentului sunt frecvente; printre acestea se numără tromboflebita asociată injecțiilor cu diazepam, pneumonia asociată ventilatoarelor, infecțiile cateterelor centrale și septicemia. În unele țări se administrează de rutină profilaxie împotriva trombozei venoase profunde și a trombembolismului.

Recuperarea după tetanos poate dura 4-6 săptămâni. Pacienților trebuie să li se administreze o doză completă de vaccin, întrucât toxina tetanică este puțin imunogenă și răspunsul imun care apare secundar infecției este insuficient.

PROGNOSTIC

Apariția rapidă a tetanosului se asociază cu boală mai severă și prognostic mai nefavorabil; este important de notat momentul debutului și durata perioadei de incubație. Alți predictori importanți ai prognosticului s-au obținut prin prelucrări sofisticate ale datelor provenite de la adulți (**tabelul 44-1**). Puține studii au cercetat consecințele pe termen lung ale tetanosului. Totuși, se consideră că vindecarea este completă dacă pe timpul bolii nu au existat perioade lungi de hipoventilație sau alte complicații. Studiile asupra copiilor și a nou-născuților care au fost expuși la perioade prelungite de hipoxie sugerează că aceștia sunt la risc crescut de tulburări de comportament, dificultăți de învățare și paralizie cerebrală.

PROFLAXIE

Tetanosul poate fi prevenit prin îngrijirea corectă a plăgilor și prin imunizare (cap. 4). La nou-născuți, adoptarea practicilor sigure și igienice de îngrijire a cordonului ombilical, precum și vaccinarea mamei sunt esențiale. Toxoidul tetanic (TT) este disponibil pentru vaccinare sub mai multe forme: TT în doză unică, TT cu doză mare sau mică de toxoid difteric sau TT cu toxoid difteric în combinație cu vaccin viu atenuat sau acelular antipertussis, vaccin împotriva *Haemophilus influenzae* de tip b sau vaccin antipoliomielitic.

Ghidurile emise de OMS pentru vaccinarea antitetanică recomandă ca vaccinarea primară să se facă cu trei doze de vaccin în copilăria precoce, urmată de rapeluri ulterioare la 4-7 ani și la 12-15 ani și apoi de încă un rapel la vârsta adultă. În SUA, CDC sugerează administrarea unei doze adiționale la 14-16 luni de viață și rapeluri la fiecare 10 ani. Schemele de recuperare a vaccinării recomandă vaccinare primară cu trei doze la adolescenții neimunizați, urmată de două rapeluri. În cazul indivizilor care primesc o schemă primară completă de vaccinare în copilărie, dar nu și rapelurile, se recomandă două rapeluri la cel puțin patru săptămâni distanță.

Recomandările standard ale OMS pentru prevenirea tetanosului matern și neonatal includ administrarea a două doze de TT la cel puțin patru săptămâni distanță în cazul femeilor gravide neimunizate. Totuși, în zonele cu risc crescut a fost utilizată o abordare intensivă, care a constat în administrarea unei scheme complete de vaccinare primară la femeile de vârstă reproductivă, împreună cu educație pentru nașterea în condiții de siguranță și practicile de igienă adecvată perioadei postnatale.

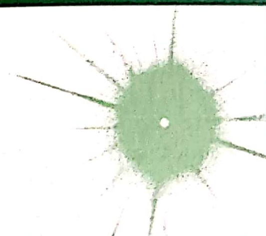
Indivizii cu plăgi care reproduc condițiile necesare producerii de toxină de către bacilul tetanic necesită imunizare dacă statusul lor de vaccinare este incomplet sau necunoscut sau dacă ultima doză de rapel s-a administrat cu mai mult de 10 ani în urmă. Pacienții cu plăgi care nu sunt clasificate drept curate sau minore ar trebui să fie imunizați pasiv prin administrare de IGT.

TABELUL 44-1

FACTORI DE PROGNOSTIC NEFAVORABIL ÎN TETANOS

TETANOS LA ADULT	TETANOS NEONATAL
Vârstă >70 de ani	Vârstă mai mică, naștere prematură
Perioadă de incubație <7 zile	Perioadă de incubație <6 zile
Interval scurt între primele simptome și prezentarea la medic	Prezentare tardivă la medic
Poartă de intrare puerperală, IV, postchirurgicală sau arsură	Utilizarea ierbii pentru tăierea cordonului ombilical
Periodă de debut[a] <48 de ore	
Frecvență cardiacă >140/minut[b]	
Tensiune arterială sistolică >140 mmHg[b]	
Boală severă sau spasme[b]	
Temperatură >38,5°C	

[a] Timpul scurs de la primul simptom la primul spasm generalizat.
[b] În momentul prezentării la spital.



CAPITOLUL 45
BOTULISMUL

Jeremy Sobel ■ Susan Maslanka

Toxina botulinică este una dintre cele mai toxice substanțe cunoscute. Botulismul este o boală rară, care poate să apară sub forma a patru sindroame: (1) o toxiinfecție alimentară cauzată de ingestia alimentelor contaminate de toxină, (2) infecția plăgii prin colonizarea acesteia cu clostridii toxigene producătoare de toxină *in situ*, (3) botulismul infantil cauzat de colonizarea intestinului copilului de clostridiile toxigene producătoare de toxină *in situ* și (4) toxemia intestinală a adultului, o formă rară de colonizare care se aseamănă botulismului infantil. Pe lângă aceste forme, botulismul poate să apară și consecutiv injecțiilor cu toxină botulinică utilizate în scop estetic sau terapeutic și după inhalarea de toxină botulinică în aerosoli. Botulismul apare consecutiv inhibiției toxinice a eliberării de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare printr-un mecanism enzimatic. Toate formele de botulism se manifestă prin sindroame clinice distincte, cu pareze de nervi cranieni simetrice, urmate de paralizie descendentă flacidă simetrică a mușchilor voluntari, care poate progresa până la compromiterea respiratorie și deces. Tratamentul constă în principal în administrarea precoce de antitoxină (care poate limita extinderea paraliziei) și în îngrijirile de terapie intensivă. Diagnosticul clinic rapid este esențial pentru tratamentul adecvat.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Clostridiile producătoare de toxină botulinică sunt bacterii anaerobe gram-pozitive, care formează spori subterminali și care sunt ubicuitare în mediul înconjurător. Sporii sunt rezistenți la condițiile de mediu și la modalitățile obișnuite de preparare termică a hranei. Producerea de toxină necesită însă germinarea sporilor, care are loc într-un context fix: atmosferă anaerobă, pH >4,5, concentrații reduse de sare și zahăr și temperaturi de 4-120^{0}C. Deși sunt ingerați frecvent, sporii nu germinează în intestin în mod normal. Diferitele tipuri de clostridii toxigene – *C. botulinum* grupele I, II și III; *C. argentinense* (tipul toxinic G); *C. baratii* (tipul toxinic F); și *C. butyricum* (tipul toxinic E) pot fi diferențiate pe baza caracterelor fenotipice, precum anumite proprietăți biochimice și aspectul morfologic pe mediu agar cu gălbenuș de ou (Nadler). Tulpinile dintr-o anumită specie pot fi diferențiate pe baza specificității antigenice a neurotoxinei botulinice pe care o produc; anumite tulpini pot să producă mai mult de un serotip de toxină.

Au fost identificate șapte tipuri de serotipuri toxinice (A, B, C, D, E, F și G), care sunt diferite din punct de vedere antigenic, dar similare din punct de vedere structural (au aproximativ 150 kDa și sunt proteine zinc-endopeptidaze alcătuite dintr-un lanț greu de 100 kDA și unul ușor, de 50 kDA). Indiferent dacă este ingerată, inhalată sau produsă în intestin sau la nivelul unei plăgi, neurotoxina botulinică ajunge în fluxul sanguin și este transportată până la nivelul terminațiilor nervoase periferice, la nivelul joncțiunilor neuromusculare, al terminațiilor nervilor parasimpatici postganglionari și al ganglionilor periferici. Cel mai probabil sistemul nervos central nu este afectat. Etapele de acțiune a neurotoxinei sunt: (1) legarea lanțurilor grele la terminațiile nervoase, (2) internalizarea la nivelul veziculelor de endocitoză, (3) translocarea citosolică și (4) clivarea unei proteine implicate în eliberarea acetilcolinei în mod specific de către lanțul ușor. Inhibarea eliberării de acetilcolină de oricare din cele șapte serotipuri toxinice produce paralizia flacidă caracteristică. Recuperarea se realizează consecutiv înmuguririi unor noi terminații nervoase.

Patologia umană este produsă de serotipurile toxinice A, B, E și rareori F. Toxina de tipul A produce sindromul cu cea mai mare severitate, cu cea mai ridicată proporție de pacienți care necesită ventilație mecanică. Toxina de tipul B pare să producă o afectare mai ușoară decât tipul A. În urmă cu peste 50 de ani au fost raportate două cazuri de boală cu toxina de tipul C și o epidemie produsă de tipul D; motivul pentru care aceste cazuri sunt atât de rare nu este cunoscut. Toate cele patru serotipuri care produc boală la om produc botulism și în condiții experimentale. Toxina de tipul E, cel mai frecvent asociată originii alimentare sau acvatice, produce sindroame cu severitate variabilă. Cazurile rare de boală produsă de tipul toxinic F se caracterizează prin progresie rapidă a tetraplegiei și a insuficienței respiratorii, dar și prin recuperare relativ rapidă.

EPIDEMIOLOGIE

Nu a fost descrisă transmiterea interindividuală a botulismului.



Toxiinfecția alimentară produsă de toxina botulinică apare consecutiv consumului de alimente contaminate cu această toxină. Majoritatea acestor cazuri sunt sporadice, iar focarele sunt în general reduse, incluzând două sau trei cazuri. Variația mare a ratelor de botulism raportate din diverse zone reflectă probabil atât diferențe ale incidenței reale, cât și diferențe date de frecvența diagnosticării sau a raportării. La nivel mondial, cea mai mare rată de incidență este raportată de Georgia și Armenia în regiunea sudică caucaziană, unde boala se asociază cu obiceiurile de conservare a alimentelor la domiciliu, în mod neadecvat din punctul de vedere al riscului botulinic. În SUA, între anii 1990 și 2000, numărul median de cazuri alimentare pe an a fost de 23 (interval de 17-43). Rata incidenței a fost cea mai mare, cu cele mai multe cazuri apărând în Alaska; toate au fost cauzate de alimente tradiționale ale nativilor din Alaska. În afara acestui stat, alimentele au reprezentat sursa de infecție în 75 din totalul de 101 cazuri de intoxicație botulinică. Din cele 68 de evenimente cauzate de alimentele gătite în casă, 47 (69%) au fost determinate de conserve. Din cele șapte evenimente cauzate de alte alimente decât cele gătite în casă, cinci (afectând 10 indivizi) au fost produse de alimente procurate din comerț și două (afectând 25 de indivizi) au fost produse de alimentele preparate în restaurante. În ultimii ani au apărut epidemii severe cauzate de alimente procurate din comerț. În 2006, pacienți din statele americane Georgia și Florida, precum și din provincia canadiană Ontario au prezentat botulism sever după consumul sucului de morcov din comerț, care conținea cantități înalte din toxină de tipul A. Au fost detectate niveluri foarte înalte de toxină în serul unor pacienți, toxemia persistând cel mai mult 25 de zile după debutul bolii în cazul unui pacient. Epidemiile produse de chili din comerț au apărut în 2001 (15 cazuri în Texas) și în 2007 (opt cazuri în Ohio, Indiana și Texas).

Botulismul plăgilor apare consecutiv contaminării rănilor cu spori de *C. botulinum*, germinării lor la acest nivel și producerii de toxină în condițiile anaerobe ale unui abces. Din anii 1990, în SUA, astfel de cazuri au apărut aproape exclusiv la utilizatorii de droguri injectabile. Pacientul tipic are între 30 și 50 de ani, locuiește în regiunile vestice ale SUA și își injectează heroină *black-tar*.

Botulismul infantil apare secundar absorbției toxinei produse *in situ* de către clostridiile toxigene care colonizează copiii cu vârsta peste un an. Colonizarea este considerată o consecință a dezvoltării insuficiente a florei intestinale normale; această teorie este sprijinită de studiile pe animale. Botulismul infantil este cea mai frecventă formă de botulism în SUA, reprezentând aproximativ 80-100% din cazurile raportate anual. Zonele „fierbinți" se găsesc în jurul statelor Pennsylvania și California.

Toxemia botulinică intestinală a adultului este consecința absorbției toxinei produse *in situ* după colonizarea intestinală cu clostridii toxigene (care este un eveniment rar). De obicei, acești pacienți prezintă anomalii anatomice sau funcționale ale tractului digestiv sau au primit de curând antibiotice care ar oferi un avantaj competitiv speciei *Clostridium* față de ceilalți microbi ai florei. În pofida tratamentului cu antitoxină, simptomele pot să persiste sau să apară recăderi din cauza sintezei continue de toxină la nivel intestinal.

Botulismul iatrogen apare consecutiv injectării unor preparate toxinice autorizate pentru tratamentul hipertoniei unor grupe musculare mari în doze bine stabilite; în asemenea cazuri paralizia este de severitate variabilă. Injectarea de toxină botulinică în dozele necesare pentru scopurile cosmetice nu s-a asociat cu botulism manifest clinic. Poate să apară botulism suficient de sever pentru a necesita suport ventilator în caz de injectare ilegală de toxină utilizată în scopuri de cercetare.

BOTULISMUL CA POTENȚIALĂ ARMĂ A BIOTERORISMULUI

Toxina botulinică a fost utilizată ca armă de guverne sau de organizații teroriste. Un atac poate consta în eliberarea de toxină aerosolizată sau în contaminarea alimentară a mâncărurilor sau a băuturilor; amplitudinea unor asemenea atacuri poate să varieze de la manipulările de mică amploare la contaminările unor produse alimentare distribuite pe scară largă. Inițial poate fi dificilă diferențierea unei epidemii care apare natural de un atac intenționat. Un eveniment nenatural este sugerat de relații neobișnuite între pacienți, expuneri atipice și tipurile de toxină incriminate. Elementele epidemiologice care sugerează diseminarea prin aerosoli includ prezența victimelor într-o locație comună (de exemplu, aceeași clădire sau aceeași zonă publică) sau expunerea la același sistem de ventilație, împreună cu absența unui element comun de expunere alimentară. Caracteristica epidemiologică neobișnuită a unei epidemii alimentare de botulism este implicarea unui aliment care este puțin probabil să fie infectat. Totuși, nu este exclus ca o epidemie neintenționată de botulism să aibă caracteristici neobișnuite și ca un eveniment intenționat de contaminare să prezinte trăsături convenționale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sindromul clinic definitoriu al botulismului constă în pareze simetrice ale nervilor cranieni, urmate de paralizie flacidă descendentă, care poate să progreseze până la stop respirator și deces. În cazul *toxiinfecției alimentare cu toxină botulinică*, perioada de incubație între ingestia alimentelor și debutul simptomelor este în mod normal între 18 și 36 de ore; însă variază în funcție de doza de toxină, putând dura între câteva ore și mai multe zile. Extinderea paraliziei (de la afectarea câtorva nervi cranieni și până la tetrapareză) depinde, de asemenea, de doza de toxină. Prezentarea clinică poate fi variabilă, de la manifestări ușoare pentru care pacientul nici nu se prezintă la medic, până la boala severă care poate să se soldeze cu deces în 24 de ore. În cazul *botulismului plăgilor* la utilizatorii de droguri injectabile, perioada de incubație este dificil de stabilit, deoarece majoritatea acestora își injectează droguri de mai multe ori pe zi. Sindromul clinic nu poate fi diferențiat de cel al toxiinfecției alimentare decât prin faptul că simptomele gastrointestinale lipsesc în mod normal. Abcesul este frecvent o leziune minoră, având aspect de furuncul sau de celulită.

Prezentarea clinică a botulismului infantil se aseamănă formelor adultului, constând la copil în eșecul suptului și al hrănirii, cu dificultăți de deglutiție, hipofonie, ptoză și flaciditate la nivelul gâtului, uneori putând progresa până la flaciditate generalizată și insuficiență respiratorie.



Simptomele de botulism debutează în principal cu afectarea nervilor cranieni, producând diplopie, dizartrie, disfonie și/sau disfagie. Parezele de nervi cranieni sunt și ele simptome de debut care conduc la prezentarea pacientului la medic; absența acestora sau apariția lor după apariția altor simptome neurologice face diagnosticul de botulism improbabil. Hipotonia progresează frecvent rapid, de la nivelul capului spre gât, brațe, torace și membre inferioare; ocazional aceasta poate fi asimetrică.

Parezele de nervi cranieni sunt urmate tipic de paralizie flacidă descendentă și complet simetrică a mușchilor voluntari. Au fost raportate parestezii consecutiv compresiunilor nervoase din cauza imobilității. Paralizia diafragmei sau a mușchilor respiratori accesori poate conduce la compromiterea respirație cu stop respirator și moarte. Colapsul faringelui secundar parezei de nervi cranieni poate compromite căile aeriene și să necesite intubație, în absența afectării mușchilor respiratori. Simptomele autonome constau în anhidroză, cu eritem mucos accentuat și durere care mimează faringita și hipotensiune posturală. În cazul toxiinfecției alimentare botulinice, greața, vărsăturile și durerea abdominală pot precede sau să urmeze debutului paraliziei. Constipația determinată de ileusul paralitic apare aproape mereu, retenția urinară fiind și ea frecventă. Paralizia mușchilor extraoculari se manifestă ca vedere încețoșată sau diplopie și tulburare de acomodare la aproape. Ptoza sau paralizia facială sunt frecvente; reflexele pupilare pot fi deprimate, la jumătate dintre pacienți pupilele fiind fixe sau dilatate. Amețeala, uscăciunea mucoasei bucale și uneori a mucoasei faringiene, cu odinofagie, sunt și ele frecvente. De obicei semnele vitale sunt normale, însă în unele cazuri poate să apară hipotensiunea arterială. Pacienții sunt afebrili în mod normal. Reflexul de vomă poate fi suprimat, în timp ce reflexele osteotendinoase pot fi normale sau pot să dispară progresiv.

În mod normal, pacienții nu prezintă deficite senzitive sau cognitive, fiind în general alerți și orientați temporo-spațial, însă pot fi somnolenți, agitați sau anxioși. Chiar și atunci când sunt intubați, pacienții pot să răspundă la întrebări prin mișcarea degetelor de la mâini sau de la picioare, dacă acestea nu sunt paralizate. Din păcate, simptome de botulism precum ptoza severă, lipsa expresivității faciale și hipofonia au fost uneori interpretate ca semne de modificare a statusului mintal din cauza intoxicației alcoolice, a supradozelor de droguri, a encefalitei sau a meningitei; întârzierea diagnosticului în astfel de situații prelungește perioada în care pacienții sunt paralizați și crește riscul de complicații. Din cauza paraliziei musculaturii scheletice, pacienții cu insuficiență respiratorie pot părea liniștiți și detașați chiar înaintea instalării stopului respirator. În cazul pacienților netratați, moartea este de obicei consecința obstrucției de căi aeriene secundar paraliziei mușchilor faringieni și volumelor ventilatorii neadecvate cauzate de paralizia diafragmei și a mușchilor respiratori accesorii. Moartea poate să apară și consecutiv infecțiilor nosocomiale sau altor sechele pe termen lung, spitalizării sau ventilației mecanice.

Legarea toxinei este ireversibilă, însă terminațiile nervoase se pot regenera. În SUA, 95% din pacienți se recuperează complet, însă acest proces poate dura multe luni și necesită frecvent terapie de reabilitare pe termen lung în regim ambulatoriu.

DIAGNOSTIC

Diagnostic diferențial

În contextul epidemiilor cu mai multe cazuri, diagnosticul este evident; două sau mai multe cazuri simultane cu simptome compatibile sunt patognomonice pentru diagnosticul de botulism, întrucât alte maladii care dau aceste manifestări nu produc epidemii. Spre deosebire de acest caz, în cazurile sporadice de botulism diagnosticul este frecvent ratat. Diagnosticul diferențial trebuie să ia în considerare sindromul Guillan-Barré (GBS), miastenia gravis, accidentele vasculare cerebrale, sindromul Eaton-Lambert și paralizia de căpușă. Alte diagnostice mai puțin probabile sunt otrăvirea cu tetrodotoxină, consumul de fructe de mare sau alți agenți mai rari, precum și paralizia asociată antibioticelor. Majoritatea acestor alternative pot fi eliminate printr-un examen clinic atent și anamneză detaliată. Imagistica cerebrală poate să ajute la excluderea sindroamelor de accident vascular cerebral fără lateralizare, care sunt rare.

GBS este o polineuropatie demielinizantă rară, mediată autoimun, care urmează unei infecții acute; se prezintă cel mai frecvent ca paralizie ascendentă și nu provoacă niciodată epidemii. Ocazional, cazurile de GBS se prezintă sub forma variantei Miller Fisher, a cărei triadă caracteristică de oftalmoplegie, ataxie și areflexie este ușor confundată cu paralizia descendentă precoce din botulism. Nivelul de proteine din lichidul cefalorahidian (LCR) este crescut în toate formele de GBS; dacă prima puncție lombară (PL) este normală, se recomandă repetarea acesteia, întrucât modificările pot apărea de abia la câteva zile după debutul bolii. Spre deosebire de aceasta, în botulism rezultatele analizei LCR sunt normale, cu excepția unei hiperproteinorahii discret crescute la unii pacienți afectați de botulism al plăgilor. Dacă este interpretată de medici experimentați, electromiografia poate să diferențieze între GBS și botulism.

Testul la edrofoniu (Tensilon) este uneori util în diferențierea botulismului (de obicei testul este negativ, uneori marginal pozitiv) de miastenia gravis (rezultat pozitiv). Un test intens pozitiv la edrofoniu confirmă diagnosticul de miastenia gravis, indiferent de prezența sau absența autoanticorpilor împotriva receptorului de acetilcolină.

În cazul celor mai multe accidente vasculare cerebrale, examenul fizic decelează paralizie asimetrică și semne de neuron motor central. Imagistica cerebrală poate evidenția cazurile rare de infarct bulbar, care produce paralizii bulbare simetrice. Sindromul Eaton-Lambert se manifestă în principal ca slăbiciune a membrelor superioare la un pacient neoplazic. Paralizia de căpușă este o paralizie flacidă rară, care se aseamănă botulismului și este produsă de neurotoxinele anumitor căpușe.

Anamneza și confirmarea diagnosticului prin teste de laborator

În caz de suspiciune de toxiinfecție alimentară botulinică este necesară obținerea unei anamneze alimentare a ultimelor 3-5 zile, cu întrebări țintite despre consumul conservelor preparate în casă și al alimentelor exotice sau neobișnuite; un astfel de istoric pozitiv crește semnificativ probabilitatea de toxiinfecție alimentară botulinică. Este necesară obținerea promptă a numelor contacților care

au consumat aceleași alimente, pentru că există riscul ca boala pacientului să progreseze rapid până la stadiul de insuficiență respiratorie. În botulismul plăgilor este necesară recoltarea de ser și de material de la nivelul abceselor în eprubete speciale care să asigure anaerobioza pentru testarea în laboratoarele de sănătate publică. Studiile obișnuite de laborator și de radiologie nu sunt utile pentru formularea diagnosticului de botulism.

Botulismul pacientului simptomatic se confirmă prin detectarea prezenței toxinei la nivelul probelor prelevate (ser, materii fecale, materiile obținute prin clismă, aspiratul gastric, țesut de la nivelul plăgilor) sau în probe din alimentele incriminate. Izolarea clostridiilor toxigene în scaun este, de asemenea, dovadă a botulismului; microorganismul este rareori izolat din scaunul persoanelor asimptomatice. Culturile din plagă pozitive pentru clostridii toxigene sunt înalt sugestive în asociere cu tabloul clinic adecvat. În SUA, aceste teste se efectuează doar în laboratoarele de sănătate publică cu personal experimentat. Metoda universal acceptată pentru confirmarea botulismului este biotestarea pe șoarece. Neutralizarea efectelor paralitice prin administrarea unei antitoxine specifice dovedește prezența acelui serotip de toxină în probă. Rezultatele biotestării pe șoarece pot să dureze până la 48 de ore; astfel, toate deciziile de manangement trebuie luate în funcție de tabloul clinic al pacientului, inclusiv administrarea de antitoxină botulinică. Sensibilitatea biotestării variază în funcție de intervalul de timp scurs între debutul simptomelor și recoltarea prelevatelor. Acest test poate fi negativ chiar dacă pacientul are botulism. Totuși, dacă tabloul clinic este îndoielnic și rezultatele sunt negative, sunt necesare teste adiționale care să excludă alte afectări. Se lucrează la teste noi pentru botulism, însă în prezent acestea se află în stadiu de cercetare. În prezent nu există alternativă de confirmare a botulismului la biotestarea pe șoarece. În cazul mușchilor afectați, modificări electromiografice precum reducerea amplitudinii potențialelor motorii și potențarea prin stimulare rapidă repetitivă sugerează diagnosticul de botulism.

Proba de ser recoltată cel mai devreme (de exemplu, cea obținută la internare) trebuie păstrată pentru testări. Voma sau secrețiile recoltate de pe sonda nazogastrică trebuie colectate imediat. Este necesară colectarea unei probe de scaun, chiar prin clismă, dacă pacientul este constipat sau nu poate elimina materii fecale din alte cauze. Toate probele, inclusiv cele din alimentele incriminate, ar trebui refrigerate (dar nu congelate) până se primesc instrucțiuni referitoare la livrare de la laboratoarele de sănătate publică. În general, toxina ingerată este nedetectabilă în ser la mai mult de o săptămână după expunere, deși a fost înregistrată și detecția la 25 de zile după ingestie. Atât toxina, cât și clostridiile toxigene pot fi detectate în scaun mai târziu în cursul bolii, toxina fiind stabilă indefinit în multe tipuri de alimente. Diagnosticul botulismului intestinal la adult se pune pe baza excreției susținute de bacterii și toxină în scaun.

TRATAMENT **Botulism**

Bazele tratamentului eficient al botulismului sunt îngrijirile de terapie intensivă atente și administrarea imediată de antitoxină botulinică. Persoanele de orice vârstă (inclusiv sugarii) la care se suspicionează botulismul ar trebui să fie spitalizați de urgență într-o secție de terapie intensivă, unde să le poată fi monitorizată capacitatea vitală și să poată beneficia de ventilație mecanică la nevoie. Paralizia poate să dureze săptămâni sau luni, îngrijirile de terapie intensivă fiind esențiale în această perioadă. Decizia de a administra antitoxină botulinică, de altfel singurul tratament specific al acestei patologii, trebuie să se bazeze pe un diagnostic clinic și nu poate fi amânată până la confirmarea paraclinică a acestuia. Antitoxina botulinică neutralizează doar moleculele de toxină nelegate de terminațiile nervoase; nu poate inversa paralizia deja instalată. Astfel, antitoxina trebuie administrată precoce în cursul bolii, ideal în mai puțin de 24 de ore de la debutul simptomelor. Botulismul infantil se tratează cu o antitoxină aprobată, de origine umană; deși rata de supraviețuire în acest caz este de aproape 100% cu sau fără tratamentul antitoxinic, acest tratament înjumătățește mediana perioadei de spitalizare (de la șase la trei săptămâni). Alte forme de botulism pot fi tratate cu antitoxina cabalină. Tratamentul cu forma comercială de antitoxină de origine cabalină, standardizată, nespecifică și utilizată de mult în SUA poate să producă anafilaxie, alte reacții de hipersensibilitate sau boala serului. O nouă formulă de antitoxină cabalină heptavalentă specifică a înlocuit antitoxina cabalină utilizată anterior.

În cazul botulismului plăgilor, rănile suspecte și abcesele necesită curățare, debridare și drenaj prompt. *C. botulinum* este sensibil la peniciline și la multe alte antibiotice. Eficiența terapiei antibiotice în botulismul plăgilor nu a fost stabilită, un astfel de tratament trebuind să fie ghidat de rațiunea clinică a fiecărui practician.

Deși nu există raportări de transmitere interumană a botulismului și chiar dacă nivelurile de toxină din lichidele corpului (inclusiv din ser și scaun) nu sunt suficient de mari pentru a provoca o boală gravă, absorbția toxinei botulinice prin suprafețe mucoase, ochi sau piele lezată produce uneori paralizie locală. Se recomandă aplicarea precauțiilor standard în evaluarea și tratamentul pacienților. Ca o măsură de precauție, persoanele expuse la lichidele corporale sau la materiile fecale ale pacienților cu botulism sunt instruite în legătură cu semnele acestei boli și să se prezinte spre evaluare dacă aceste semne sunt observate. Se recomandă aplicarea procedurilor standard de decontaminare pentru igienizarea echipamentelor care au venit în contact cu un pacient cu botulism.

NOTIFICAREA, CONSULTUL EXPERTULUI ȘI APROVIZIONAREA CU ANTITOXINĂ

Fiecare caz de botulism este o urgență de sănătate publică. Clinicianul trebuie să raporteze de urgență cazurile suspecte la departamentul de sănătate, care va iniția investigația epidemiologică de urgență și va asigura legătura dintre medic și serviciul de consultanță în materie de botulism disponibil 24/24 de ore al Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Centrul de operațiuni urgente: 770-488-7100) sau un serviciu disponibil local. Consultantul CDC (1) va studia cazul prin telefon, (2) va sprijini

demersurile de obținere a confirmării de laborator și (3) va asigura transportul de urgență al antitoxinei (doar în cazurile de botulism la adulți), care în SUA este disponibilă doar prin intermediul CDC. În plus, Infant Botulism Treatment and Prevention Program of the California Department of Public Health (510-231-7600) oferă consultații 24/24 de ore și distribuie antitoxina (BabyBIG®) pentru tratamentul cazurilor de botulism infantil. Cu excepția cazurilor care afectează sugarii din California, cererile de teste de laborator trebuie autorizate de departamentul de sănătate al statului în care se află copilul sau de CDC.

PROFILAXIE

Nu există profilaxie sau vaccin pentru botulism. Persoanele expuse la toxina botulinică trebuie evaluate de un medic și ținute sub supraveghere în caz de apariție a simptomelor. Dacă simptomele apar, pacientul trebuie tratat de urgență cu antitoxină botulinică în modalitatea descrisă mai sus. Dacă stocurile de antitoxină sunt scăzute, tratamentul va avea cel mai mare beneficiu la pacienții cu simptome progresive, dar care nu au ajuns încă în stadiul de insuficiență respiratorie.

CAPITOLUL 46
CANGRENA GAZOASĂ ȘI ALTE INFECȚII CU CLOSTRIDII

Amy E. Bryant ■ Dennis L. Stevens

Genul *Clostridium* cuprinde peste 60 de specii care pot fi bacterii comensuale ale florei intestinale sau pot să producă diverse patologii la oameni și la animale prin intermediul exotoxinelor produse. De exemplu, *C. tetani* și *C. botulinum* produc sindroame clinice specifice prin intermediul unei singure toxine care este deosebit de potentă. Spre deosebire de acestea, *C. perfringens* și *C. septicum* produc infecții necrozante severe prin intermediul mai multor toxine, precum proteaze, fosfolipaze și citotoxine.

AGENTUL ETIOLOGIC

Formele vegetative ale speciei *Clostridium* sunt bacili pleomorfi, sub formă de bastonașe, dispuși individual sau în lanțuri scurte **(fig. 46-1)**; aceste celule prezintă extremități rotunjite sau ascuțite. Deși clostridiile sunt gram-pozitive în primele faze de creștere, acestea pot apărea gram-negative sau gram-variabile în alte momente ale ciclului celular sau în cazul mostrelor din țesuturile infectate. Motilitatea celor mai multe tulpini se realizează prin flageli *cu formă de cuticulă*. *C. septicum* este mobil în medii solide. Printre speciile lipsite de motilitate se numără *C. perfringens*, *C. ramosum* și *C. innocuum*. Majoritatea speciilor sunt strict anaerobe, deși toleranța clostridiilor la oxigen este foarte variabilă; unele specii cresc, dar nu pot sporula în aer (de exemplu, *C. septicum*, *C. tertium*).

Clostridiile produc mai multe toxine proteice decât orice alt gen bacterian, fiind identificate peste 25 de toxine ale clostridiilor letale pe șoareci. Aceste toxine includ neurotoxine, enterotoxine, citotoxine, colagenaze, permeaze, toxine necrozante, lipaze, lecitinaze, hemolizine, proteinaze,

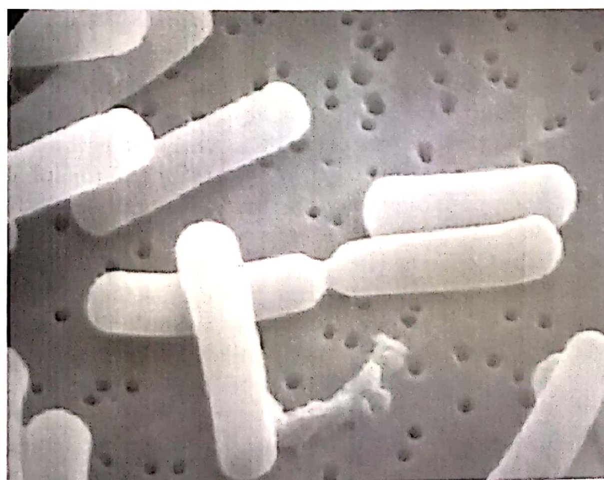


FIGURA 46-1
Imagine de microscopie electronică a *C. perfringens*.

hialuronidaze, DNaze, ADP-riboziltransferaze și neuraminidaze. Neurotoxinele botulinică și tetanică sunt cele mai potente toxine cunoscute, cu doze letale între 0,2 și 10 ng/kg la oameni. Toxina epsilon, o proteină de 33 kDa produsă de tipurile B și D ale *C. perfringens*, produce edem și hemoragii la nivelul creierului, al cordului, al măduvei spinării și al rinichilor animalelor. Este una dintre cele mai letale toxine ale clostridiilor, fiind considerată un agent cu potențial bioterorist (cap. 7). În prezent sunt disponibile secvențele genomice ale unor clostridii patogene și este probabil ca acestea să faciliteze o mai bună înțelegere a factorilor de virulență implicați în patogeneza acestor bacterii.

EPIDEMIOLOGIE ȘI TRANSMITERE



Speciile *Clostridium* sunt răspândite în natură, formând endospori care se găsesc frecvent în sol, în materii fecale, în canalizări sau în sedimente marine. Ecologia lui *C. perfringens* în sol este mult influențată de gradul și de durata creșterii animalelor domestice în acea zonă, aceste diferențe reflectându-se și în incidența cangrenei gazoase apărute în contextul contaminării plăgilor de război cu pământ. De exemplu, incidența cangrenei gazoase este mai mare în regiunile agricole ale Europei decât în deșertul Sahara din Africa. Similar, incidența tetanosului și a toxiinfecției alimentare botulinice este în mod evident legată de prezența sporilor de clostridii în sol, în apă și în multe alimente. Clostridiile sunt prezente în număr mare în flora microbiană a tractului intestinal al oamenilor și al animalelor, a tractului genital feminin și la nivelul mucoasei orale. Este important de notat că nu toate clostridiile comensuale sunt toxigene.

Infecțiile cu clostridii rămân o problemă serioasă de sănătate publică la nivel mondial. În țările în curs de dezvoltare, boli precum toxiinfecțiile alimentare, enterocolita necrozantă și cangrena gazoasă sunt frecvente întrucât o parte mare din populație trăiește în condiții de sărăcie, fără acces la servicii medicale. Aceste infecții sunt însă prevalente și în țările dezvoltate. Cangrena gazoasă poate să apară consecutiv rănilor produse prin tăiere, împușcare, accidente auto sau se dezvoltă ca o complicație chirurgicală sau a carcinoamelor gastrointestinale. Infecțiile severe cu clostridii sunt deosebit de importante în cazul consumatorilor de droguri injectabile și al femeilor în momentul nașterii sau în caz de avort. În trecut cazurile de cangrenă gazoasă cu clostridii apăreau în principal în contextul fronturilor de război. Acest pericol revine însă în actualitate în contextul politic global actual, cu atacuri teroriste care produc numeroase victime, aflate la risc de cangrenă gazoasă. Astfel, este necesară dezvoltarea de noi strategii de prevenire sau care să fie capabile să atenueze infecțiile cu clostridii, atât la civili, cât și în rândul personalului militar. Vaccinarea împotriva exotoxinelor relevante din punct de vedere patogenetic ar reprezenta un beneficiu major în țările în curs de dezvoltare; aceasta ar fi utilă și în cazul altor populații la risc, precum vârstnicii, diabeticii care necesită chirurgia membrelor inferioare pentru revascularizare sau consecutiv unor traumatisme ori persoanele supuse intervențiilor chirurgicale gastrointestinale. De asemenea, o globulină hiperimună ar fi foarte utilă pentru profilaxie în cazul victimelor traumatismelor sau pentru reducerea răspândirii infecției la pacienții care prezintă deja cangrenă gazoasă.

SINDROAME CLINICE

Infecțiile cu clostridii care amenință viața se pot manifesta sub forma intoxicațiilor (de exemplu, toxiinfecții alimentare, tetanos), a colitei/enteritei necrozante, a bacteriemiei, a mionecrozei sau a sindromului de șoc toxic (SST). Tetanosul și botulismul sunt discutate separat în capitolele 44, respectiv 45. Colita cauzată de *C. difficile* este discutată în capitolul 47.

CONTAMINAREA PLĂGILOR CU CLOSTRIDII

Dintre rănile deschise traumatice, până la 30-80% sunt contaminate cu clostridii. În lipsa țesuturilor devitalizate, prezența clostridiilor nu conduce obligatoriu la infecție. În cazul leziunilor traumatice, clostridiile se depistează cu aceeași frecvență la nivelul plăgilor supurative și al celor aflate în proces de vindecare. Astfel, diagnosticul și tratamentul infecțiilor cu clostridii ar trebui să se bazeze pe simptomele și semnele clinice și nu doar pe datele bacteriologice.

INFECȚII POLIMICROBIENE CU CLOSTRIDII

Clostridiile se pot întâlni în infecțiile polimicrobiene cu germeni ai florei endogene. În aceste infecții, clostridiile apar frecvent în asociere cu anaerobi nesporulați și cu microorganisme facultative sau aerobe. Clostridiile pot produce infecții ale capului și ale gâtului, conjunctivită, abcese cerebrale, sinuzită, otită, pneumonie de aspirație, abcese pulmonare, emfizem, colecistită, artrită septică sau infecții osoase. Aceste patologii se asociază frecvent cu un răspuns inflamator local intens, însă semnele sistemice de toxicitate și progresia rapidă caracteristice altor infecții cu clostridii pot lipsi. În plus, clostridiile pot fi izolate în aproximativ 66% din infecțiile intraabdominale care s-au soldat cu compromiterea integrității mucoasei intestinale sau respiratorii. În acest context, cele mai frecvente specii izolate sunt *C. perfringens* și *C. bifermentans*. Prezența lor nu se soldează în mod obligatoriu cu un prognostic negativ. Clostridiile se pot izola și de la nivelul tractului genital feminin în cazul infecțiilor supurative (de exemplu, în caz de abces ovarian sau pelvian) sau de la nivelul colecistului în situații patologice. Deși *C. perfringens* este specia izolată cel mai frecvent, cangrena nu apare în mod obișnuit; formarea de gaz la nivelul tractului biliar poate însă conduce la colecistită emfizematoasă, mai ales la pacienți diabetici. *C. perfringens* în asociere cu microbi aerobi și anaerobi poate produce fasceită necrozantă potențial letală de tipul I sau cangrenă Fournier.

Tratamentul infecțiilor mixte cu aerobi și anaerobi de la nivelul abdomenului, al perineului sau al organelor genitale ar trebui să se facă în funcție de rezultatele frotiului Gram, ale culturilor și ale antibiogramei. O variantă de tratament

empiric este combinația de ampicilină sau ampicilină/sulbactam cu clindamicină sau metronidazol (**tabelul 46-1**). Dacă pacientul a fost spitalizat de curând sau tratat cu antibiotice, poate fi necesară o acoperire mai bună a bacteriilor gram-negative. O asemenea acoperire se poate obține prin înlocuirea ampicilinei cu ticarcilină/acid clavulanic sau piperacilină/sulbactam sau un penem, ori prin adăugarea unei fluorochinolone sau a unei aminoglicozide.

INFECȚIILE ENTERICE CU CLOSTRIDII

C. perfringens de tipul A este una dintre cele mai frecvente cauze de toxiinfecții alimentare în SUA și Canada. Alimentele cel mai des implicate sunt carnea insuficient preparată termic și alte produse din carne (de exemplu, sosurile) la nivelul cărora sporii reziduali germinează și proliferează în timpul gătirii lente sau în timpul reîncălzirii insuficiente. Boala apare consecutiv ingestiei de alimente care conțin cel puțin aproximativ 10^8 celule vegetative viabile, care sporulează în mediul alcalin al intestinului subțire, producând enterotoxina *C. perfringens*. Diareea apare la 7-30 de ore după ingestia alimentelor contaminate și este în general ușoară și autolimitată; totuși, simptomele pot fi mai severe sau chiar fatale în cazul pacienților foarte tineri, vârstnici sau la cei imunodeprimați. *C. perfringens* producător de enterotoxină reprezintă un agent al diareei persistente întâlnite la vârstnicii aflați în instituții de îngrijire și se consideră că acesta joacă un rol în diareea asociată antibioticelor fără colită pseudomembranoasă.

Tulpinile de *C. perfringens* care produc toxiinfecții alimentare posedă gena (*cpe*) care codifică enterotoxina, ce acționează prin formarea de pori în membranele celulelor gazdă. Tulpinile de *C. perfringens* neasociate cu toxiinfecții alimentare, precum cele care produc diareea sporadică sau cea asociată antibioticelor, prezintă gena *cpe* într-o plasmidă care poate fi transmisă altor tulpini. Există mai multe metode pentru a detecta enterotoxina *C. perfringens* în materiile fecale, precum testul culturii pe celule Vero, metode imune (enzyme-linked immunosorbent assay) sau prin reacția de polimerizare în lanț a genei *cpe*. Fiecare metodă prezintă avantajele și dezavantajele sale.

Enterita necrozantă (cangrena gazoasă a intestinului) este o boală fulminantă, caracterizată prin necroză extensivă a mucoasei și a peretelui intestinal. Boala poate să apară sporadic sau în cadrul unor epidemii, la persoanele de orice vârstă. Enterita necrozantă este produsă de α- și β-toxinele tulpinii C a *C. perfringens*; β-toxina se găsește la nivelul unei plasmide, fiind principala toxină patogenă. Această infecție potențial letală produce necroza ischemică a jejunului. În anii 1960, în Papua Noua Guinee enterita necrozantă (cunoscută local ca *pigbel*) a fost cea mai frecventă cauză de deces la copii; boala apărea în asociere cu sărbătoare porcului, atât sporadic, cât și în cadrul unor epidemii. Imunizarea intramusculară împotriva toxinei β a condus la scăderea incidenței bolii în Papua Noua Guinee.

Au fost descrise cazuri de enterită necrozantă și în SUA, în Marea Britanie, în Germania (*darmbrand*) și în alte țări dezvoltate; adulții cu afectare mai severă sunt

TABELUL 46-1

TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU CLOSTRIDII

BOALĂ	TRATAMENT ANTIBIOTIC	ALERGIE LA PENICILINĂ	NOTE
Contaminarea plăgii	Fără	—	—
Infecții anaerobe polimicrobiene care implică clostridii (de exemplu, de perete abdominal, ginecologice)	Ampicilină (2 g IV la 4 ore) *plus* Clindamicină (600-900 mg IV la 6-8 ore) *plus* Ciprofloxacină (400 mg IV la 6-8 ore)	Vancomicină (1 g IV la 12 ore) *plus* Metronidazol (500 mg IV la 6 ore) *plus* Ciprofloxacină (400 mg IV la 6-8 ore)	Este necesară inițierea terapiei empirice, care trebuie aleasă în funcție de frotiul Gram și de rezultatele culturilor și ale testelor de sensibilitate, atunci când sunt disponibile. Se adaugă antibiotice care să acopere gram-negativii în funcție de necesitate (vezi în text).
Sepsisul cu clostridii	Penicilină, 3-4 mU IV la 4-6 ore *plus* Clindamicină (600-900 mg IV la 6-8 ore)	Clindamicină singură *sau* Metronidazol *sau* Vancomicină ca în cazul infecțiilor polimicrobiene anaerobe (vezi mai sus)	Bacteriemia tranzitorie fără semne de toxicitate sistemică poate fi nesemnificativă din punct de vedere clinic.
Cangrena gazoasă	Penicilină G (4 mU IV la 4-6 ore) *plus* Clindamicină (600-900 mg IV la 6-8 ore)	Cefoxitin (2 g IV la 6 ore) *plus* Clindamicină (600-900 mg IV la 6-8 ore)	Sunt extrem de importante explorarea chirurgicală de urgență și debridarea extinsă. Terapia cu oxigen hiperbar poate fi luată în considerare după chirurgie și inițierea antibioterapiei.

frecvent malnutriți, diabetici, cu boală hepatică alcoolică sau neutropenici.

Enterocolita necrozantă se aseamănă enteritei necrozante, însă este produsă de *C. perfringens* de tipul A; această patologie a fost întâlnită și la indivizi anterior sănătoși în America de Nord. Este o boală gastrointestinală gravă care afectează nou-născuții cu greutate mică la naștere sau prematurii spitalizați în unitățile de terapie intensivă neonatală. Etiologia și patogeneza acestei boli au rămas necunoscute pentru mai multe zeci de ani. Există similitudini între enterocolita necrozantă și enterita necrozantă, precum aspectul necrozei intestinului subțire, cu afectarea tuturor straturilor peretelui, prezența gazului care disecă printre planurile musculare și gradul inflamației. Enterita necrozantă afectează cel mai frecvent jejunul, în timp ce enterocolita necrozantă afectează ileonul și frecvent și valva ileocecală. Ambele boli pot prezenta chisturi gazoase intestinale, deși acest aspect este mai frecvent la enterocolita necrozantă. Gazul este alcătuit din hidrogen, metan și dioxid de carbon, fiind cel mai probabil produs prin procesul de fermentație al bacteriilor intestinale, inclusiv a clostridiilor. Datele epidemiologice susțin rolul *C. perfringens* sau al altor bacterii producătoare de gaze (de exemplu, *C. neonatale*, anumite clostridii sau *Klebsiella* spp.) în patogeneza enterocolitei necrozante.

Pacienților suspecți de infecție enterică cu clostridii ar trebui să li se efectueze lavaj nazo-gastric și să li se administreze lichide IV. Se recomandă administrarea orală de pyrantel și repaus alimentar pentru intestin. Se administrează 1 mU de benzilpenicilină intravenos la fiecare patru ore, pacientul fiind ținut sub observație pentru a detecta apariția complicațiilor care necesită intervenție chirurgicală. Pacienții cu formă ușoară de boală se vindecă fără intervenție chirurgicală. Dacă există indicații chirurgicale (prezența de gaz în cavitatea peritoneală, lipsa borborismelor abdominale, sensibilitate la palparea abdomenului, rigiditate abdominală), rata de mortalitate este de 35-100%; decesul este cauzat, în parte, de perforația intestinală. Întrucât *pigbel* continuă să fie o boală frecventă în Papua Noua Guinee, este necesar să se ia în considerare vaccinarea cu toxoid de tip C al *C. perfringens* în aceste zone. Administrarea a două doze la 3-4 săptămâni distanță previne infecția.

BACTERIEMIA CU CLOSTRIDII

Specia *Clostridium* este o cauză importantă de infecții hematogene. Studiile de epidemiologie moleculară în cazurile de bacteriemie cu anaerobi au arătat că *C. perfringens* și *C. tertium* se află printre speciile cel mai frecvent izolate; aceste microorganisme sunt responsabile de până la 79%, respectiv de 5% dintre cazurile de bacteriemie cu clostridii. Ocazional, bacteriemia cu *C. perfringens* apare în absența unei infecții inițiale identificabile. Prognosticul este grav, mai ales atunci când bacteriemia se asociază cu mionecroză.

C. septicum produce și el frecvent bacteriemie. Această specie se izolează rareori din materiile fecale ale persoanelor sănătoase, dar poate fi găsită la nivelul apendicelui normal. Peste 50% din pacienții cu hemoculturi pozitive pentru această bacterie prezintă o anomalie a tractului gastrointestinal (de exemplu, boală diverticulară) sau o malignitate subiacentă (de exemplu, carcinom colonic). În plus, s-a observat asocierea dintre bacteriemia cu *C. septicum* și neutropenia de orice origine, dar mai ales cu enterocolita neutropenică a ileonului terminal sau a cecului. Bacteriemia cu *C. septicum* poate să apară și la pacienții cu diabet zaharat, boală aterosclerotică severă sau mionecroză anaerobă (cangrenă gazoasă). În sângele pacienților cirotici au fost decelate *C. septicum*, *C. perfringens*, *C. bifermentans* și alte clostridii. Infecțiile hematogene cu *C. sordellii* și *C. perfringens* se asociază cu SST.

Infecțiile hematogene produse de *C. tertium*, singură sau în asociere cu *C. septicum* sau *C. perfringens*, pot apărea la pacienții cu boală subiacentă severă, precum neoplasme sau pancreatită acută, cu sau fără enterocolită neutropenică; frecvența acestora nu a fost studiată în mod sistematic. *C. tertium* poate să ridice probleme speciale atât din punctul de vedere al identificării, cât și al tratamentului. Acest microorganism poate să apară gram-negativ, este aerotolerant și rezistent la metronidazol, clindamicină și cefalosporine.

Și clostridiile din grupul *C. clostridioforme* (precum *C. clostridioforme*, *C. hatheway* și *C. bolteae*) pot produce bacteriemie.

Importanța clinică a recunoașterii bacteriemiei cu clostridii – mai ales în cazul *C. septicum* – și a începerii rapide a tratamentului adecvat este majoră. De obicei pacienții cu această afecțiune sunt grav bolnavi; infecția poate metastaza la distanță, producând mionecroză spontană (vezi în secțiunea următoare). În acest moment, cele mai bune teste de diagnostic disponibile sunt hemoculturile anaerobe și interpretarea frotiului Gram.

INFECȚIILE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI CU CLOSTRIDII

Speciile histotoxice de clostridii, precum *C. perfringens*, *C. histolyticum*, *C. septicum*, *C. novyi* și *C. sordelii*, produc infecții necrozante agresive ale pielii și ale țesuturilor moi. Aceste efecte sunt determinate parțial de producerea de proteaze, de fosfolipaze și de citotoxine bacteriene. Infecțiile necrozante ale țesuturilor moi sunt rapid progresive și se caracterizează prin distrugeri tisulare importante, prezența de gaz în țesuturi și șoc; frecvent se soldează cu decesul pacientului. Simptomele frecvente constau în durere severă, crepitații, indurație maronie a tegumentelor care progresează rapid către desprinderea țesuturilor, cu apariția de bule violacee și tahicardie importantă.

Mionecroza cu clostridii (cangrena gazoasă)

Cangrena gazoasă traumatică

Mionecroza cu *C. perfringens* (cangrena gazoasă) este una dintre cele mai severe infecții cu bacterii gram-pozitive întâlnite la om. Chiar și cu antibioterapie adecvată și îngrijire într-o unitate de terapie intensivă, distrucțiile tisulare pot progresa rapid. Cangrena gazoasă este însoțită de bacteriemie, hipotensiune arterială și insuficiență multiorganică, fiind invariabil fatală în absența tratamentului.

Cangrena gazoasă reprezintă o urgență chirurgicală majoră, care necesită debridare urgentă.

Apariția cangrenei gazoase necesită un mediu anaerob și contaminarea plăgii cu spori sau bacterii în stare vegetativă. Elemente precum țesuturile devitalizate, corpii străini sau ischemia reduc disponibilitatea locală de oxigen și favorizează creșterea celulelor vegetative și a sporilor. Astfel, leziunile prin zdrobire, lacerarea unor artere de dimensiuni mari sau medii și fracturile deschise ale oaselor lungi care devin contaminate cu pământ sau fragmente de îmbrăcăminte predispun la apariția cangrenei gazoase. Aceasta poate să apară la nivel abdominal în cazul plăgilor penetrante (înjunghiate sau prin împușcare) care compromit integritatea intestinală, producând scurgerea conținutului intestinal în cavitatea abdominală. Proximitatea unei surse de bacterii din materiile fecale reprezintă un factor de risc consecutiv intervențiilor chirurgicale ale șoldului, injecțiilor fesiere cu adrenalină sau amputării unui membru în caz de boală vasculară ischemică. În ultima decadă au fost descrise cazuri de cangrenă gazoasă cutanată produsă de *C. perfringens, C. novyi* și *C. sordellii* în SUA și în Europa de Nord în rândul persoanelor care își injectează subcutanat heroină *black-tarr.*

Perioada de incubație pentru cangrena gazoasă traumatică poate să fie chiar și șase ore, fiind de obicei mai scurtă de patru zile. Infecția se caracterizează prin instalarea subită a unei dureri locale insuportabile, urmate de apariția rapidă a mirosului fetid la nivelul plăgii, a unei producții serosanguinolente și a bulelor de gaz. Edemul maroniu și indurația se dezvoltă în continuare, ulterior apărând pustule cu conținut albastru-maroniu. Aceste țesuturi se lichefiază și se elimină ulterior. Limita dintre țesutul sănătos și cel necrotic avansează frecvent cu mai mulți centimetri pe oră, în ciuda terapiei antibiotice adecvate; amputația radicală este intervenția care poate salva viața pacientului. Cangrena gazoasă este frecvent însoțită de șoc și insuficiență multiorganică. Odată ce pacienții devin bacteriemici, rata de mortalitate depășește 50%.

Diagnosticul cangrenei gazoase traumatice nu este dificil, întrucât infecția începe mereu la nivelul unui traumatism sever, se asociază cu prezența de gaz intratisular și este rapid progresivă. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin frotiu Gram din materialul scurs din plagă sau pe o biopsie tisulară, care evidențiază bacili de mari dimensiuni gram-pozitivi (sau gram variabili), absența celulelor inflamatoare și necroza extinsă a țesuturilor moi.

Cangrena gazoasă spontană (netraumatică)

Cangrena gazoasă spontană apare de obicei consecutiv însămânțării hematogene a mușchilor normali cu clostridii histotoxice – mai ales *C. perfringens, C. septicum* și *C. novyi* și, ocazional, *C. tertium* – de la nivelul unei porți de intrare gastrointestinale (neoplasm colonic, boală inflamatoare intestinală, diverticulită, enterocolită necrozantă, inflamație a cecumului sau ileită distală sau secundar intervențiilor chirurgicale gastrointestinale). Aceste patologii gastrointestinale permit accesul bacteriilor în fluxul sanguin; în consecință, *C. septicum* (care este aerotolerant) poate să se dezvolte în țesuturile sănătoase. Pacienții care supraviețuiesc bacteriemiei sau cangrenei gazoase spontane cu *C. septicum* ar trebui să fie investigați minuțios pentru a stabili etiologia predispozantă gastrointestinală.

Alți factori predispozanți ai gazdei sunt: leucemia, afecțiunile limfoproliferative, chimioterapia pentru cancer, radioterapia și SIDA. Neutropenia ciclică, congenitală sau dobândită este puternic asociată cu creșterea incidenței cangrenei gazoase cauzate de *C. septicum*; în astfel de cazuri sunt frecvente enterocolita necrozantă, inflamația cecului sau ileita distală, mai ales în cazul copiilor.

Primul simptom al cangrenei gazoase spontane poate fi starea de confuzie, urmată de debutul acut al unei dureri insuportabile, în absența vreunui traumatism. Aceste simptome, împreună cu febra, ar trebui să ridice suspiciunea înaltă de cangrenă gazoasă spontană. Totuși, din cauza lipsei unei porți de intrare evidente, diagnosticul corect este frecvent întârziat sau ratat. Infecția se caracterizează prin progresia rapidă a distrucțiilor tisulare, cu identificarea de bule de gaz la nivelul țesuturilor (**fig. 46-2**). În continuare, se accentuează edemul și apar bule pline cu fluid clar, tulbure, hemoragic sau violet. Pielea din jur are o nuanță violet, care poate să reflecte compromiterea vasculară a zonei consecutiv difuziunii toxinelor bacteriene în țesuturile înconjurătoare. Invazia țesuturilor sănătoase apare la scurt timp după, cu progresie rapidă la șoc și insuficiență multiplă de organ. Ratele de mortalitate în acest context variază între 67% și 100% la adulți; în cazul copiilor, rata de mortalitate

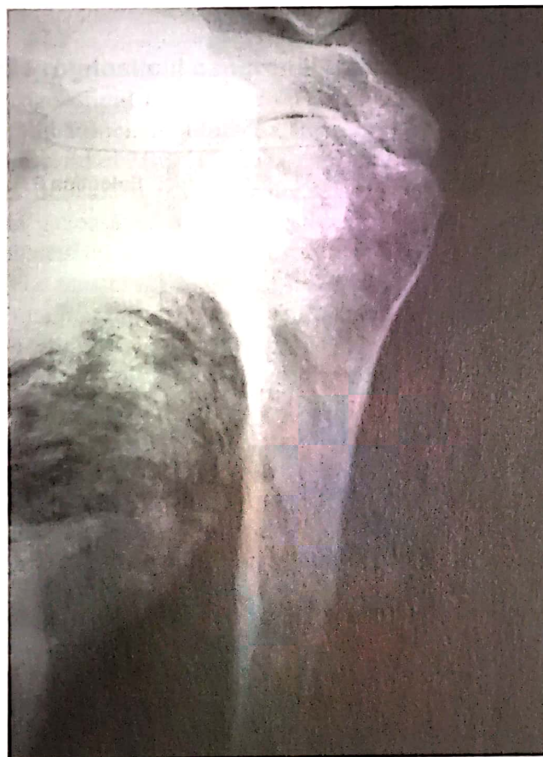


FIGURA 46-2
Radiografie la un pacient cu cangrenă gazoasă spontană produsă de *C. septicum*, care prezintă bule de gaz la nivelul brațului și al umărului.

este de 59%, majoritatea deceselor apărând în primele 24 de ore de la debut.

Patogeneza cangrenei gazoase

În cazul cangrenei gazoase traumatice, bacteriile sunt introduse la nivelul țesutului devitalizat. Este important de știut că pentru infecția cu *C. perfringens* și *C. novyi* traumatismul trebuie să întrerupă fluxul de sânge, realizând astfel mediul anaerob adecvat creșterii acestor specii. Aceste condiții nu sunt strict necesare în cazul speciilor mai aerotolerante, precum *C. septicum* și *C. tertium*, care pot însămânța țesuri sănătoase din leziuni la nivel gastrointestinal. Odată introduse în nișa potrivită, bacteriile proliferează local și produc exotoxine.

Principalele toxine extracelulare ale *C. perfringens* care produc cangrena gazoasă sunt toxinele α și θ. α-toxina este o hemolizină letală, care prezintă activitate de fosfolipază C și sfingomielinază; aceasta este considerată factorul principal de virulență al *C. perfringens*: imunizarea șoarecilor cu fragmentul C-terminal al α-toxinei conferă protecție în cazul administrării unei doze letale de *C. perfringens*, iar tulpinile deficitare de α-toxină ale *C. perfringens* nu sunt letale într-un model murin de cangrenă gazoasă. În modelele experimentale s-a demonstrat că prezența durerii severe, a progresiei rapide a simptomelor și a distrucțiilor tisulare marcate, cât și absența neutrofilelor din cangrena gazoasă produsă de *C. perfringens* sunt determinate în mare parte de ocluzia vasculară mediată de toxina α, care induce formarea de agregate heterotopice de trombocite și neutrofile. Formarea acestor agregate apare în câteva minute și

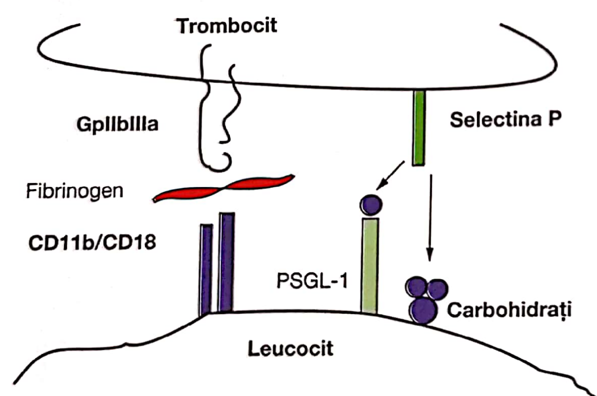


FIGURA 46-3
Ilustrație schematică a mecanismelor moleculare prin care α-toxina *C. perfringens* induce agregarea trombocitelor și a neutrofilelor. Agregatele homotipice de trombocite și agregatele heterotipice de trombocite și leucocite sunt produse prin activarea receptorului pentru fibrinogen gpIIbIIIa de pe suprafața trombocitelor și creșterea expresiei CD11b/CD18 leucocitar de către α-toxină. Legarea fibrinogenului (*roșu*) realizează o punte de legătură între aceste adezine pe celule învecinate. De asemenea, a fost demonstrat un rol auxiliar al upreglării induse de α-toxină a selectinei P plachetare și legarea acesteia la PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1) leucocitar sau la alți carbohidrați de pe suprafața leucocitelor.

este în mare parte mediată de capacitatea α-toxinei de a activa factorul de adeziune plachetar GPIIbIIIa (**fig. 46-3**); implicația acestui fapt este că inhibitorii glicoproteici plachetari (eptifibatide, abciximab) ar putea fi utili în terapia cangrenei gazoase, pentru menținerea fluxului sanguin tisular.

Toxina θ a *C. perfringens* (*perfringolizina*) face parte din familia de citolizine activate de tioli, cunoscute ca citolizine colesterol-dependente; această familie include streptolizina O produsă de streptococul de grup A și pneumolizina produsă de *Streptococcus pneumoniae*. Citolizinele dependente de colesterol se leagă sub formă de oligomeri la colesterolul din membranele celulelor gazdă. În concentrații mari, aceste toxine formează pori inelari care produc în cele din urmă liza celulei. La concentrații sublitice, θ-toxina hiperactivează fagocitele și celulele endoteliale vasculare.

Colapsul cardiovascular și insuficiențele de organ apar tardiv în cursul cangrenei gazoase; în mare parte sunt cauzate de efectele directe și indirecte ale α- și θ-toxinei. În modelele experimentale, θ-toxina scade semnificativ rezistența vasculară periferică, dar crește debitul cardiac („șocul cald"), probabil prin inducția de mediatori endogeni (de exemplu, prostaciclină, factor activator al trombocitelor) care produc vasodilatație. Acest efect se aseamănă cu cel observabil în cazul sepsisului cu gram-negativi. Spre deosebire de θ-toxină, α-toxina scade contractilitatea miocardică, producând hipotensiune severă din cauza reducerii brușe a debitului cardiac. Rolurile jucate de alți mediatori endogeni, precum citokinele (de exemplu, factorul de necroză tumoral, interleukina 1, interleukina 6) și vasodilatatoarele (de exemplu, bradikinina), nu au fost încă explicate pe deplin.

C. septicum produce patru toxine principale – α-toxina (letală, hemolitică, cu activitate necrotică), β-toxina (ADNază), γ-toxina (hialuronidază) și Δ"-toxina (septicolizina, o hemolizină labilă în prezența oxigenului) –, precum și o protează și o neuraminidază. Spre deosebire de α-toxina *C. perfringens*, toxina *C. septicum* nu are activitate de fosfolipază. Mecanismul nu este încă descris complet, însă este probabil că toate aceste toxine contribuie în măsură egală la cangrena gazoasă cu *C. septicum*.

TRATAMENT **Cangrena gazoasă**

Pacienții suspicionați de cangrenă gazoasă (traumatică sau spontană) trebuie să fie supuși unei intervenții chirurgicale de urgență pentru inspecția zonei infectate. Examinarea țesuturilor locale cu ajutorul frotiului Gram este de importanță majoră. Modificările histologice caracteristice în cangrena gazoasă includ distrugeri tisulare masive, cu puține leucocite la nivelul țesutului infectat, dar cu numeroase leucocite în vasele din jurul leziunii (**fig. 46-4**), precum și prezența bacililor gram-pozitivi (cu sau fără spori). CT și RMN sunt utile pentru detectarea localizării infecției sau a extinderii acesteia în lungul fasciilor; puncția-biopsie cu ac fin sau gros poate stabili diagnosticul etiologic în cel puțin 20% din cazuri. Totuși,



FIGURA 46-4
Examen histopatologic în cazul cangrenei gazoase experimentale cauzate de *C. perfringens*; se observă mionecroza extinsă, paucitate leucocitară la nivelul țesuturilor infectate și acumularea leucocitelor la nivelul vaselor adiacente (*săgeți*). Acest aspect este produs de efectele toxinelor α și θ asupra fibrelor musculare, a trombocitelor, a leucocitelor și a celulelor endoteliale.

aceste tehnici nu ar trebui să înlocuiască explorarea chirurgicală, frotiul Gram și examinarea histopatologică. În caz de suspiciune de cangrenă gazoasă este necesară realizarea de hemoculturi, întrucât bacteriemia în mod normal precedă manifestările cutanate cu câteva ore.

În cazul pacienților cu semne de cangrenă gazoasă cu clostridii, debridarea chirurgicală completă și de urgență este extrem de importantă. Țesuturile devitalizate necesită rezecții largi, până în țesut epitelial și muscular sănătos, cu scopul de a elimina condițiile care favorizează proliferarea bacteriilor anaerobe. Închiderea plăgilor traumatice sau asociate fracturilor ar trebui amânată pentru 5-6 zile, până este certă eradicarea infecției la acest nivel.

Tratamentul antibiotic al cangrenei gazoase spontane sau traumatice (tabelul 46-1) constă în administrarea de penicilină și clindamicină pentru 10-14 zile. Penicilina este recomandată în funcție de testele de sensibilitate; clindamicina este recomandată datorită eficacității superioare a acesteia comparativ cu penicilina atât în modelele experimentale pe animale, cât și în unele raportări clinice. Nu există studii clinice controlate care să compare eficiența acestor antibiotice. La pacienții alergici la penicilină, clindamicina poate fi utilizată singură. Eficacitatea superioară a clindamicinei se datorează inhibiției sintezei toxinei bacteriene, fiind eficientă indiferent de mărimea inoculului bacterian sau de stadiul de creștere a bacteriilor, dar și capacității acesteia de a modula răspunsul imun al gazdei.

C. tertium este rezistent la penicilină, cefalosporine și clindamicină. Antibioterapia eficientă în acest context se realizează cu vancomicină (1 g la 12 ore IV) sau metronidazol (500 mg la 8 ore IV).

Valoarea tratamentului adjuvant cu oxigen hiperbar (OHB) al cangrenei gazoase este controversată. Studiile preclinice sugerează că OHB poate să inhibe creșterea *C. perfringens*, dar nu a *C. septicum*, care este mai aerotolerant. *In vitro*, sângele și miocitele macerate inhibă potențialul bactericid al OHB. Numeroase studii pe animale demonstrează eficacitatea redusă a monoterapiei cu OHB, în timp ce antibioticele în monoterapie – mai ales cele care inhibă sinteza proteică bacteriană – conferă beneficii clare. Adăugarea OHB la regimul terapeutic este benefică doar dacă aceasta este precedată de tratament chirurgical și antibiotic.

În concluzie, cangrena gazoasă este o infecție rapid progresivă, al cărei prognostic depinde de recunoașterea rapidă, de intervenția chirurgicală de urgență și de administrarea timpurie a antibioticelor care inhibă producția de toxină. Cangrena gazoasă asociată cu bacteriemie reprezintă probabil un stadiu ulterior al bolii, fiind asociată cu un prognostic mai nefavorabil. Debridarea chirurgicală de urgență este critică pentru asigurarea supraviețuirii, iar procedurile auxiliare (de exemplu, CT sau RMN) sau transportul către unități care dispun de OHB nu trebuie să întârzie intervenția chirurgicală. Unele centre de traumă care au OHB ar putea să aibă experiență mai mare în managementul acestor infecții agresive, însă proximitatea și viteza transferului trebuie să fie atent evaluate.

Prognosticul cangrenei gazoase

Prognosticul pacienților cu cangrenă gazoasă este mai favorabil atunci când infecția afectează o extremitate decât atunci când aceasta afectează trunchiul sau un organ, din cauza debridării mai anevoioase a celor din urmă. Cangrena gazoasă asociată cu bacteriemie sau cu hemoliză intravasculară are un prognostic mai prost, fiind mai probabil ca aceasta să progreseze spre șoc și deces. Mortalitatea este mai mare în cazul pacienților aflați în șoc la momentul diagnosticului. Ratele de mortalitate sunt destul de mari în cazul pacienților cu cangrenă spontană, mai ales dacă aceasta este cauzată de infecția cu *C. septicum*. Supraviețuitorii unei cangrene gazoase pot avea nevoie de multiple debridări, de perioade lungi de spitalizare și de terapie de reabilitare.

Profilaxia cangrenei gazoase

Debridarea inițială extinsă a țesuturilor devitalizate poate reduce riscul de cangrenă gazoasă al plăgilor contaminate profund. Manevrele care trebuie evitate sunt menținerea unui garou pe perioade îndelungate și închiderea chirurgicală a unor răni produse prin traumatism; pacienții cu fracturi asociate se află la risc crescut de cangrenă gazoasă în cazul închiderii chirurgicale a plăgii. Vaccinarea împotriva α-toxinei conferă protecție în modelele experimentale animale de cangrenă gazoasă cu *C. perfringens*, însă nu a fost investigată în cazul oamenilor. În plus, așa cum s-a menționat anterior, administrarea unei globuline

hiperimune ar reprezenta un mare beneficiu atât în profilaxia victimelor traumatismelor acute, cât și pentru reducerea răspândirii infecției la pacienții cu cangrenă gazoasă.

Sindromul de șoc toxic

Infecțiile cu clostridii ale endometrului, mai ales cele produse de *C. sordellii*, pot să apară consecutiv intervențiilor ginecologice, nașterii sau avorturilor (spontan sau electiv, chirurgical sau medical) și, odată instalate, progresează rapid spre SST și deces. Manifestările sistemice precum edemul, efuziunile, leucocitoza marcată și hemoconcentrarea sunt urmate de instituirea rapidă a hipotensiunii și a insuficienței multiple de organ. Creșterea hematocritului la 75-80% și leucocitoza (50-200.000 celule/μL) cu devierea la stânga a formulei leucocitare sunt caracteristice infecției cu *C. sordellii*. Durerea poate să nu fie marcată, febra fiind absentă de cele mai multe ori. Într-o raportare, 18% dintre cele 45 de cazuri de infecție cu *C. sordellii* s-au asociat cu nașterea fiziologică, 11% cu avorturi induse medical și 0,4% cu avorturi spontane; la aceste grupe, rata caz/fatalitate a fost 100%. În cadrul altor secțiuni din acest raport, 22% din cazuri s-au asociat cu consumul de droguri injectabile, 50% din acești pacienți decedând. Per total, rata de mortalitate a fost de 69% (31 din 45 de cazuri). În cazul deceselor, 85% au survenit în 2-6 zile de la infecția inițială sau consecutiv procedurilor.

Diagnosticul precoce al infecțiilor cu *C. sordellii* este frecvent dificil din mai multe motive. În primul rând, prevalența acestor infecții este scăzută. În al doilea rând, simptomele inițiale sunt nespecifice și produc frecvent confuzii. Precoce în cursul evoluției boala se aseamănă unui număr mare de boli infecțioase, inclusiv sindroamelor virale. Având în vedere simptomele vagi și absența febrei, frecvent medicii nu cer investigații diagnostice suplimentare. Absența semnelor de infecție și a febrei îngreunează mult diagnosticul infecției cu *C. sordellii* în cazul pacienților cu infecții profunde cauzate de naștere, avorturi terapeutice, chirurgie gastrointestinală sau traumatisme. Astfel de pacienți sunt frecvent suspectați de embolie pulmonară, sângerare gastrointestinală, pielonefrită sau colecistită. Din păcate, întârzierea precizării diagnosticului crește riscul de mortalitate și, în marea majoritate a infecțiilor necrozante ale țesuturilor moi, pacienții sunt deja hipotensivi cu semne de disfuncție de organ în momentul în care semnele locale încep să fie evidente. Spre deosebire de aceste cazuri, infecția este mai curând suspicionată la utilizatorii de droguri injectabile care se prezintă cu edem, durere și eritem în zona de injectare; recunoașterea precoce contribuie probabil la rata scăzută a mortalității în cadrul acestei grupe.

Medicii ar trebui să suspicioneze infecția cu *C. sordellii* la pacienții care se prezintă la 2-7 zile după un accident, o intervenție chirurgicală, injectare de droguri, naștere sau avort și care acuză durere, greață, vărsături și diaree, dar care sunt afebrili. Există puține informații despre tratamentul adecvat al infecțiilor cu *C. sordellii*. Frecvent, intervalul dintre apariția simptomelor și deces este atât de scurt, încât nu este timp pentru inițierea terapiei empirice antimicrobiene; culturile anaerobe din probele din sânge sau aspiratele din plagă necesită timp pentru realizare și multe dintre laboratoarele spitalelor nu testează sensibilitatea antimicrobiană de rutină în cazul germenilor anaerobi. Datele de sensibilitate provenite din studii mai vechi sugerează că *C. sordellii* este susceptibil la antibioticele β-lactamice, clindamicină, tetraciclină și sulfonamide. Antibioticele care suprimă sinteza de toxină (de exemplu, clindamicina) ar putea fi utile ca tratament adjuvant, întrucât sunt eficiente în cazul infecțiilor necrotizante cauzate de alte microorganisme gram-pozitive producătoare de toxine.

Alte infecții cu clostridii ale țesuturilor moi

Celulita crepitantă (denumită și celulită anaerobă) apare mai ales la pacienți diabetici și afectează tipic țesuturile subcutanate sau retroperitoneale, cruțând fasciile și mușchii. Această infecție poate progresa spre infecție fulminantă.

Cazuri de *C. histolyticum* care se prezintă cu celulită, formare de abces sau endocardită au fost descrise și la utilizatorii de droguri injectabile. Au fost descrise și cazuri de endoftalmită produsă de *C. sordellii* sau *C. perfringens*. *C. ramosum* este izolat frecvent de la nivel sanguin, intraabdominal sau din țesuturile moi. Această specie poate fi rezistentă la clindamicină și la mai multe cefalosporine.

CAPITOLUL 47

INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ȘI COLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ

Dale N. Gerding ■ Stuart Johnson

DEFINIȚIE

Infecția cu *Clostridium difficile* (ICD) este o patologie unică a colonului, asociată aproape exclusiv terapiei antibiotice, care perturbă flora colonică normală. ICD este cea mai frecventă boală diareică diagnosticată în spitale și este produsă prin ingestia sporilor de *C. difficile* care vegetează, se multiplică și secretă toxine, producând diaree și colită pseudomembranoasă (CPM).

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

C. difficile este un bacil strict anaerob, gram-pozitiv, care formează spori, aceștia fiind foarte răspândiți în mediul extern, mai ales în cazul spitalelor și al centrelor de îngrijiri cronice. ICD apare mai frecvent în spitale și în azile, unde se administrează cantități mari de antibiotice, mediul fiind contaminat cu spori de *C. difficile*. Clindamicina, ampicilina și cefalosporinele au fost primele antibiotice asociate cu ICD. Cefalosporinele de generația a doua și a treia, mai ales cefotaxim, ceftriaxon, cefuroxim și ceftazidim, sunt antibiotice frecvent asociate cu această patologie, în timp ce fluorochinolonele (ciprofloxacină, levofloxacină și moxifloxacină) reprezintă cea mai nouă categorie de antibiotice implicată în epidemiile intraspitalicești. Combinațiile dintre penicilină și inhibitorii de β-lactamaze, precum ticarcilină/clavulanat și piperacilină/tazobactam sunt semnificativ mai puțin riscante. Totuși, toate antibioticele, inclusiv vancomicina și metronidazolul (antibioticul utilizat cel mai frecvent în tratamentul ICD) prezintă risc de ICD. Cazurile de CPM fără expunere la antibiotice sunt foarte rare.

C. difficile este dobândit exogen, cel mai frecvent în spitale sau azile, fiind prezent în scaunul pacienților simptomatici și asimptomatici. Rata colonizării fecale este frecvent ≥20% în rândul pacienților adulți care sunt spitalizați peste o săptămână; prin comparație, rata este de 1-3% în rândul persoanelor din comunitate. ICD cu debut comunitar, fără istoric de spitalizări recente, reprezintă probabil ≤10% din totalul cazurilor. Riscul achiziției *C. difficile* crește proporțional cu durata de spitalizare. În cazul nou-născuților, portajul fecal asimptomatic al *C. difficile* este foarte frecvent, cu rate >50% în primele șase luni de viață, îmbolnăvirile apărând însă foarte rar. Sporii de *C. difficile* sunt prezenți pe suprafețele din mediu (unde microorganismul poate să persiste mai multe luni) și pe mâinile personalului medical care nu respectă regulile de igienă. Epidemiile intraspitalicești pot fi produse fie de o singură tulpină, fie de mai multe tulpini de *C. difficile* simultan. Alți factori de risc pentru ICD sunt vârsta mai înaintată, severitate mai mare a bolii de bază, chirurgia gastrointestinală, utilizarea termometrelor rectale electronice, hrănirea enterală cu sondă și tratamentul antiacid. Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni poate fi un factor de risc, însă riscul este probabil modest, fără să existe date ferme care să arate asocierea dintre ICD și acești compuși în absența antibioterapiei.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Sporii de *C. difficile* toxigen sunt ingerați, supraviețuiesc în mediul acid gastric, germinează în intestinul subțire și colonizează tractul gastrointestinal inferior, la nivelul căruia produc două toxine principale: toxina A (o enterotoxină) și toxina B (o citotoxină). Aceste toxine inițiază cascade de evenimente care distrug integritatea barierei epiteliale intestinale și produc diaree și formarea de pseudomembrane. Toxina A este un chemoatractant puternic pentru neutrofile; ambele toxine glicozilează proteinele care leagă GTP din subfamilia Rho, proteine care intervin în reglarea citoscheletului actinic. Datele derivate din studii care au produs perturbări moleculare la nivelul genelor care codifică aceste toxine, în cadrul unor mutanți izogenici, sugerează că toxina B este factorul esențial de virulență; dacă se confirmă, această posibilitate ar putea să explice apariția bolii consecutiv infecțiilor cu tulpini care nu produc toxina A. Perturbarea citoscheletului conduce la modificarea formei și a joncțiunilor strânse intercelulare, favorizând scurgerea fluidelor. O a treia toxină, denumită toxină binară CDT, a fost descrisă inițial doar la 6% din tulpini, însă în mod curent ea este prezentă la nivelul tuturor izolatelor în cazul tulpinii epidemice recent descrise; aceasta este înrudită cu toxina iota a *C. perfringens*. Rolul său în patogeneza ICD nu a fost descris.

Pseudomembranele ICD se limitează la nivelul mucoasei colonice, apărând inițial sub forma unor plăci alb-gălbui de 1-2 mm. Mucoasa dintre leziuni apare inițial integră, însă pe măsură ce afecțiunea progresează, pseudomembranele se unesc, formând plăci mai mari; ulterior devin confluente, acoperind toată suprafața peretelui colonic **(fig. 47-1)**. În mod normal sunt afectate toate segmentele colonului, însă leziunea respectă rectul la 10% din pacienți. La microscop pseudomembranele prezintă un punct de atașare la mucoase și conțin leucocite necrotice, fibrină, mucus și resturi celulare. Epiteliul este erodat și necrotic focal, cu infiltrație neutrofilică a mucoasei.

Pacienții colonizați cu *C. difficile* erau anterior considerați ca fiind la risc înalt de ICD. Ulterior, patru studii prospective au arătat că pacienții colonizați prezintă de fapt un risc scăzut de ICD. Trei evenimente sunt considerate esențiale pentru apariția ICD **(fig. 47-2)**. Expunerea la antibiotice este primul eveniment, acestea inducând o susceptibilitate crescută la infecții. Al doilea eveniment este expunerea la *C. difficile* toxigen. Având în vedere că majoritatea pacienților nu dezvoltă ICD în cazul asocierii primelor două evenimente, este limpede că este necesar un al treilea eveniment pentru apariția acesteia. Posibile astfel de evenimente sunt: expunerea la tulpini de *C. difficile* cu virulență crescută, expunerea la antibiotice care produc ICD cu o probabilitate mai mare și răspunsul imun neadecvat al gazdei. Cel mai probabil al treilea eveniment care determină apariția infecției constă în titrul de anticorpi IgG antitoxină produși de gazdă. Majoritatea oamenilor dezvoltă pentru prima oară anticorpi la toxinele *C. difficile* atunci când sunt colonizați asimptomatic în cursul primului an de viață. Nou-născuții nu dezvoltă ICD simptomatică datorită absenței receptorilor

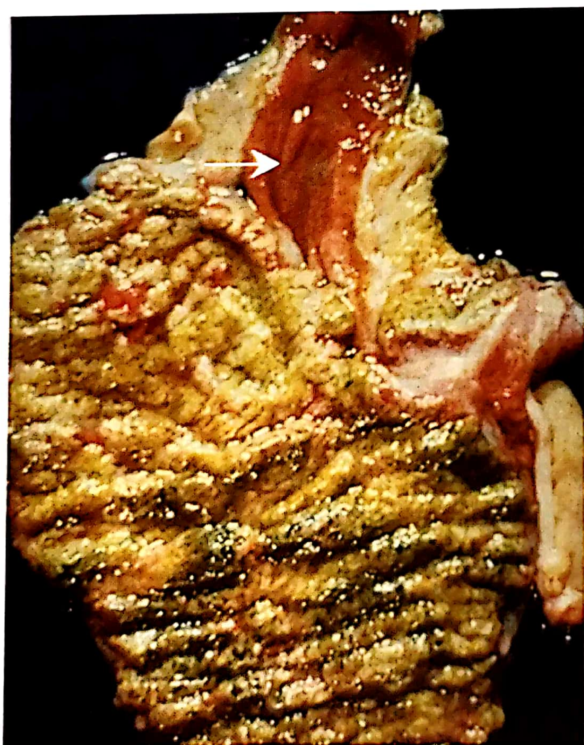


FIGURA 47-1
Specimen de autopsie pe care se pot observa pseudomembrane confluente acoperind cecul. Se observă și cruțarea ileonului terminal (*săgeată*).

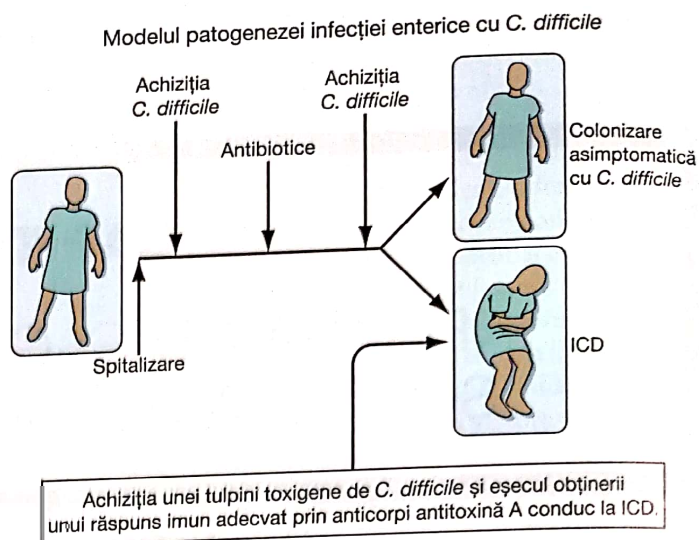


FIGURA 47-2
Modelul patogenezei infecțiilor intraspitalicești cu *Clostridium difficile* (ICD). Cel puțin trei evenimente sunt esențiale în patogeneza *C. difficile*. Expunerea la antibiotice induce susceptibilitatea la infecție. Odată susceptibil, pacientul poate să contracteze tulpini netoxigene (nepatogene) sau toxigene de *C. difficile* cu ocazia unui al doilea eveniment. Achiziția unei tulpini toxigene de *C. difficile* poate fi urmată de colonizare asimptomatică sau de ICD, în funcție de unul sau mai multe evenimente adiționale, inclusiv din cauza unui răspuns imun în anticorpi IgG antitoxină A inadecvat.

susceptibili la toxină din mucoasă, aceștia apărând mai târziu în cursul vieții. La adulți, titrurile de IgG seric antitoxină A cresc mai mult ca răspuns la infecție în cazul purtătorilor asimptomatici decât în cazul pacienților care dezvoltă ICD. La aceștia din urmă, creșterea nivelului de antitoxină A pe parcursul tratamentului se corelează cu un risc mai mic de recurență a ICD. Un studiu clinic care a utilizat anticorpi monoclonali împotriva ambelor toxine pe lângă terapia standard a demonstrat rate mai mici de recurență decât cele obținute cu placebo și terapie standard.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Ratele și severitatea ICD în SUA, Canada și Europa sunt într-o creștere continuă din anul 2000. Ratele întâlnite în spitalele din SUA s-au triplat între 2000 și 2005. Spitalele din Montreal, Quebec, raportează rate de patru ori mai mari ca valorile din 1997, cu mortalitate atribuibilă direct de 6,9% (crescută de la 1,5%). O tulpină epidemică, cunoscută ca toxinotipul III, REA tip BI, ribotipul 027, *pulsed-field* type 1 (NAP1), este considerată responsabilă în mare măsură de aceste creșteri; această tulpină a fost descrisă în America de Nord, în Europa și în Asia. Bacteria epidemică se caracterizează prin (1) capacitatea de a produce de 16-23 de ori mai multă toxină A și B decât tulpinile de control, (2) prezența unei a treia toxine (toxina CDT binară) și (3) rezistență de nivel înalt la toate fluorochinolonele. Tulpinile noi continuă să apară și să producă epidemii, emergența acestora fiind explicată cel puțin parțial de patternurile de utilizare a antibioticelor, mai ales în spitale.

Pseudomembranele ICD se limitează la nivelul mucoasei colonice, apărând inițial sub forma unor plăci alb-gălbui de 1-2 mm. Mucoasa dintre leziuni apare inițial integră, însă pe măsură ce afecțiunea progresează, pseudomembranele se unesc, formând plăci mai mari; ulterior devin confluente, acoperind toată suprafața peretelui colonic (**fig. 47-1**). În mod normal sunt afectate toate segmentele colonului, însă leziunea respectă rectul la 10% din pacienți. La microscop pseudomembranele prezintă un punct de atașare la mucoase și conțin leucocite necrotice, fibrină, mucus și resturi celulare. Epiteliul este erodat și necrotic focal, cu infiltrație neutrofilică a mucoasei.

Pacienții colonizați cu *C. difficile* erau anterior considerați ca fiind la risc înalt de ICD. Ulterior, patru studii prospective au arătat că pacienții colonizați prezintă de fapt un risc scăzut de ICD. Trei evenimente sunt considerate esențiale pentru apariția ICD (**fig. 47-2**). Expunerea la antibiotice este primul eveniment, acestea inducând o susceptibilitate crescută la infecții. Al doilea eveniment este expunerea la *C. difficile* toxigen. Având în vedere că majoritatea pacienților nu dezvoltă ICD în cazul asocierii primelor două evenimente, este limpede că este necesar un al treilea eveniment pentru apariția acesteia. Posibile astfel de evenimente sunt: expunerea la tulpini de *C. difficile* cu virulență crescută, expunerea la antibiotice care produc ICD cu o probabilitate mai mare și răspunsul imun neadecvat al gazdei. Cel mai probabil al treilea eveniment care determină apariția infecției constă în titrul de anticorpi IgG antitoxină produși de gazdă. Majoritatea oamenilor dezvoltă pentru prima oară anticorpi la toxinele *C. difficile* atunci când sunt colonizați asimptomatic în cursul primului an de viață. Nou-născuții nu dezvoltă ICD simptomatică datorită absenței receptorilor susceptibili la toxină din mucoasă, aceștia apărând mai târziu în cursul vieții. La adulți, titrurile de IgG seric antitoxină A cresc mai mult ca răspuns la infecție în cazul purtătorilor asimptomatici decât în cazul pacienților care dezvoltă ICD. La aceștia din urmă, creșterea nivelului de antitoxină A pe parcursul tratamentului se corelează cu un risc mai mic de recurență a ICD. Un studiu clinic care a utilizat anticorpi monoclonali împotriva ambelor toxine pe lângă terapia standard a demonstrat rate mai mici de recurență decât cele obținute cu placebo și terapie standard.



FIGURA 47-1
Specimen de autopsie pe care se pot observa pseudomembrane confluente acoperind cecul. Se observă și cruțarea ileonului terminal (*săgeată*).

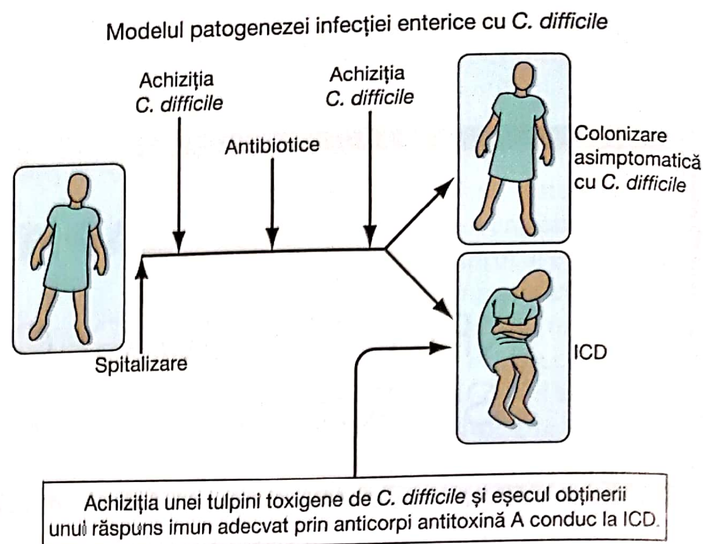


FIGURA 47-2
Modelul patogenezei infecțiilor intraspitalicești cu *Clostridium difficile* (ICD). Cel puțin trei evenimente sunt esențiale în patogeneza *C. difficile*. Expunerea la antibiotice induce susceptibilitatea la infecție. Odată susceptibil, pacientul poate să contracteze tulpini netoxigene (nepatogene) sau toxigene de *C. difficile* cu ocazia unui al doilea eveniment. Achiziția unei tulpini toxigene de *C. difficile* poate fi urmată de colonizare asimptomatică sau de ICD, în funcție de unul sau mai multe evenimente adiționale, inclusiv din cauza unui răspuns imun în anticorpi IgG antitoxină A inadecvat.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Ratele și severitatea ICD în SUA, Canada și Europa sunt într-o creștere continuă din anul 2000. Ratele întâlnite în spitalele din SUA s-au triplat între 2000 și 2005. Spitalele din Montreal, Quebec, raportează rate de patru ori mai mari ca valorile din 1997, cu mortalitate atribuibilă direct de 6,9% (crescută de la 1,5%). O tulpină epidemică, cunoscută ca toxinotipul III, REA tip BI, ribotipul 027, *pulsed-field* type 1 (NAP1), este considerată responsabilă în mare măsură de aceste creșteri; această tulpină a fost descrisă în America de Nord, în Europa și în Asia. Bacteria epidemică se caracterizează prin (1) capacitatea de a produce de 16-23 de ori mai multă toxină A și B decât tulpinile de control, (2) prezența unei a treia toxine (toxina CDT binară) și (3) rezistență de nivel înalt la toate fluorochinolonele. Tulpinile noi continuă să apară și să producă epidemii, emergența acestora fiind explicată cel puțin parțial de patternurile de utilizare a antibioticelor, mai ales în spitale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea este cea mai frecventă manifestare a infecției cu *C. difficile*. Scaunele nu sunt aproape niciodată franc hemoragice, iar consistența acestora variază de la scaune moi și neformate, la scaune apoase sau mucoase cu miros caracteristic. Pacienții pot prezenta până la 20 de scaune pe zi. Printre semnele clinice și de laborator se numără febra în 28% din cazuri, durerea abdominală în 22% din cazuri și leucocitoza în 50% din cazuri. Diagnosticul este frecvent ratat în cazul apariției ileusului paralitic (observabil pe radiografii la aproximativ 20% din cazuri) din cauza absenței scaunelor diareice. Un indiciu diagnostic util la acești pacienți este prezența leucocitozei inexplicabile, cu ≥15.000 de leucocite/µL. Asemenea pacienți sunt în risc înalt de complicații ale infecției cu *C. difficile*, mai ales megacolon toxic și sepsis.

Diareea cu *C. difficile* reapare după tratament în 15-30% din cazuri, această cifră fiind în creștere. Recurențele reprezintă fie recăderi cu aceeași tulpină, fie reinfecții cu o tulpină nouă. Susceptibilitatea crescută la recăderi este probail cauzată de perturbarea continuă a florei microbiene intestinale de către antibioticele utilizate în tratamentul ICD.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de ICD se bazează pe combinația a două criterii clinice: (1) diaree (≥3 scaune neformate pe 24 de ore, pentru ≥2 zile), fără altă cauză decelabilă, plus (2) detectarea toxinei A și B în scaun prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau prin cultură ori evidențierea pseudomembranelor colonice. CPM este o formă mai avansată de ICD, fiind vizibilă la endoscopie la doar 50% dintre pacienții cu diaree, coprocultură pozitivă și toxină prezentă **(tabelul 47-1)**. Endoscopia reprezintă o metodă de diagnostic rapid în cazul pacienților grav bolnavi, cu suspiciune de CPM și abdomen acut, însă rezultatul negativ al acestei investigații nu exclude ICD.

În pofida multiplelor teste disponibile pentru diagnosticul ICD și al toxinei acestuia (tabelul 47-1), niciunul dintre aceste teste nu are sensibilitate și specificitate mari și nu se efectuează rapid. Majoritatea testelor de laborator care depistează prezența toxinei, precum testul de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic (EIA), au sensibilitate scăzută. Totuși, nu se recomandă testarea mai multor probe de materii fecale. Testele PCR sunt acum aprobate pentru diagnosticul ICD, fiind atât rapide, cât și sensibile și specifice. Tratamentul empiric se recomandă dacă suspiciunea clinică de ICD este înaltă. Testarea pacienților asimptomatici nu se recomandă decât în scop epidemiologic. Nu sunt recomandate testele care să certifice vindecarea secundar tratamentului, întrucât atât bacteria, cât și toxina sunt prezente la mulți pacienți după oprirea diareii, rezultatele testelor nefiind predictive pentru riscul de recurență a infecției. Astfel, un rezultat pozitiv al acestor teste nu ar trebui să fie un criteriu de respingere a pacienților de către unitățile de îngrijire pe termen lung.

TABELUL 47-1

SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA RELATIVĂ A TESTELOR DE DIAGNOSTIC PENTRU INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)

TIPUL DE TEST	SENSIBILITATEA RELATIVĂ[a]	SPECIFICITATEA RELATIVĂ[a]	COMENTARII
Coprocultură pentru *C. difficile*	++++	+++	Testul cu cea mai mare sensibilitate; specificitatea este ++++ dacă tulpina de *C. difficile* este toxigenă; permite stabilirea diagnosticului, împreună cu datele clinice; durata de efectuare este prea lungă pentru a baza deciziile de tratament pe această analiză
Testul citotoxicității pe culturi celulare din scaun	+++	++++	Stabilește diagnosticul împreună cu datele clinice; înalt specific, dar nu la fel de sensibil precum coprocultura; durată de efectuare lungă
Test de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic pentru toxina A sau toxina A și B din scaun	++ până la +++	+++	Stabilește diagnosticul împreună cu datele clinice; testul este rapid, dar nu la fel de sensibil precum coprocultura sau studiul citotoxicității pe culturi celulare
Test de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic pentru antigenul comun al *C. difficile* din scaun	+++ până la ++++	+++	Detectează glutamat dehidrogenaza prezentă la nivelul tulpinilor toxigene și netoxigene ale *C. difficile* și ale altor bacterii din scaun; mai sensibil și mai puțin specific decât testul de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic pentru toxine; rezultate rapide
PCR pentru gena toxinei B a *C. difficile* din scaun	++++	++++	Detectează antigenul *C. difficile* din materiile fecale; aprobată de curând pentru diagnosticul clinic, însă pare să fie mai sensibilă decât testul de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic pentru toxine și cel puțin la fel de specifică
Colonoscopia și sigmoidoscopia	+	++++	Înalt specifice dacă se observă prezența pseudomembranelor; puțin sensibile comparativ cu alte teste.

[a] În funcție de criterii clinice și paraclinice.

Notă: ++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, aproximativ 50%.

TRATAMENT Infecția cu *Clostridium difficile*

INFECȚIA PRIMARĂ CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* Ca prim pas și atunci când este posibil, se recomandă oprirea oricărui tratament antibiotic. Studiile mai vechi au arătat că 15-23% din pacienți răspund la această măsură simplă. Totuși, odată cu apariția tulpinii epidemice curente, care se asociază cu o deteriorare clinică rapidă în cazul unor pacienți, inițierea rapidă a tratamentului specific pentru ICD a devenit standardul de tratament. Indicațiile generale de tratament includ hidratarea și evitarea agenților antiperistaltici și a opioizilor, care pot masca semnele bolii și este posibil să o înrăutățească. Totuși, agenții antiperistaltici pot fi utilizați în siguranță concomitent cu antibioterapia specifică (vancomicină sau metronidazol) pentru cazurile ușoare sau moderate de ICD.

Toate antibioticele și mai ales vancomicina trebuie administrate oral, în măsura posibilităților. Atunci când se administrează metronidazol IV, în diareea acută se obțin concentrații fecale bactericide și tratamentul ICD este eficient; situația este diferită dacă se administrează metronidazol IV la un pacient cu ileus adinamic. În cadrul studiilor clinice randomizate anterioare, ratele de răspuns al diareii la medicația orală cu vancomicină sau metronidazol erau ≥94%, însă patru studii observaționale mai recente au depistat scăderea ratelor de răspuns la metronidazol la 62-78%. Deși durata medie de rezoluție a simptomelor diareice este de 2-4 zile, răspunsul la metronidazol poate să apară mult mai târziu. Tratamentul nu ar trebui considerat fără eficacitate până când antibioticele nu au fost administrate pentru cel puțin șase zile. Pe baza datelor derivate din administrarea de scurtă durată a vancomicinei, se recomandă administrarea acesteia și a metronidazolului pentru cel puțin 10 zile, deși nu există studii comparative controlate disponibile. Metronidazolul nu este aprobat pentru această indicație de Food and Drug Administration (FDA), însă majoritatea pacienților cu boală ușoară spre moderată răspund la o doză de 500 mg administrată oral, de trei ori pe zi pentru 10 zile; poate fi necesară prelungirea duratei de tratament în cazul pacienților cu răspuns lent la antibioterapie. Pe lângă raportările de eșec al tratamentului cu metronidazol, un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb și placebo controlat a demonstrat superioritatea vancomicinei față de metronidazol în tratamentul ICD severe. Evaluarea severității afectării în acel studiu a inclus vârsta și unii parametri de laborator (temperatură crescută, albuminemie scăzută sau leucocitoză), evidențierea CPM prin colonoscopie sau necesitatea de internare într-o secție de terapie intensivă. Deși nu există încă un scor de severitate validat, este importantă inițierea tratamentului oral cu vancomicină la pacienții care par grav bolnavi, mai ales dacă prezintă leucocitoză înaltă (>15.0000 leucocite/μL) sau un nivel al creatininei de ≥1,5 ori mai mare ca valoarea anterioară bolii **(tabelul 47-2)**. Există studii clinice randomizate de mici dimensiuni care au evaluat tratamentul ICD cu nitazoxanid, bacitracină, rifaximin și acid fusidic; deși nu a fost demonstrată superioritatea acestora față de medicația standard curentă, nu au fost studiate *in extenso* și nu sunt aprobate de FDA pentru această indicație, ele reprezintă totuși alternative potențiale la tratamentul cu vancomicină și metronidazol.

ICD RECURENTĂ Global, aproximativ 15-30% din pacienți prezintă recurențe ale infecției cu CD, fie sub forma recăderilor infecțiilor inițiale, fie ca reinfecții care urmează tratamentului. Ratele de recurență sunt mai înalte la pacienții de ≥65 de ani, la cei care continuă tratamentul cu antibiotice în timpul tratamentului ICD și la cei care rămân spitalizați ulterior unui episod inițial de ICD. Pacienții cu o primă recădere au o rată mare de incidență a unei a doua recăderi (33-65%). La prima recurență, eficiența tratamentului cu metronidazol este comparabilă cu cea a tratamentului cu vancomicină (tabelul 47-2). Boala recurentă, considerată inițial ca fiind relativ puțin severă, este acum considerată cu potențial semnificativ (11%) de apariție a complicațiilor severe (șoc, megacolon, perforație, colectomie sau deces în 30 de zile). Nu există un tratament standard pentru recurențele multiple, însă curele lungi sau repetate cu metronidazol trebuie evitate din cauza potențialului de neurotoxicitate. Abordările terapeutice pot consta în administrarea de vancomicină urmată de fungul *Saccharomyces boulardii*, administrarea de vancomicină, urmată de o clismă cu bacterii fecale sintetice, și colonizarea intenționată a pacienților cu o tulpină netoxigenă de *C. difficile*. Niciuna dintre aceste abordări bioterapeutice nu este aprobată de FDA în SUA. Alte strategii includ (1) utilizarea vancomicinei în doze din ce în ce mai scăzute sau puls-terapia administrată în zile alternative, 2-8 săptămâni și (2) tratamentul ulterior cu vancomicină (125 mg de patru ori pe zi, 10-14 zile), urmat de rifaximin (400 mg de două ori pe zi, 14 zile). Administrarea de imunoglobuline IV, care a prezentat un grad de eficiență terapeutică, se bazează pe oferirea de anticorpi împotriva toxinelor *C. difficile*.

INFECȚIA SEVERĂ COMPLICATĂ SAU ICD FULMINANTĂ ICD fulminantă (rapid progresivă sau severă) este infecția cel mai dificil de tratat. Pacienții cu boală fulminantă adesea nu au diaree, iar manifestările clinice ale boli acestora imită abdomenul acut chirurgical. Sepsisul (manifestat prin hipotensiune, febră, tahicardie și leucocitoză) poate să apară consecutiv ICD severe. Abdomenul acut (cu sau fără megacolon toxic) poate include semne de obstrucție, ileus, îngroșare a peretelui colonic și ascită la evaluarea CT a abdomenului, frecvent cu leucocitoză periferică (≥20.000 de leucocite/μL). Cu sau fără diaree, diagnosticul diferențial al sindroamelor de abdomen acut, sepsis sau megacolon toxic ar trebui să includă ICD, dacă pacientul a primit antibioterapie în ultimele două luni. Sigmoidoscopia sau colonoscopia precaută pentru vizualizarea CPM sunt cele mai bune teste de diagnostic la pacienții fără diaree.

Tratamentul medicamentos oral al ICD fulminante este suboptimal în prezența ileusului, întrucât este dificilă administrarea metronidazolului sau a vancomicinei (tabelul 47-2). Combinația dintre vancomicină (adminis-

TABELUL 47-2

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)

SCENARIU CLINIC	TRATAMENT	COMENTARII
Episod inițial, severitate mică-medie	Metronidazol oral (500 mg x 3/zi, 10-14 zile)	
Episod inițial, severitate mare	Vancomicină oral (125 mg x 4/zi, 10-14 zile)	Indicatorii de severitate a bolii includ leucocitoză (≥15.000 de leucocite/μL) și creatinină de ≥1,5 x valoarea anterioară.
Episod inițial, complicații severe sau fulminante	Vancomicină (500 mg PO sau via sondă nazogastrică) plus metronidazol (500 mg IV la 8 ore) *și de luat în considerare* Instilația intrarectală cu vancomicină (500 mg în 100 mL de soluție salină normotonă – clismă de retenție la 6-8 ore)	ICD sever complicată sau fulminantă este definită ca ICD severă plus hipotensiune, șoc, ileus sau megacolon toxic. Poate fi necesar tratament >2 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic. De luat în considerare tigeciclina IV (100 mg doză de încărcare, apoi 50 mg la 12 ore) în locul metronidazolului.
Prima recurență	La fel ca pentru episodul inițial	
A doua recurență	Vancomicina în regim descrescător/pulsat	Regim descrescător/pulsat 125 mg x 4/zi pentru 10-14 zile, apoi x 2/zi pentru o săptămână, apoi zilnic o săptămână, apoi o dată la 2-3 zile, 2-8 săptămâni
Recurențe multiple	De luat în considerare una dintre următoarele opțiuni: • Repetă regimul descrescător/pulsat cu vancomicină • Vancomicină (500 mg x 4/zi, 10 zile) plus *Saccharomyces boulardii* (500 mg x 2/zi, 28 de zile) • Vancomicină (125 mg x 4/zi, 10-14 zile) apoi vancomicina se oprește și se începe rifaximin (400 mg x 2/zi, 2 săptămâni) • Nitazoxanid (500 mg x 2/zi, 10 zile) • Transplant fecal • Imunoglobulină IV (400 mg/kg)	Singurul studiu clinic controlat al tratamentului ICD recurente a utilizat *S. boulardii* și a demonstrat eficiență semnificativă la limită în comparație cu placebo.

trată pe sondă nazogastrică și prin clismă de retenție) și metronidazol IV a fost utilizată cu un oarecare succes în studii necontrolate, la fel și tigecilina IV. Colectomia chirurgicală poate să fie salvatoare de viață în absența răspunsului la tratamentul medical. Dacă este posibil, colectomia trebuie efectuată înainte ca nivelul lactatului seric să ajungă la 5 mmol/L. Incidența ICD fulminante care necesită colectomie pare să fie în creștere în contextul epidemiei actuale.

PROGNOSTIC

Rata de mortalitate atribuită ICD era considerată inițial între 0,6 și 3,5%, însă în prezent a ajuns la 6,9% în cadrul epidemiilor; aceasta crește pe măsura creșterii vârstei pacienților. Majoritatea pacienților se recuperează în urma infecției, însă recurențele sunt frecvente.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Strategiile pentru prevenirea ICD sunt de două tipuri: cele care țintesc prevenirea transmiterii microorganismului la pacienți și cele care țintesc reducerea riscului de ICD dacă microorganismul este transmis. Transmiterea *C. difficile* în practica medicală clinică poate fi prevenită prin purtarea de mănuși de către personalul medical, încetarea utilizării termometrelor electronice contaminate și utilizarea soluției de hipoclorit pentru curățarea suprafețelor din camerele pacienților. Igiena mâinilor este esențială; în epidemiile de ICD se recomandă spălatul pe mâini, întrucât gelurile pe bază de alcool de curățare a mâinilor nu sunt sporicide. Epidemii anterioare de ICD au fost controlate cel mai bine prin încetarea utilizării anumitor antibiotice, precum clindamicina și cefalosporinele de generația a doua sau a treia. De exemplu, epidemiile de ICD cauzate de tulpinile rezistente la clindamicină au fost rapid eradicate odată cu încetarea administrării acestui antibiotic.

CAPITOLUL 48
INFECȚIILE MENINGOCOCICE

Andrew J. Pollard

DEFINIȚIE

Infecțiile cu *Neisseria meningitidis* se manifestă cel mai frecvent prin colonizare asimptomatică a nazofaringelui adolescenților și al adulților sănătoși. Boala invazivă apare rareori, prezentându-se fie ca meningită bacteriană, fie ca septicemie meningococică. Pacienții pot să prezinte și bacteriemie ocultă, pneumonie, artrită septică, conjunctivită și meningococemie cronică.

ETIOLOGIE ȘI MICROBIOLOGIE

N. meningitidis este un diplococ aerob gram-negativ, care colonizează doar specia umană și care provoacă boală doar la indivizii susceptibili. Există mai multe bacterii înrudite, precum patogenul *N. gonorrhoeae* și comensualii *N. lactamica*, *N. flavescens*, *N. mucosa*, *N. sicca* și *N. subflava*. *N meningitidis* este o bacterie catalazo- și oxidazo-pozitivă, care utilizează glucoza și maltoza pentru a produce acid.

Meningococii asociați cu boala invazivă prezintă de obicei capsulă polizaharidică, iar caracteristicile antigenice ale acesteia determină serogrupul bacteriei **(tabelul 48-1)**. În total au fost identificate 13 serogrupuri (A-D, X-Z, 29E, W135, H-j și L), însă doar cinci serogrupuri – A, B, C, Y și W135 – sunt responsabile de majoritatea cazurile de boală invazivă. Studiile de portaj arată că meningococii neîncapsulați sunt izolați frecvent de la nivelul nazofaringelui; absența capsulei poate să fie un eveniment variabil în cursul ciclului de viață, însă până la 16% din meningococi nu prezintă genele care codifică sinteza și asamblarea capsulei. Acești meningococi deficitari de capsulă și cei care prezintă alte capsule decât A, B, C, Y și W135 sunt doar rareori asociați cu boală invazivă și sunt cele mai frecvente tulpini identificate în nazofaringele pacienților cu portaj asimptomatic.

Sub capsulă, meningococii sunt înconjurați de o membrană externă fosfolipidică ce conține lipopolizaharid (LPS, endotoxină) și mai multe proteine membranare **(fig. 48-1 și 48-2)**. Variabilitatea antigenică a porinelor prezente în membrana externă definește serotipul (PorB) și serosubtipul (PorA) bacteriei, iar diferențele structurale dintre LPS determină imunotipul. Metodele serologice utilizate pentru tiparea meningococilor sunt limitate de oferta redusă de reactivi serologici care să poată distinge proteinele de suprafață înalt variabile ale acestor bacterii. Acolo unde este disponibilă, secvențierea de grad înalt a genelor care codifică aceste antigene este superioară tipării serologice a meningococilor. O bază de date de mari

TABELUL 48-1

STRUCTURA CAPSULEI POLIZAHARIDICE A MENINGOCOCILOR CARE PRODUC FRECVENT ÎMBOLNĂVIRI

SEROGRUP MENINGOCOCIC	STRUCTURA CHIMICĂ A OLIGOZAHARIDELOR	EPIDEMIOLOGIA ACTUALĂ A BOLII
A	2-acetamido-2-deoxi-D-mannopiranozil fosfat	Boli epidemice, mai ales în Africa sub-sahariană; cazuri sporadice la nivel global
B	Acidul α-2,8-*N*-acetilneuraminic	Cazuri sporadice la nivel global; tendință de provocare de boli hiperendemice
C	Acidul α-2,9-O-acetilneuraminic	Mici epidemii și cazuri sporadice
Y	Acidul 4-*O*-α-D-glucopiranozil-*N*-acetilneuraminic	Cazuri sporadice și ocazional mici epidemii epidemii în instituții
W135	Acidul 4-*O*-α-D-galactopiranozil-*N*-acetilneuraminic	Cazuri sporadice și mici epidemii asociate reuniunilor cu un număr mare de participanți; epidemii în Africa sub-sahariană

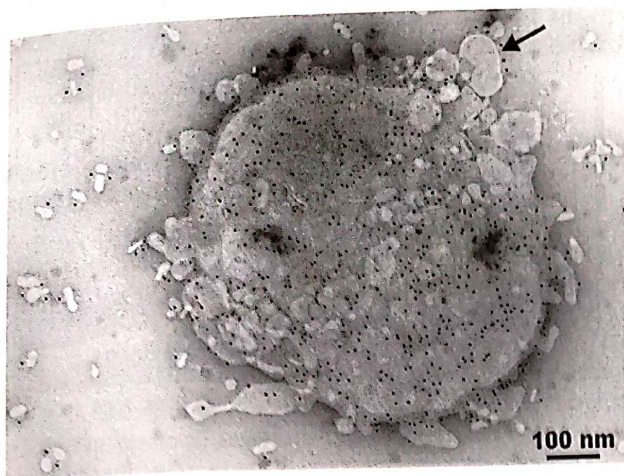


FIGURA 48-1
Imagine de microscopie electronică a *Neisseria meningitidis*. Punctele negre sunt anticorpi policlonali marcați cu aur, care se leagă la proteine de suprafață de opacifiere. Se pot observa vezicule care se desprind din membrana externă (vezi săgeata). *(Fotografie oferită prin amabilitatea lui D. Ferguson, Universitatea Oxford.)*

dimensiuni care conține secvențele genice ale porinelor membranare PorA, PorB, FetA, Opa și ale proteinei de legare a factorului H este disponibilă online (*www.neisseria.org*). Numărul proteinelor specializate dependente de fier de la nivelul membranei externe meningococice (de exemplu, FetA și proteinele de legare a transferinei) subliniază dependența acestora de fierul din organismul uman. Un perete celular peptidoglican subțire separă membrana externă de membrana citoplasmatică.

Structura populațiilor de meningococi implicate în epidemii locale și globale a fost studiată prin tehnica MLEE (*multilocus enzyme electrophoresis*), care clasifică izolatele în funcție de diferențele dintre mobilitatea electroforetică a enzimelor citoplasmatice. Totuși, această tehnică a fost înlocuită aproape complet de tehnica MLST (*multilocus sequence typing*), în cadrul căreia meningococii sunt caracterizați în funcție de tipurile de secvențe, care sunt atribuite în funcție de secvențele fragmentelor interne a șapte gene fundamentale. Baza de date online MLST cuprinde în prezent peste 13.000 de izolate meningococice și 7.600 de tipuri de secvențe unice (*http://pubmlst.org/neisseria/*). Au fost identificate șapte tulpini hiperinvazive de *N. meningitidis*; acestea sunt responsabile de majoritatea cazurilor de boală meningococică invazivă la nivel mondial. Faptul că aceste clone meningococice au prezentat stabilitate genetică aparentă pe parcursul mai multor zeci de ani și în cadrul unei mari distribuții geografice sugerează că aceste bacterii sunt foarte bine adaptate mediului nazofaringian al gazdei și transmiterii eficiente.

Genomul meningogocilor de grup B are o lungime de >2 megabaze și conține 2.158 de regiuni codante. Mai multe gene sunt supuse variabilității de fază, ceea ce face posibil controlul expresiei acestora; această capacitate este probabil importantă în adaptarea meningococilor la mediul gazdei și în evitarea răspunsului imun. Meningococii pot obține ADN din mediul lor și pot să dobândească gene noi – precum gene pentru operonul capsular – care le permit să treacă de la un serogrup la altul.

EPIDEMIOLOGIE

Patternuri de boală

Anual apar până la 500.000 de cazuri de boală la nivel mondial, iar aproximativ 10% din acestea se soldează cu deces. Există mai multe patternuri de boală: epidemic, focar (grupuri mici de cazuri), hiperendemic și sporadic sau endemic.

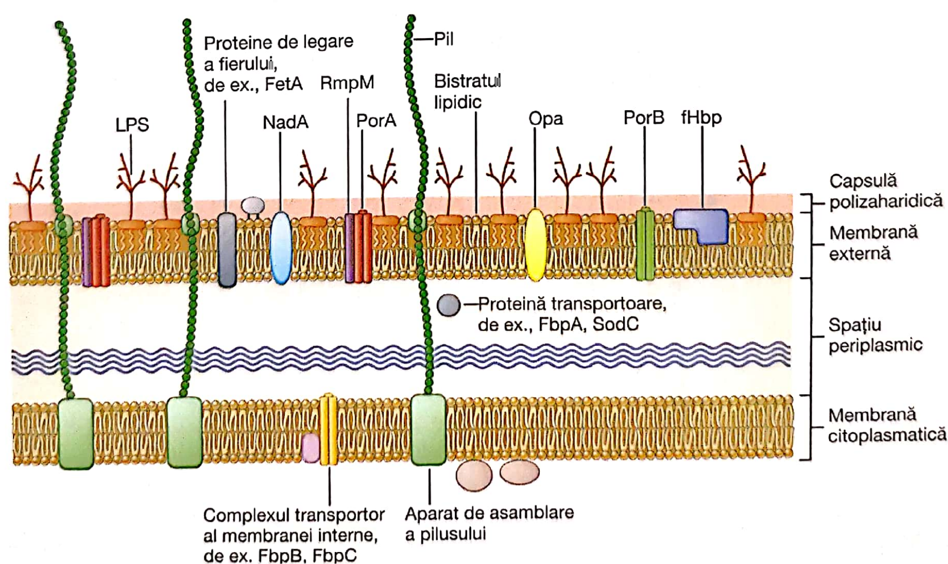


FIGURA 48-2
Secțiune transversală prin structurile de suprafață ale *Neisseria meningitidis*. *(Retipărit cu permisiune din partea M Sadarangani și AJ Pollard: Lancet Infect Dis 10:112, 2010.)*



Epidemiile au apărut în mod continuu de la prima descriere a bolii meningococice, mai ales în zona centurii sub-sahariene a Africii, unde pot să apară între zeci și sute de mii de cazuri (produse în principal de serogrupul A, dar și de serogrupurile W135 și X) într-un sezon, ratele de incidență putând ajunge până la 1.000 de cazuri/100.000 de locuitori. Au existat epidemii cu serogrupul A și în Europa și în America de Nord în timpul Primului și al celui de-al Doilea Război Mondial, iar epidemii de meningită produsă de acest serogrup au fost raportate în ultimii 30 de ani în țări precum Noua Zeelendă, China, Nepal, Mongolia, India, Pakistan, Polonia și Rusia.

Grupuri de cazuri apar în contextul unor condiții propice transmiterii – de exemplu, în comunitățile (semi) închise precum școlile, colegiile, universitățile, centrele de pregătire militară și taberele de refugiați. Recent s-a demonstrat o legătură puternică între aceste grupuri de îmbolnăvire și clona de tip secvențial 11 (care se asociază mai ales cu serogrupul capsular C). Epidemii mai extinse și de durată mai mare (boală hiperendemică) produse de clone unice de meningococi aparținând serogrupului B sunt responsabile de ≥10% din cazurile/100.000 de locuitori. Regiunile afectate în decadele anterioare includ zonele Pacificului de Nord-Vest aparținând SUA, Noua Zeelandă (ambele insule) și provincia Normandia din Franța.

În majoritatea țărilor, cazurile de meningită apar sporadic (0,3-5 cazuri/100.000 de locuitori) și sunt produse de multe clone diferite de meningococi, de cele mai multe ori fără vreo legătură epidemiologică clară între un caz și altul. Frecvența bolii și distribuția tulpinilor meningococice variază între regiuni diferite ale lumii sau în aceeași regiune în timp. De exemplu, în SUA, incidența bolii meningococice

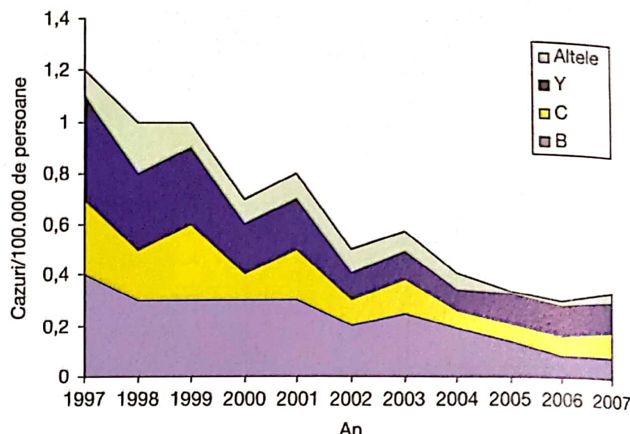


FIGURA 48-3
Evoluția în timp a incidenței bolii meningococice în Statele Unite. (*Adaptat după ABC Surveillance data, Centers for Disease Control and Prevention; www.cdc.gov.*)

a scăzut de la 1,2 cazuri/100.000 de locuitori în 1997 la <0,4 cazuri/100.000 de locuitori în 2007 (fig. 48-3). În trecut, cele mai frecvente cazuri de boală meningococică erau cauzate de serogrupurile B și C; totuși, serogrupul Y a început să producă îmbolnăviri în cursul anilor 1990 și a depășit grupul C ca frecvență în 2007. Spre deosebire de aceste tendințe, incidența bolii în Angliași în Țara Galilor a crescut la >5 cazuri/100.000 în anii 1990 din cauza creșterii numărului de cazuri produse de clona ST11 a serogrupului C. Ca un rezultate al programului de imunizare în

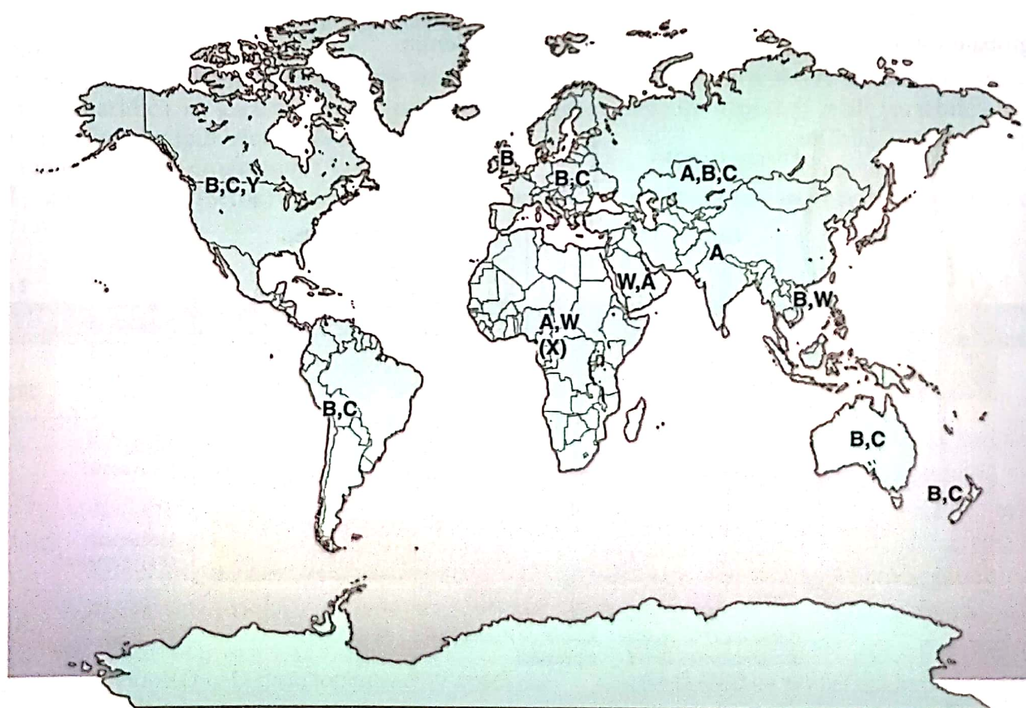


FIGURA 48-4
Distribuția globală a serogrupurilor menigococice, 1999-2009.

masă direcționat împotriva serogrupului C în 1999, aproape toate cazurile din Marea Britanie sunt acum atribuite serogrupului B (**fig. 48-4**).

Factorii asociați cu un risc crescut de afectare și de susceptibilitate

Principalul determinant al susceptibilității la boală este vârsta, incidența fiind maximă în primul an de viață (**fig. 48-5**). Susceptibilitatea celor foarte tineri este determinată de lipsa imunității specifice, împreună cu traiul în contact strâns cu persoane colonizate, precum părinții. În comparație cu alte grupuri de vârstă, sugarii și nou-născuții par să fie susceptibili în special la infecția cu serogrupul B: >30% din pacienții infectați cu serogrupul B în SUA au vârsta sub un an. În prima parte a anilor 1990, vârsta medie a pacienților cu boală cauzată de serogrupurile B, C, Y și W135 a fost de 6, 7, 24, respectiv 33 de ani.



După copilăria precoce, un al doilea vârf de incidență a bolii apare la adolescenți și la adulți tineri (15-25 de ani) în Europa și în America de Nord. Se consideră că acest maximum de incidență este determinat de comportamentele sociale și de expuneri la mediu specifice acestui grup de vârstă. Majoritatea infecțiilor cu *N. meningitidis* înregistrate în prezent în țările dezvoltate sunt sporadice, iar faptul că boala apare atât de rar sugerează că susceptibilitatea individuală este un factor cauzal. Mai mulți factori contribuie la susceptibilitatea individuală, precum factorii genetici, mediul și contactul cu o persoană purtătoare.

Asocierea genetică cel mai bine documentată cu boala meningococică este deficiența de complement, mai ales a ultimelor componente ale acestuia (C5-9), a properdinei sau a factorului D; astfel de deficiențe cresc riscul de boală de până la șase ori și pot conduce la atacuri recurente. Se consideră că elementele complementului au un rol important în capacitatea bactericidă a serului, care este principalul mecanism de apărare imunitară împotriva bolii meningococice invazive. Totuși, deficiența de complement apare la puțini dintre pacienții care prezintă boală meningococică (0,3%). Însă aceasta este mai frecventă în rândul pacienților infectați cu serogrupuri mai puțin frecvente (W135, X, Y, Z, 29E). Deficiența de complement pare să se asocieze rareori cu serogrupul B. Se recomandă evaluarea deficienței de complement la pacienții cu meningococemie produsă de alte serogrupuri decât B, prin măsurarea activității hemolitice totale a complementului. De asemenea, datele conform cărora hiposplenismul (prin reducerea capacității fagocitare) și hipogamaglobulinemia (prin absența anticorpilor specifici) cresc riscul de boală meningococică sunt limitate. Studiile genetice au demonstrat diverse asocieri cu susceptibilitatea la boală, precum deficiența legării complementului și a manozei la lectină, polimorfisme de nucleotide unice ale genelor care codifică receptorul 4 toll-like (TLR4) și factorul H al complementului, și variante ale receptorilor Fc gamma.

Factorii care cresc susceptibilitatea dobândirii *N. meningitidis* pe cale respiratorie cresc și riscul de boală meningococică. Achiziția infecției apare în contextul contactului apropiat cu persoanele purtătoare, din cauza supraaglomerării (de exemplu, în condiții socioeconomice sărace, în taberele de refugiați, în timpul pelerinajului Hajj la Mecca și în timpul rezidenței în cămine de studenți) și al anumitor comportamente sociale (de exemplu, frecventarea barurilor și a cluburilor de noapte, sărutul). Cazurile secundare pot să apară consecutiv contactului strâns cu un caz index (de exemplu, cei care locuiesc în aceeași casă sau persoanele care sărută o persoană infectată); pentru aceste persoane, riscul poate fi de 1.000 de ori mai mare decât rata de bază din rândul populației. Factorii care perturbă epiteliul nazofaringian cresc atât riscul colonizării cu *N. meningitidis*, cât și pe cel al bolii invazive. Cei mai importanți factori sunt fumatul (odds ratio, 4.1) și expunerea pasivă la fumul de țigară. În plus, infecțiile respiratorii virale recente, infecțiile cu *Mycoplasma* și sezonul de iarnă sau sezonul uscat au fost asociate cu cazurile de boală meningococică; toți acești factori fie cresc expresia moleculelor de adeziune în nazofaringe, crescând astfel adeziunea meningococilor, fie facilitează invazia meningococilor în fluxul sanguin.

PATOGENEZA

N. meningitidis a evoluat spre a deveni un colonizator eficient al nazofaringelui uman, fiind descrise rate de infecție asimptomatică >25% în unele serii de cazuri la adolescenți

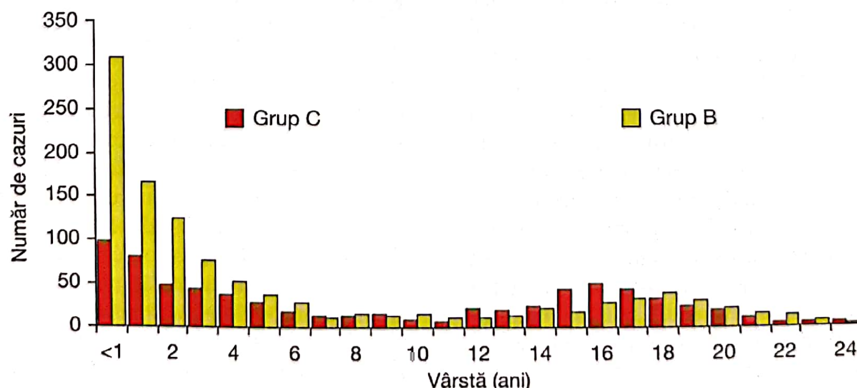


FIGURA 48-5
Distrubuția cazurilor de boală meningococică cu serotipurile B și C pe grupuri de vârstă în Anglia și în Țara Galilor, 1998/1999. *(Health Protection Agency, UK; www.hpa.org.uk.)*

și adulți tineri și printre rezidenții comunităților aglomerate. Studiile de prevalență punctiformă au descoperit rate de portaj foarte diverse pentru diferite tipuri de meningococi. Această variație sugerează că unele tipuri ar putea fi mai bine adaptate unei perioade scurte de portaj cu transmitere frecventă, astfel încât să se mențină prezente în populație, în timp ce altele s-ar transmite mai puțin eficient, însă ar putea depăși acest dezavantaj prin colonizarea pentru o perioadă lungă. În pofida ratelor înalte de portaj în rândul adolescenților și al adulților tineri, doar aproximativ 10% din adulți sunt purtători de meningococi, colonizarea fiind foarte rară în copilăria timpurie. Mulți dintre factorii care cresc riscul bolii meningococice cresc și riscul de portaj, inclusiv factori precum fumatul, aglomerarea și infecțiile respiratorii virale. Colonizarea nazofaringelui implică o serie de interacțiuni ale adezinelor (de exemplu, ale proteinelor Opa și ale pililor) cu liganții acestora de pe suprafața mucoasei epiteliale. *N. meningitidis* produce o protează IgA care probabil se opune efectului anticolonizant al IgA din mucoasă.

Colonizarea ar trebui considerată starea normală a infecției meningococice, cu un risc crescut de invazie din cauza apariției unor tulpini hiperinvazive de meningococi. Capsula meningococică este un factor de virulență important: tulpinile necapsulate produc rareori boală invazivă. Capsula oferă rezistență împotriva fagocitozei și poate fi importantă în prevenirea desicării în timpul transmiterii între gazde. Diversitatea antigenică a suprafețelor celulare și capacitatea de a-și modifica nivelul de expresie al anumitor constituenți membranari au evoluat, probabil din necesitatea de a-și menține constante nivelurile populaționale de meningococi.

Invazia sângelui prin bariera mucoasă apare la câteva zile de la achiziția unei tulpini invazive de către un individ susceptibil. Au fost descrise puține cazuri de colonizare prelungită anterior invaziei. Odată pătrunse în torentul sanguin, creșterea bacteriilor este limitată dacă gazda este măcar parțial imunocompetentă; totuși, este posibilă însămânțarea hematogenă a altor locații, precum meningele sau articulațiile. Este posibil să apară proliferarea necontrolată, rezultând niveluri bacteriene ridicate în sânge. În timpul creșterii, meningococii eliberează vezicule din membrana externă (fig. 48-1), care conțin proteine ale acesteia și endotoxină (LPS). Endotoxina leagă CD14 de pe membranele gazdei în asociere cu TLR4, legare în urma căreia se pornește cascada inflamatoare, cu eliberarea de cantități mari de mediatori, precum factorul de necroză tumoral α, receptorul solubil al factorului de necroză tumoral, interleukina (IL) 1, antagonistul receptorului IL-1, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1) și factorul inhibitor leucemic. Moleculele de endotoxină legate de CD14 solubil acționează ca mediator al activării endoteliale. Severitatea boli meningococice depinde atât de nivelul sanguin al endotoxinei, cât și de amploarea răspunsului inflamator. Cea din urmă se datorează într-o anumită măsură polimorfismului genelor care codifică răspunsul inflamator (și al inhibitorilor acestora), eliberarea mediatorilor inflamatori anunțând apariția septicemiei meningococice (meningococemia). Leziunea endotelială se află în centrul multor semne clinice de meningococemie, precum creșterea permeabilității vasculare, modificările patologice ale tonusului vascular, pierderea tromborezistenței, coagularea intravasculară și disfuncția miocardică. Leziunea endotelială conduce la creșterea permeabilității vasculare (ce este atribuită distrugerii glicozaminoglicanilor și a proteinelor endoteliale), cu proteinurie macroscopică secundară. Scurgerea fluidelor și a electroliților din capilare înspre țesuturi conduce la hipovolemie, edem tisular și edem pulmonar. Mecanismele inițiale de compensare sunt vasoconstricția și tahicardia, deși debitul cardiac scade ulterior. Deși resuscitarea cu fluide va crește volumul circulant, edemul tisular va crește în continuare, putându-se solda cu edem pulmonar și insuficiență respiratorie.

Tromboza intravasculară (produsă de activarea cascadelor procoagulante împreună cu creșterea expresiei de factor tisular pe endoteliu) apare la unii dintre pacienții cu meningococemie, producând purpura fulminans și infarcte ale unor zone cutanate sau chiar ale întregului membru. În același timp, multe dintre cascadele de coagulare au o activitate redusă din cauza pierderii receptorilor endoteliali trombomodulină și ai proteinei C și a scăderii nivelului de antitrombină III, proteină C, proteină S și a inhibitorului căii factorului tisular. Tromboliza este complet dereglată în sepsisul meningococic prin eliberearea unor cantități mari de PAI-1.

În septicemia meningococică șocul este determinat de o combinație de factori, precum hipovolemia, care este cauzată de scurgerea capilară secundară leziunilor endoteliale și depresiei miocardice, indusă de hipovolemie, hipoxie, dereglări de metabolism (de exemplu, hipocalcemie) și de anumite citokine (de exemplu, IL-6). Scăderea perfuziei țesuturilor consecutiv trombozelor intravasculare, vasoconstricției, edemului tisular și scăderii debitului cardiac în septicemia meningococică poate produce disfuncție multiorganică, inclusiv insuficiență renală și, mai tardiv în evoluție, scăderea nivelului de conștiență din cauza implicării sistemului nervos central.

Ajunse la nivelul meningelor, bacteriile produc un răspuns inflamator local, cu eliberarea unui spectru de citokine similar cu cel observat în septicemie; clinic, se prezintă ca meningită, iar intensitatea inflamației este considerată un determinant al severității leziunii neuronale. Leziunile endoteliale locale pot să conducă la edem cerebral și la instalarea rapidă a presiunii intracraniene crescute în unele cazuri.

MANIFESTĂRI CLINICE

Așa cum s-a discutat anterior, cea mai frecventă formă de infecție cu *N. meningitidis* este portajul asimptomatic bacterian la nivelul nazofaringelui. În pofida localizării infecției la nivelul tractului respirator superior, faringita meningococică este rareori întâlnită. Totuși, simptomele de tract respirator superior sunt frecvente înainte de apariția bolii invazive. Nu este clar dacă aceste simptome sunt cauzate de infecții virale anterioare (care pot să promoveze dobândirea portajului nazofaringian) sau de însăși colonizarea cu meningococi. După achiziția bacteriei, indivizii susceptibili vor dezvolta boala în 1-10 zile (de obicei <4 zile, deși au fost depistate perioade de colonizare de >11 săptămâni).

Cele mai frecvente sindroame clinice meningococice sunt meningita și septicemia. În cazurile fulminante, moartea poate să apară la câteva ore de la primele simptome. Bacteriemia ocultă conduce la infecții locale, precum

meningita sau septicemia, la două treimi din cazurile netratate. Boala meningococică se poate prezenta și ca pneumonie, artrită piogenă sau osteoartrită, pericardită purulentă, endoftalmită, conjunctivită, peritonită primară sau, rareori, uretrită. Pneumonia pneumococică este rareori raportată, poate și din cauza dificultății de diagnosticare, însă se asociază cu serogrupurile Y, W135 și Z și apare cel mai frecvent la persoanele cu vârsta peste 10 ani.

Rash-ul

În 80% din cazurile de boală meningococică apare un rash (purpuric sau peteșial) care nu dispare la vitropresiune; totuși, rash-ul este frecvent absent în primele faze ale infecției. Inițial rash-ul dispare la vitropresiune (fiind sub formă de macule, maculopapule sau urticarie) și este imposibil de diferențiat de rash-ul mai frecvent asociat infecțiilor virale; ulterior devine peteșial sau franc purpuric la câteva ore după debut. Unii pacienți (inclusiv cei cu sepsis sever) pot să nu prezinte rash. În timp ce rash-ul peteșial și febra sunt semne importante ale bolii meningococice, mai puțin de 10% din copii (și, în unele contexte clinice, sub 1% din pacienții) cu această prezentare sunt diagnosticați ulterior cu boală meningococică. Majoritatea pacienților care se prezintă cu un rash purpuric au o infecție virală **(tabelul 48-2)**. Leziunile tegumentare prezintă necroză endotelială extinsă și ocluzia vaselor mici la nivelul dermului și al țesuturilor subcutanate, cu infiltrat neutrofilic.

Meningita

Meningita meningococică se prezintă nespecific cu febră, vărsături și (mai ales la nou-născuți și copii mici) cu iritabilitate, fiind imposibil de diferențiat de alte cauze de meningită bacteriană în absența rash-ului peteșial sau purpuric, care apare la două treimi dintre cazuri. Cefaleea este rareori raportată la copiii mici, însă este mai frecventă la copiii mai mari și la adulți. În prezența cefaleei și a febrei sau a istoricului de febră, următoarele simptome sunt sugestive pentru meningita bacteriană: rigiditatea nucală, fotofobia, alterarea stării de conștiență, convulsii sau status epilepticus și semne

TABELUL 48-2

CAUZE FRECVENTE DE RASH PETEȘIAL SAU PURPURIC
Enterovirusuri
Virusul influenza și alte virusuri respiratorii
Virusul rujeolic
Virusul Epstein-Barr
Citomegalovirusul
Parvovirus
Deficiența proteinelor C sau S (inclusiv deficiența de proteină S postvaricelă)
Tulburarea funcțiilor trombocitelor (de exemplu, purpura trombocitopenică idiopatică, efectele unor medicamente, infiltrarea măduvei osoase hematogene)
Purpura Henoch-Schönlein, bolile de țesut conjunctiv, traumatismele (inclusiv leziunile neaccidentale ale copiilor)
Sepsisul pneumococic, streptococic, stafilococic sau cu bacterii gram-negative

neurologice de focar. Semnele clasice de meningită, precum rigiditatea nucală și fotofobia, sunt frecvent absente la nou-născuți și la copiii mici cu meningită bacteriană.

În timp ce 30-50% din pacienți se prezintă doar cu sindrom meningeal, până la 40% din pacienții cu meningită se prezintă și cu unele forme de septicemie. Majoritatea deceselor cauzate de meningita meningococică singură (adică fără septicemie) se asociază cu presiune intracraniană crescută, alterarea stării de conștiență, bradicardie relativă și hipertensiune, semne neurologice de focar, posturi anormale și semne de afectare a trunchiului cerebral – de exemplu, pupile inegale, dilatate sau cu reactivitate scăzută; mișcări anormale ale ochilor și absența reflexelor corneene.

Septicemia

Septicemia meningococică este responsabilă de până la 20% din cazurile de boală meningococică. Boala poate să progreseze de la simptomele nonspecifice inițiale la deces în decurs de câteva ore. Ratele de mortalitate printre copiii cu acest sindrom au ajuns și la 25-40%, însă tratamentul intensiv poate ameliora prognosticul, reducând mortalitatea la <10%. Simptomele precoce sunt nespecifice, cu manifestări pseudogripale precum febra, cefaleea și mialgiile, acompaniate de vărsături și dureri abdominale. Așa cum s-a discutat anterior, rash-ul (dacă apare) poate să se asemene celui din infecțiile virale inițial, leziunile peteșiale sau purpurice dezvoltându-se doar ulterior. Purpura fulminans apare în cazurile severe, cu leziuni purpurice multiple, de mari dimensiuni, și semne de ischemie periferică. Sondajele în rândul pacienților au arătat că durerea la nivelul membrelor, paloarea (inclusiv aspectul marmorat și cianoza) și mâinile și picioarele reci pot fi în prim-plan. Șocul se manifestă prin tahicardie, perfuzie periferică slabă, tahipnee și oligurie. Scăderea perfuziei cerebrale conduce la confuzie, agitație sau reducerea nivelului de conștiență. Odată cu agravarea șocului apare insuficiența multiplă de organ; hipotensiunea este un semn tardiv la copii, care se prezintă mai frecvent cu șoc compensat. Prognosticul nefavorabil se asociază cu absența meningismului, hipotensiune, vârstă tânără, comă și stare subfebrilă (<38°C), leucopenie și trombocitopenie. Hemoragiile spontane (pulmonare, gastrice sau cerebrale) pot să apară din cauza consumului factorilor coagulanți și a trombocitopeniei.

Meningococemia cronică

Meningococemia cronică este rareori diagnosticată; ea se prezintă sub forma episoadelor repetate de rash peteșial, asociat cu febră, dureri articulare, semne de artrită și splenomegalie, care pot progresa până la meningococemie acută septicemică dacă sunt lăsate netratate. În timpul recăderii, bacteriemia dispare în mod caracteristic fără tratament și apoi reapare. Diagnosticul diferențial include endocardita bacteriană, reumatismul articular acut, purpura Henoch-Schönlein, mononucleoza infecțioasă, infecția gonococică diseminată și vasculita mediată imun. Această afecțiune se asociază uneori cu deficitul de complement și alteori cu tratamentul inadecvat cu sulfonamide.

Boala reactivă postmeningococică

La un număr mic de pacienți poate să apară o boală imună complexă la aproximativ 4–10 zile după debutul bolii meningococice, cu manifestări precum rash-ul maculopapular sau vasculitic (2% din cazuri), artrită (până la 8% din cazuri), irită (1%), pericardită și/sau poliserozită asociată cu febră. Complexele imune conțin antigenul meningococic polizaharidic, imunoglobuline și complement; acestea se vor depune, împreună cu un infiltrat inflamator. Aceste manifestări dispar spontan, fără sechele. Este însă importantă recunoașterea acestei constelații de simptome, întrucât reapariția febrei și a rash-ului poate conduce la suspectarea unei recăderi meningococice, cu prelungirea inutilă a tratamentului antibiotic.

DIAGNOSTIC

Asemănător altor infecții bacteriene invazive, boala meningococică poate să producă leucocitoză și creșterea markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă, procalcitonina sau viteza de sedimentare a hematiilor). Valorile pot fi normale sau scăzute în cazul bolii rapid progresive, iar absența acestor modificări nu exclude diagnosticul. Totuși, în prezența febrei și a rash-ului peteșial, apariția acestor modificări sugerează diagnosticul de boală meningocică. La pacienții cu septicemie severă meningococică, modificările testelor de laborator includ hipoglicemia, acidoza, hipokaliemia, hipocalcemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia, anemia și coagulopatiile.

Deși boala meningococică este frecvent diagnosticată după criterii clinice, se recomandă efectuarea de rutină a hemoculturilor în cazul suspiciunii de meningită meningococică sau meningococemie; acestea sunt pozitive în 75% dintre cazuri. Mediile de cultură care conțin sulfonat polianetol de sodiu trebuie evitate, întrucât pot inhiba creșterea meningococilor. Viabilitatea meningococilor este redusă dacă există întârzieri între momentul recoltării și momentul efectuării culturii, fapt valabil și pentru culturile efectuate din LCR. În țările în care se obișnuiește administrarea de antibiotice înaintea spitalizării în cazul suspiciunii de boală meningococică, majoritatea hemoculturilor au rezultat negativ. Reacția de polimerizare în lanț în timp real (PCR) a probelor de sânge crește reușita diagnostică cu >40%; această metodă rămâne pozitivă câteva zile după începerea terapiei antibiotice. În Marea Britanie, peste jumătate din cazurile suspecte sunt identificate prin analiză PCR.

În absența contraindicațiilor [presiune intracraniană (PIC) crescută, șoc, tulburări de coagulare, trombocitopenie, insuficiență respiratorie, infecție locală, convulsii în curs], se recomandă practicarea puncției lombare (PL) pentru identificarea și confirmarea etiologiei meningitei meningococice la cazurile suspecte, deoarece etiologia nu poate fi elucidată pe fundamente clinice. Unele autorități recomandă practicarea unui CT cerebral înainte de puncția lombară, din cauza riscului de herniere cerebrală la pacienții cu PIC. Totuși, CT-ul poate fi normal chiar în prezența PIC crescute în cazul meningitei meningococice, astfel încât decizia de efectuare a PL trebuie luată pe criterii clinice. Modificările LCR din meningita meningococică (hiperproteinorahie și hiperleucocitoză, hipoglicorahie) sunt aceleași care apar în cazul meningitei de alte etiologii bacteriene, cu excepția identificării diplococilor gram-negativi (frotiul Gram are o sensibilitate de până la 80% pentru meningita meningococică). Este necesară efectuarea de culturi din LCR (sensibilitate 90%) și, acolo unde este disponibilă, a analizei PCR. Testarea antigenică din LCR prin tehnica aglutinării latex este puțin sensibilă și ar trebui înlocuită cu tehnici moleculare de diagnostic, acolo unde este posibil.

Puncția lombară trebuie evitată în caz de septicemie meningococică, întrucât poziționarea pacientului pentru PL poate să compromită pacientul din punct de vedere circulator, în contextul hipovolemiei. Puncția lombară efectuată ulterior poate fi în continuare utilă în cazurile în care diagnosticul este incert, mai ales dacă sunt disponibile testele de diagnostic molecular.

În alte tipuri de infecții focale, efectuarea de culturi și analiza PCR a lichidelor sterile în mod normal (de exemplu, a fluidului sinovial) pot să sprijine diagnosticul. Deși unele autorități recomandă efectuarea de culturi de la nivelul leziunilor tegumentare, această procedură are un randament scăzut de diagnosticare în comparație cu o combinație între hemoculturi și analiza PCR. Testarea antigenelor urinare este, de asemenea, nesensibilă, iar testarea serologică pentru infecția meningococică este insuficient studiată. Întrucât *N. meningitidis* este o bacterie prezentă în mod obișnuit la nivelul florei nazofaringiene normale, identificarea ei prin culturi din exsudatul faringian nu are valoare diagnostică.

TRATAMENT **Infecțiile meningococice**

Moartea survenită în urma bolii meningococice este cauzată cel mai frecvent de șocul hipovolemic (meningococemie) și ocazional de creșterea presiunii intracraniene (meningita meningococică). Astfel, managementul ar trebui să se axeze pe tratamentul acestor condiții clinice urgente, pe lângă administrarea de terapie antibiotică specifică. Recunoașterea tardivă a bolii meningococice sau a tulburărilor fiziologice produse de aceasta, împreună cu tratamentul de urgență neadecvat, se asociază cu un prognostic nefavorabil. Întrucât boala este rară, există protocoale pentru tratamentul de urgență al acesteia (vezi *www.meningitis.org*).

Permeabilitatea căilor aeriene poate să fie compromisă secundar alterării statusului mintal, fie că aceasta apare pe fondul șocului (cu perfuzie cerebrală scăzută), fie pe fondul presiunii intracraniene crescute. În meningococemie, edemul pulmonar sau hipoperfuzia pulmonară (care se manifestă prin hipoxie) necesită administrarea de oxigen sau intubarea orotraheală electivă. La pacienții în șoc poate fi necesară resuscitarea volemică intensivă (cu înlocuirea de mai multe ori a volumului circulant în cazurile severe) și suport inotrop pentru menținerea debitului cardiac. Dacă șocul persistă după resuscitarea volemică de 40 mL/kg, creșterea suplimentară a încărcării volemice crește riscul de edem pulmonar și se recomandă intubarea electivă pentru ameliorarea oxigenării și scăderea travaliului respirator. Pot să apară perturbări ale metabolismului, precum hipoglicemia, acidoza, hipokaliemiea, hipocalcemia, hipomagneziemia, hipofosfatemia, anemia și coagulopatiile, toate necesitând

corectare. În prezența PIC crescute, managementul trebuie să includă corectarea șocului și îngrijiri de terapie intensivă neurologică pentru a menține perfuzia cerebrală.

Antibioterapia empirică administrată pentru suspiciunea de boală meningococică constă în cefalosporine de generația a treia, precum ceftriaxona [75-100 mg/kg/zi (maximum 4g/zi) împărțit în una sau două doze, IV] sau cefotaxim [200 mg/kg/zi IV (maximum 8 g/zi) împărțit în patru doze], cu scopul de a acoperi și alte etiologii bacteriene posibile (potențial rezistente la penicilină) care pot produce un sindrom clinic similar. Deși rare în majoritatea țărilor, au existat raportări de meningococi rezistenți la penicilină (o concentrație inhibitorie minimă de >0,12-1 µg/mL) în Africa, Marea Britanie, Spania, Argentina, SUA și Canada.

Atât meningita meningococică, cât și septicemia meningococică sunt tratate în mod convențional pe o perioadă de șapte zile, deși curele terapeutice de trei-cinci zile ar putea să fie la fel de eficiente. În plus, în zonele cu resurse limitate, aceste boli au fost tratate cu succes prin administrarea unei doze unice de ceftriaxonă sau a unei suspensii uleioase de cloramfenicol. Nu există date care să ghideze tratamentul infecției meningococice în alte focare (de exemplu, pneumonia sau artrita); antibioterapia se continuă uzual până la dispariția semnelor clinice și paraclinice de infecție.

Administrarea glucocorticoizilor ca tratament adjuvant în meningita meningococică este controversată, deoarece nu există studii clinice relevante cu putere statistică suficientă pentru a demonstra o eficiență reală. Un studiu de mari dimensiuni la adulți a demonstrat o tendință spre beneficiu, iar în practica medicală clinică decizia de a administra glucocorticoizi precede în general diagnosticul de certitudine. Nu se recomandă administrarea de doze terapeutice de glucocorticoizi în șocul meningococemic; majoritatea medicilor ATI administrează mai degrabă terapie în caz de șoc refractar asociat cu hiporesponsivitate a glandelor suprarenale.

Au fost luate în considerare diverse alte terapii adjuvante în cazul bolii meningococemice, însă puține dintre acestea au fost evaluate prin studii clinice, pentru a putea constitui subiectul unor recomandări. Administrarea unui anticorp împotriva LPS (HA1A) nu a demonstrat beneficiu. O variantă recombinantă de proteină bactericidă/care crește permeabilitatea a fost testată în cadrul unui studiu cu putere statistică insuficientă pentru a demonstra un beneficiu prin scăderea mortalității; totuși, a existat o tendință spre reducerea frecvenței deceselor în rândul pacienților care au primit o perfuzie completă, la acest grup fiind necesare și mai puține amputații și mai puține transfuzii cu produse de sânge, prognosticul funcțional fiind îmbunătățit substanțial. Având în vedere că în boala meningococemică sunt prezente niveluri scăzute de proteină C, s-a încercat administrarea proteinei C activate în cadrul unui studiu clinic al sepsisului la adult, care a demonstrat beneficiu din punctul de vedere al supraviețuirii; totuși, studiile pe sepsisul în pediatrie (relevante pentru boala meningococemică) nu au demonstrat beneficiu – ci dimpotrivă, un risc crescut de complicații hemoragice.

Sindromul inflamator postmeningococic cu complexe imune poate fi tratat cu medicație antiinflamatoare nesteroidiană până la apariția rezoluției spontane.

COMPLICAȚII

Aproximativ 10% din pacienții cu boală meningococemică decedează în pofida disponibilității terapiei antibiotice și a altor îngrijiri de terapie intensivă. Cea mai frecventă complicație a bolii meningococice (10% din cazuri) este cicatrizarea care apare consecutiv necrozei leziunilor tegumentare purpurice, putând necesita grefe de piele. Membrele inferioare sunt afectate cel mai frecvent, urmate de membrele superioare, trunchi și față. În medie este afectată 13% din suprafața corporală. Amputările sunt necesare la aproximativ 2% din supraviețuitori, din cauza pierderii viabilității tisulare apărute consecutiv ischemiei periferice sau sindromului de compartiment. În absența infecției locale, se recomandă temporizarea amputării până la apariția unei demarcații clare între țesutul viabil și cel compromis. Aproximativ 4% din pacienții cu meningococemie vor fi hipoacuzici, iar 7% vor prezenta alte tipuri de sechele neurologice. Într-un studiu, durerea a fost raportată la 21% din supraviețuitori. În unele investigații, rata complicațiilor a fost mai mare în cazul infecției cu serogrupul C (și mai ales în cazul infecției cu clona ST11) decât în infecțiile cu serogrupul B. La pacienții cu șoc hipovolemic sever, perfuzia renală poate fi afectată, apărând frecvent insuficiență prerenală; dializa permanentă este rareori necesară.

Mai multe studii sugerează apariția tulburărilor psihosociale consecutiv bolii meningococice, cu reducerea calității vieții, scăderea stimei de sine și afectarea dezvoltării neurologice, inclusiv o frecvență crescută a sindromului de deficit de atenție/a tulburării hiperkinetice și a nevoilor educaționale speciale. Alte studii nu au demonstrat apariția acestor complicații.

PROGNOSTIC

Au fost dezvoltate mai multe scoruri de prognostic pentru identificarea pacienților cu boală meningococică cu cele mai mici șanse de supraviețuire. Factorii asociați cu un prognostic mai prost sunt șocul, vârsta tânără (sugari), vârsta înaintată și adolescența, coma, purpura fulminans, coagularea intravasculară diseminată, trombocitopenia, leucopenia, absența meningitei, acidoza metabolică, concentrațiile plasmatice mici de antitrombină și de proteine C și S, niveluri plasmatice ridicate de PAI-1, viteză mică de sedimentare a hematiilor și niveluri scăzute de proteină C-reactivă. Cel mai bun scor de risc evaluat până în prezent este Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score. Totuși, scorurile de risc nu ghidează clinicianul către anumite intervenții, astfel încât managementul trebuie să fie orientat spre recunoașterea și corectarea promptă a compromiterii căilor aeriene, a respirației sau a circulației. Majoritatea pacienților răspund rapid la administrarea antibioterapiei și a terapiei

suportive. Meningococemia fulminantă conduce mai frecvent la moarte și la necroză ischemică tisulară decât meningita; tratamentul de urgență optim poate reduce rata mortalității la pacienții cel mai grav afectați.

PROFILAXIE

Întrucât ratele de mortalitate rămân înalte în pofida îmbunătățirii îngrijirilor de terapie intensivă, imunizarea este singura terapie care poate realiza profilaxia la nivel populațional. Cazurile secundare sunt frecvente în rândul persoanelor care împart locuința și în cazul contacților prin sărut cu pacienții infectați, fiind recomandată administrarea profilaxiei secundare cu antibioterapie acestor contacți (vezi în continuare).

Vaccinul polizaharidic

Polizaharida capsulară purificată a fost utilizată în practicile de imunizare încă din anii 1960. Formulele actuale de vaccin meningococic polizaharidic sunt fie bivalente (serogrupurile A și C), fie tetravalente (serogrupurile A, C, Y și W135), conținând câte 50 µg din fiecare polizaharidă. Reacțiile locale (eritem, indurație, sensibilitate) apar în până la 40% din cazuri, însă reacțiile secundare severe (precum convulsiile febrile la copiii mici) sunt foarte rar raportate. La adulți vaccinul este imunogen, însă imunitatea pare să fie de durată scurtă (nivelurile de anticorpi fiind în intervalul protector doar 2-10 ani), iar rapelurile par să nu inducă o nouă creștere a titrurilor de anticorpi; se descrie o stare de hiporesponsivitate imunologică consecutiv administrării dozelor de rapel de vaccin polizaharidic. Administrarea repetată a acestui vaccin realizează cross-linkarea unor receptori de pe celulele B, ceea ce stimulează celulele specifice cu memorie B să devină plasmocite și să producă anticorpi. Întrucât polizaharidele sunt antigene independente de celulele T, nu se produc celule B cu memorie după imunizare, iar bazinul existent de celule B cu memorie este în scădere, astfel încât la fiecare nouă administrare a unei doze de vaccin sunt disponibile mai puține celule specifice care să răspundă **(fig 48-6)**. Nu se cunoaște relevanța clinică a hiporesponsivității. Vaccinurile simple polizaharidice nu sunt imunogene în copilăria timpurie; acest fapt ar putea fi cauzat de implicarea celulelor B din zona marginală a foliculilor splenici în răspunsul la polizaharide, iar această zonă nu este complet dezvoltată până la 18 luni-2 ani. Eficiența componentei serogrupului C meningococic este de >90% la adulții tineri; nu sunt disponibile date de eficacitate pentru polizaharidele serogrupurilor Y și W135 la această grupă de vârstă.

Polizaharidele grupului A meningococic sunt deosebite prin faptul că ele pot preveni boala la pacienții de orice vârstă. Eficiența este de >95% în cazul administrării a două doze la distanță de 2-3 luni la copiii între 3 și 18 luni sau a unei singure doze la copiii mai mari sau la adulți. Vaccinul a fost utilizat pe scară largă pentru prevenirea bolii meningococice în centura de meningită a Africii. Protecția pare să dureze între trei și cinci ani.

Nu există vaccin polizaharidic meningococic de serogrup B, întrucât acidul α-2,8-*N*-acetilneuraminic se exprimă și pe suprafața celulelor neurale la făt, astfel încât polizaharida grupului B este percepută ca self și nu este imunogenă la oameni.

Vaccinurile conjugate

Imunogenitatea scăzută a vaccinurilor polizaharidice la sugari a fost depășită prin conjugarea chimică a polizaharidelor la un transportor proteic (CRM_{197}, toxoid tetanic sau difteric). Există vaccin conjugat monovalent care conține serogrupul C, tetravalent care conține polizaharidele serogrupurilor A, C, Y și W135 sau diverse alte formule. Consecutiv administrării, se consideră că peptidele proteinei transportoare sunt prezentate în mod convențional celulelor T peptid-specifice, în asociere cu moleculele complexelor majore de histocompatibilitate (MHC) de clasa a II-a (alte date mai recente sugerează că peptidele proteinei transportoare ar putea fi prezentate în asociere cu o oligozaharidă și MHCII), de către celulele B polizaharid-specifice; rezultă un răspuns imun dependent de celulele T, care premite atât producerea de anticorpi de către celulele B, cât și expansiunea clonelor de celule B specifice, cu memorie. Astfel, vaccinurile conjugate rezolvă problema hiporesponsivității imune, permițând expansiunea clonelor de celule B cu memorie. Efectele adverse secundare sunt similare cu cele produse de vaccinurile polizaharidice.

Primul vaccin meningococic conjugat cu serogrupul C (MenC) a început să fie utilizat pe scară largă în 1999 în Marea Britanie, consecutiv creșterii frecvenței bolii produse de acest serogrup. A fost implementată o campanie de vaccinare în masă, care a inclus toți indivizii <19 ani, numărul de cazuri reducându-se de la >1.000 în 1999 la doar 28 în 2006. Eficiența programului de imunizare a fost atribuită atât protecției directe a persoanelor imunizate, cât și reducerii transmiterii bacteriei în populație datorită scăderii ratelor de colonizare în rândul celor imunizați („imunitate de turmă“). Datele cu privire la imunogenitate și eficiență demonstrează că durata protecției este redusă atunci când vaccinul se administrează în copilăria mică, în timp ce administrarea unei doze de vaccin în adolescență conferă imunitate prelungită.

Primul vaccin cvadrivalent conjugat a conținut polizaharidele A, C, Y și W135 conjugate la toxoidul difteric; acesta a fost recomandat pentru utilizarea la toți copiii >11 ani în SUA în 2005. În 2007 aprobarea a fost extinsă la copiii de 2-10 ani aflați la risc înalt. În același an, vaccinul a fost licențiat în Canada pentru utilizarea la persoanele între 2 și 55 de ani. Creșterea proporției persoanelor vaccinate în cadrul populației a fost lentă, însă datele preliminare sugerează o rată de eficiență >80%. Există date limitate, de la U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System, care sugerează posibilitatea unui risc crescut pe termen scurt de apariție a sindromului Guillain-Barré după imunizarea cu vaccinul conjugat cu toxoid difteric; totuși, investigațiile suplimentare nu au confirmat această descoperire. Un alt vaccin conjugat tetravalent (cu transportor proteic CRM_{197}) a fost aprobat pentru utilizare în 2010 în Europa și în America de Nord, iar un al treilea vaccin se află în ultimele faze de dezvoltare.

Un vaccin monovalent conținând serogrupul A a fost dezvoltat și licențiat în 2010, fiind administrat în mai multe țări din Africa sub-sahariană. Scopul acestui vaccin este

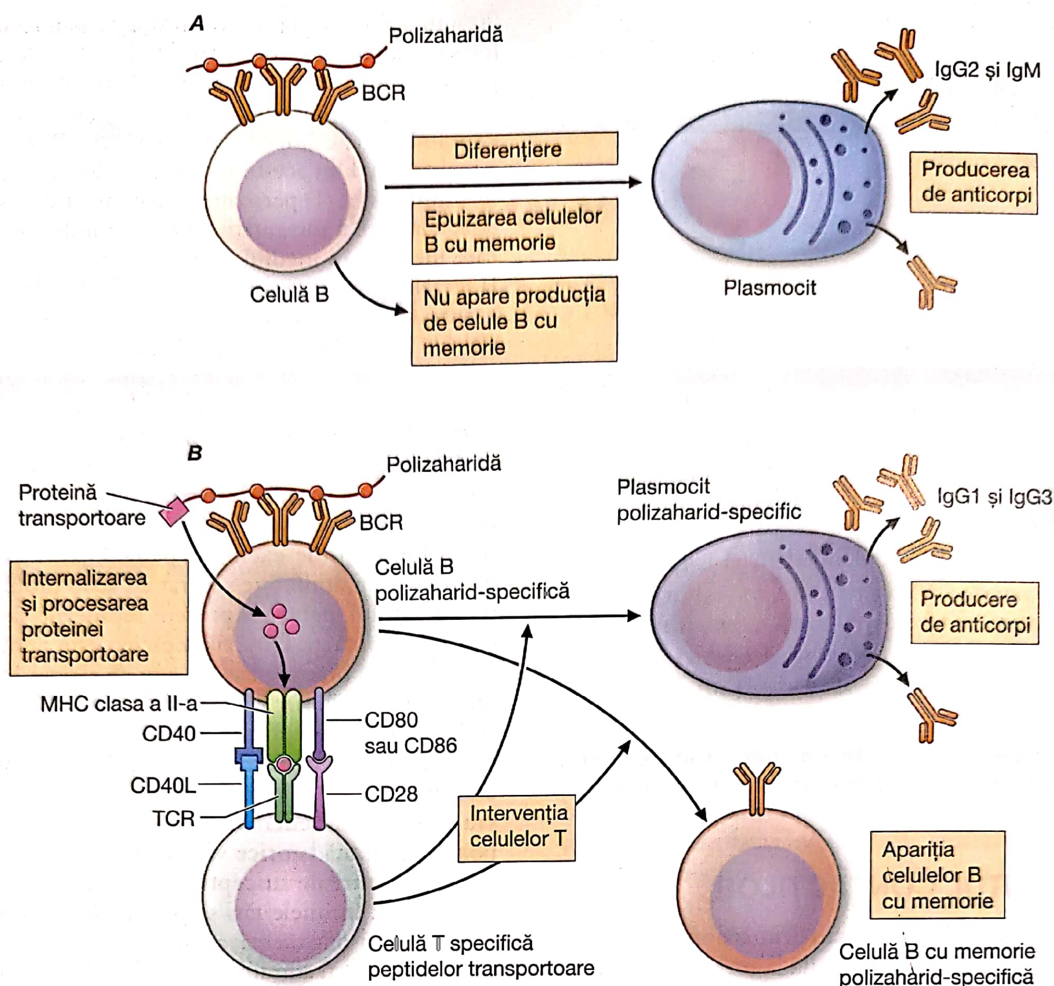


FIGURA 48-6

A. Polizaharidele extrase de la bacteriile încapsulate care provoacă boală în copilăria mică stimulează celulele B prin cross-linkarea BCR, conducând la producerea de anticorpi. Nu se produce expansiunea sușelor B cu memorie, iar celulele B cu memorie existente sunt epuizate ca urmare a acestei activări, astfel încât răspunsurile imune ulterioare sunt mai slabe. ***B.*** Proteinele transportoare din vaccinurile conjugate proteice-polizaharidice sunt procesate de celulele B polizaharid-specifice, peptidele fiind prezentate celulelor T specifice transportorului; în consecință, se vor produce atât plasmocite, cât și celule B cu memorie. BCR, receptorul celulelor B; MHC, complex major de histocompatibilitate; TCR, receptorul celulelor T. *(Retipărit din AJ Pollard et al: Nat Rev Immunol 9:213, 2009.)*

realizarea controlului epidemiei de boală meningococică în centura africană de meningită.

Vaccinuri bazate pe antigene subcapsulare

Absența imunogenității capsulei serogrupului B a condus la dezvoltarea vaccinurilor bazate pe antigene subcapsulare. Există mai multe componente de suprafață aflate în fazele incipiente de testare clinică. Din culturile de *N. meningitidis* pot fi extrase diferite vezicule de pe membrana externă (OMV) prin tratament tensioactiv; acestea conțin proteine ale membranei externe, fosfolipid și lipopolizaharidă **(fig. 48-7)**. Astfel de OMV derivate dintr-o tulpină epidemică norvegiană au fost utilizate în studii clinice de eficiență, reușind să reducă incidența bolii cu serogrupul B la copiii cu vârsta de 14-16 ani cu 53%. Similar, vaccinuri OMV derivate din tulpini locale epidemice în Cuba și Noua Zeelandă au fost utilizate cu obținerea unor rate de eficiență de >70%. Aceste vaccinuri OMV par să producă răspunsuri imune specifice de tulpină și protecție încrucișată limitată, fiind astfel mai utile în cazul epidemiilor clonale (de exemplu, cele din Cuba și Noua Zeelandă, precum și cele din Norvegia și din provincia franceză Normandia).

Au fost evaluate mai multe proteine de suprafață în studii clinice de fază I, dar acestea nu au continuat din cauza variabilității și a imunogenicității proaste (de exemplu, proteine de legare a transferinei, proteina A de suprafață a *Neisseria*). Secvențierea genomului meningococic a permis descoperirea unor noi candidați pentru realizarea de vaccinuri. De exemplu, un vaccin combinat care include vaccinul OMV din Noua Zeelandă și trei proteine (adezina *Neisseria* A, proteina de legare a factorului H și antigenul de legare a heparinei al *Neisseria*) este imunogen la sugari și a fost recent trimis către aprobare. În fine, un vaccin înalt imunogen bazat pe două variante ale proteinei de legare a factorului H este evaluat clinic în prezent.



FIGURA 48-7
Ilustrarea veziculelor eliberate de membrana externă meningococică, ce conțin componente din membrana externă.

MANAGEMENTUL CONTACȚILOR

Contacții apropiați (prin sărut sau prin coabitare) ai pacienților cu boală meningococică se află la un risc (până la de o mie de ori mai mare ca populația generală) de a dezvolta boală secundară; un caz secundar apare ulterior la până la 3% din cazurile sporadice. Până la o cincime dintre cazurile secundare sunt de fapt cazuri co-primare – cazuri care apar la scurt timp după cazul primar și la care se presupune că transmiterea provine de la același terț. Frecvența apariției cazurilor secundare este maximă în prima săptămână după apariția cazului index. Riscul scade rapid, însă rămâne deasupra liniei de bază până la un an după apariția cazului index; 30% din cazurile secundare apar în prima săptămână, 20% în a doua săptămână și restul pe parcursul următoarelor șase săptămâni. În cadrul epidemiilor de boală meningococică s-a utilizat profilaxie în masă; totuși, există date limitate care să sprijine o intervenție la nivel populațional, existând un risc important de reacții adverse și de apariție a rezistenței. Din aceste motive, profilaxia este în mod normal limitată la: (1) persoanele aflate în risc crescut din cauza coabitării sau a intimității cu un caz index și (2) persoanele care lucrează în mediul sanitar și care au fost expuse direct la secrețiile respiratorii ale unui caz index. În cele mai multe cazuri, nu se administrează profilaxie unor întregi comunități (de exemplu, școli sau colegii).

Scopul profilaxiei este eradicarea colonizării contacților apropiați cu tulpina care a produs boală invazivă la cazul index. Profilaxia trebuie adminstrată tuturor contacților în același timp pentru a evita recolonizarea cu meningococi proveniți de la contacții netratați. Dacă pacientul index este tratat cu un antibiotic care nu este înalt eficient în eliminarea colonizării (de exemplu, penicilină), acesta ar trebui să primească un antibiotic separat cu scop profilactic la finalul tratamentului, pentru a preveni recăderile sau transmiterea către alți contacți. Deși rifampicina este antibioticul profilactic cel mai bine studiat, nu este de elecție, întrucât nu eradichează portajul în 15-20% din cazuri, reacțiile secundare apar frecvent, complianța este scăzută din cauza necesității de a administra patru doze și se pare că rezistența la acesta este în creștere. Ceftriaxona administrată în doză unică IM sau IV este înalt eficientă (97%) în eliminarea portajului și poate fi utilizată la orice vârstă, precum și în sarcină. Au fost descrise cazuri de susceptibilitate redusă a unor tulpini la ceftriaxonă. În unele țări se preferă administrarea de ciprofloxacină sau ofloxacină; aceste antibiotice sunt și ele foarte eficiente și pot fi administrate oral, însă nu sunt recomandate în sarcină. A fost raportată rezistență la fluorochinolone la unii meningococi în America de Nord, Europa și Asia.

La pacienții infectați cu meningococi din serogrupurile A, C, Y sau W135, contacții pot fi imunizați (preferabil cu un vaccin conjugat) în asociere cu administratrarea antibioterapiei profilactice; în acest mod, protecția se extinde dincolo de durata terapiei antibiotice. Vaccinarea în masă a fost utilizată pentru a controla extinderea bolii în cadrul epidemiilor din comunitățile închise (precum stabilimentele educative sau militare) sau deschise.

CAPITOLUL 49

INFECȚIILE GONOCOCICE

Sanjay Ram ■ Peter A. Rice

Gonoreea este o infecție cu transmitere sexuală (ITS) a țesutului epitelial, manifestându-se clinic sub formă de cervicită, uretrită, proctită și conjunctivită. Netratată, infecția poate produce complicații locale precum endometrita, salpingita, abcese tuboovariene, bartolinită, peritonită și perihepatită la femei, periuretrită și epididimită la bărbați și oftalmia la nou-născuți. Gonococemia diseminată este un eveniment rar, care se manifestă cu leziuni tegumentare, tenosinovită, artrită și (în cazuri rare) cu endocardită sau meningită.

MICROBIOLOGIE

Neisseria gonorrhoeae este o bacterie gram-negativă, nesporulată și imobilă, care crește singură (monococi) sau în perechi (diplococi). Gonococul este un patogen strict uman. El conține trei copii genomice în fiecare coc; această poliploidie îi permite o variabilitate antigenică mare, asigurând supraviețuirea în mediul gazdei. La fel ca alte specii *Neisseria*, gonococii sunt oxidazo-pozitivi. Ei se deosebesc de alte *Neisseria* prin prin capacitatea lor de a crește pe medii selective și de a folosi glucoza, dar nu maltoza, sucroza sau lactoza.

EPIDEMIOLOGIE



Incidența gonoreei a scăzut semnificativ în SUA, însă în 2008 au fost raportate aproximativ 299.000 de cazuri noi. Gonoreea rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, fiind o cauză importantă de morbiditate în țările în curs de dezvoltare; este posibil ca această infecție să crescă și transmiterea HIV.

Gonoreea afectează în primul rând persoanele tinere din mediul urban, care nu aparțin rasei albe, sunt necăsătorite și mai puțin educate. Numărul cazurilor raportate probabil reprezintă jumătate din totalul cazurilor – această discrepanță apare din cauza raportării reduse, automedicației și tratamentului nespecific în absența confirmării de laborator a infecției. Numărul cazurile de gonoree raportate în SUA a crescut de la aproximativ 250.000 la începutul anilor 1960 până la un maximum de 1,01 milioane de cazuri în 1978. Maximul incidenței gonoreei în SUA a fost atins în 1975, când s-au raportat 468 de cazuri la 100.000 de locuitori. Acest maximum s-a atins sub influența mai multor factori, precum îmbunătățirea randamentului diagnostic, modificarea patternurilor de utilizare a contraceptivelor și modificări ale comportamentului sexual. Incidența bolii a scăzut treptat de atunci, în prezent fiind estimată la 120 de cazuri la 100.000 de locuitori, cifră care continuă să fie cea mai mare valoare înregistrată în rândul țărilor industrializate. Continuarea scăderii ratelor de incidență a gonoreei în SUA se datorează probabil creșterii utilizării prezervativelor secundar eforturilor campaniilor de sănătate publică de a scădea transmiterea HIV. În prezent rata de atac în SUA este maximă în rândul femeilor de 15-19 ani și a bărbaților de 20-24 de ani; 40% dintre toate cazurile raportate apar în rândul acestor două grupe luate împreună. Din punctul de vedere al etnicității, ratele sunt maxime la nativii afro-americani și cele mai scăzute printre persoanele cu origini în Asia sau în Insulele Pacificului.

Incidența gonoreei este mai mare în țările în curs de dezvoltare decât în cele industrializate. Incidența exactă a oricărei ITS este dificil de stabilit în țările în curs de dezvoltare din cauza supravegherii reduse și a criteriilor de diagnostic variabile. Studiile din Africa au demonstrat fără echivoc că leziunile neulcerative produse de ITS precum gonoreea (pe lângă leziunile ulcerative) sunt un factor de risc independent pentru transmiterea HIV (cap. 93).

Gonoreea se transmite cu eficiență mai mare de la bărbați la femei decât în sens invers. Rata transmiterii la femei în timpul unui singur act sexual neprotejat cu un bărbat afectat este de 40-60%. Gonoreea orofaringiană apare la aproximativ 20% din femeile care practică felație unui partener infectat. Transmiterea în oricare dintre cele două direcții prin cunnilingus este rară.

În orice populație există o minoritate de indivizi care au o rată înaltă de achiziție de parteneri sexuali noi. Membrii acestui „grup de bază", cunoscuți și ca „transmițători frecvenți", joacă un rol esențial în susținerea transmiterii ITS la nivel populațional. Alt factor esențial în persistența gonoreei în populație este proporția mare a indivizilor asimptomatici sau a celor cu simptome minore care sunt ignorate. Aceste persoane, spre deosebire de indivizii simptomatici, își continuă activitatea sexuală și transmit în continuare infecția. Această situație evidențiază importanța depistării

contacților și a tratamentului empiric administrat contacților sexuali ai cazurilor index.

PATOGENEZA, IMUNOLOGIA ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ

Proteinele membranei externe

Pilii

Specimenele clinice recent izolate de *N. gonorrhoeae* formează inițial colonii cu pili (fimbrii), caracteristică vizibilă pe mediile de agar translucid. Expresia pililor este rapid oprită în cazul subculturilor neselecționate din cauza rearanjărilor dintre genele care îi codifică pe aceștia. Această modificare stă la baza variabilității antigenice gonococice. Tulpinile cu pili aderă mai bine la suprafețele mucoase umane și sunt mai virulente în modelele de cultură pe organ și în studiile de inoculare la oameni decât tulpinile fără pili. Într-un model de studiu pe trompe uterine, pilii mediază atașarea gonococilor la celulele epiteliale columnare neciliate. Acest eveniment inițiază fagocitoza gonococică și transportul prin aceste celule către spațiul intercelular din vecinătatea membranei bazale sau direct în țesutul subepitelial. Pilii sunt esențiali și pentru competența genetică și transformarea *N. gonorrhoeae*, permițând transferul orizontal genetic între diferite tulpini gonococice *in vivo*.

Proteina asociată opacifierii

O altă proteină de suprafață gonococică importantă în aderarea la celulele epiteliale este proteina asociată opacifierii (Opa, cunoscută anterior ca proteina II). Opa contribuie la adeziunea intergonococică, ce este răspunzătoare de natura opacă a coloniilor de gonococi pe mediu agar translucid și de aderența bacteriei la o varietate largă de celule eucariote, inclusiv la leucocitele polimorfonucleare (PMN). Anumite variante Opa promovează invazia celulelor epiteliale și acest efect a fost legat de capacitatea Opa de a lega vitronectina, glicozaminoglicanii și diverși alți membri ai familiei de receptori CEACAM (molecula de adeziune celulară a antigenului carcinoembrionar). Proteinele Opa ce leagă CEACAM 1, care se exprimă pe suprafața limfocitelor T CD4+ primare, suprimă activarea și proliferarea acestora. Acest fenomen poate explica scăderea tranzitorie a titrului de limfocite T CD4+ în cadrul infecțiilor gonococice.

Porina

Porina (denumită anterior proteina I) este cea mai abundentă proteină de suprafață gonococică, reprezentând >50% din proteinele totale ale membranei externe. Moleculele de porine există sunt forma trimerilor și reprezintă canale transportatoare de apă prin care anionii pot trece prin membrana externă hidrofobă. Porinele demonstrează variabilitate antigenică stabilă între tulpini și reprezintă aspectul în funcție de care se realizează serotiparea gonococilor. S-au identificat două serotipuri principale: (1) serotipurile PorB.1A sunt frecvent asociate cu infecția gonococică diseminată (IGD), în timp ce (2) PorB.1B produc mai frecvent infecții genitale locale. Tulpinile IGD sunt în general rezistente la acțiunea bactericidă a serului uman normal și nu produc un răspuns inflamator local semnificativ; astfel, acestea pot să nu producă simptomatologie la nivelul porții de intrare. Această caracteristică ar putea fi datorată abilității tulpinilor PorB.1A de a lega molecule inhibitoare ale complementului, scăzând amplitudinea răspunsului inflamator. Porinele se pot transloca la nivelul membranei citoplasmatice a celulelor gazdei – un proces care ar putea iniția endocitoza și invazia gonococică.

Alte proteine ale membranei externe

Alte proteine notabile ale membranei externe includ H.8, o lipoproteină prezentă în concentrații mari pe suprafața tuturor tulpinilor gonococice și care reprezintă o țintă excelentă pentru strategiile de diagnostic bazate pe anticorpi. Proteinele de legare a transferinei (Tbp1 și Tbp2) și proteinele de legare a lactoferinei sunt necesare pentru purjarea fierului de pe transferina și lactoferina gazdei *in vivo*. Transferina și fierul cresc atașamentul celulelor *N. gonorrhoeae* lipsite de fier la celulele umane endometriale. Proteaza IgA1 este produsă de *N. gonorrhoeae* și poate proteja bacteria de acțiunea IgA de la nivelul mucoaselor.

Lipooligozaharida

Lipooligozaharida gonococică (LOS) este alcătuit dintr-un lipid A și un miez oligozaharidic căruia îi lipsește antigenul repetitiv O-carbohidrat de pe catena laterală, prezent la alte bacterii gram-negative (cap. 2). LOS gonococică are o activitate endotoxică marcată și contribuie la efectul citotoxic local în modelele experimentele pe trompe uterine. Zaharurile din miezul LOS sunt supuse unei variabilități de fază înalte, această variabilitate reflectând reglarea genetică și expresia genelor pentru glicoziltransferaze care dictează structura carbohidratului LOS. Aceste modificări fenotipice pot reflecta interacțiunile dintre *N. gonorrhoeae* și componentele sistemului imunitar umoral al gazdei (anticorpi și complement), putând influența și legarea directă a bacteriei atât la fagocitele profesionale, cât și la cele neprofesionale (de exemplu, celulele epiteliale). De exemplu, gonococii sializați la situl LOS leagă factorul H al complementului și inhibă calea alternativă. Sializarea LOS poate scădea și asocierea non-opsoninică mediată prin Opa cu neutrofile și inhibă eliberarea de specii reactive de oxigen la nivelul PMN. Reziduul terminal de lactozamină nesializată al LOS se leagă la un receptor asialoglicoproteic de la nivelul celulelor epiteliale masculine, care facilitează legarea și invazia gonococică consecutivă a acestor celule. În plus, oligozaharidele LOS pot modula răspunsul imun al gazdei. De exemplu, monozaharida terminală exprimată de LOS determină țintirea de către bacterie a receptorului lectinic de tip C de pe suprafața celulelor dendritice; în continuare, tipul de receptor lectinic de tip C acționat joacă un rol în declanșarea răspunsului cu celule T_H1 sau T_H2; răspunsul cu celule T_H2 ar putea fi mai puțin eficient în clearance-ul infecției gonococice.

Factorii care țin de gazdă

Pe lângă structurile gonococice care interacționează cu celulele epiteliale, factorii care țin de gazdă par să fie

importanți în pătrunderea gonococilor la nivelul altor celule decât fagocitele. Intrarea gonococilor în celulele epiteliale necesită activarea fosfolipazei C fosfatidilcolină-specifică și a sfingomielinazei acidice de către *N. gonorrhoeae*, care conduce la eliberarea diacilglicerolului și a ceramidei. Acumularea de ceramide în celule induce apoptoză, ceea ce poate perturba integritatea epitelială și să faciliteze intrarea gonococilor la nivelul țesutului subepitelial. Eliberarea de factori chemotactici consecutiv activării complementului contribuie la procesul inflamator, la fel cum și efectele toxice ale LOS contribuie la eliberarea citokinelor inflamatoare.

Importanța imunității umorale în cadrul apărării gazdei împotriva infecțiilor cu *Neisseria* este cel mai limpede ilustrată de predispoziția persoanelor cu deficiențe la nivelul ultimelor componente ale complementului (de la C5 la C9) la infecții bacteriemice gonococice recurente și la meningită meningococică sau la meningococemie. La persoanele cu boală gonococică urogenitală, porinele gonococice induc proliferarea celulelor T. Se poate observa o creștere semnificativă a celulelor porin-specifice CD4+ producătoare de interleukină (IL) 4 și CD8+ în rândul pacienților cu boală gonococică la nivelul mucoaselor. O parte dintre limfocitele porin-specifice de tip TH2 ar putea să ajungă la nivelul suprafețelor mucoase și să joace un rol în protecția imunitară împotriva infecției. Există puține date care să demonstreze că infecția gonococică induce imunitate protectivă, deși dezvoltarea anticorpilor bactericizi și opsonofagocitari împotriva porinelor și a LOS poate să ofere protecție parțială. Pe de altă parte, femeile infectate care dezvoltă niveluri înalte de alți anticorpi, respectiv împotriva proteinelor membranei externe, Rmp (*reduction modifiable protein*, denumită anterior proteina III) se pot afla în risc crescut de reinfectare cu *N. gonorrhoeae*, întrucât anticorpii anti-Rmp blochează efectul bactericid al anticorpilor orientați împotriva porinelor și a LOS. Rmp are o variabilitate nulă sau foarte redusă între diferite tulpini, astfel încât anticorpii orientați împotriva acestei proteine ar putea bloca activitatea antibactericidă mediată de anticorpi în cazul tuturor gonococilor. Mecanismul blocării nu a fost caracterizat *in extenso*, însă se pare că anticorpii anti-Rmp inhibă necompetitiv legarea anticorpilor la porine și la LOS, prin prisma proximității acestor structuri la nivelul membranei externe gonococice. La persoanele voluntare de sex masculin fără istoric de gonoree, efectul net al acestor evenimente ar putea influența rezultatul final al infecției experimentale cu *N. gonorrhoeae*. Întrucât Rmp este asemănătoare structural cu OmpA a enterobacteriilor și cu proteinele de clasă 4 meningococice, este posibil ca acești anticorpi blocanți să apară consecutiv unor expuneri anterioare la proteine cu reacție încrucișată de la aceste specii și să joace de asemenea un rol în cadrul primei infecții cu *N. gonorrhoeae*.

Rezistența gonococilor la antibiotice

Luând în considerare capacitatea lui *N. gonorrhoeae* de a-și modifica structura antigenică și de a se adapta la modificările mediului înconjurător, nu este surprinzător că *N. gonorrhoeae* a devenit rezistent la multe antibiotice. Primii agenți eficienți împotriva gonoreei au fost sulfonamidele, care au fost introduse în anii 1930 și au devenit ineficiente în cursul unei decade. Penicilina a fost următorul antibiotic de elecție în tratamentul acestor infecții. Până în 1965, 42% din tulpinile gonococice izolate dezvoltaseră rezistență ușoară la penicilina G. Rezistența din cauza producerii de penicilinaze a apărut consecutiv.

Gonococii au devenit complet rezistenți la antibiotice fie prin mutații cromozomiale, fie prin achiziția factorilor R (prin plasmide). Au fost descrise două tipuri de mutații cromozomiale. Primul tip este drog-specific și constă într-o unică mutație nucleotidică, ce conduce la rezistență de nivel înalt. Al doilea tip constă în mutații la nivelul mai multor locusuri cromozomiale care se combină pentru a determina nivelul și patternul rezistenței. Tipurile cu mutații la nivelul genelor cromozomiale au fost observate pentru prima dată la finalul anilor 1950. În 2004, mutațiile cromozomiale erau responsabile de rezistența la penicilină, la tetraciclină sau la ambele la aproximativ 12% din tulpinile izolate în SUA.



Tulpinile de *N. gonorrhoeae* producătoare de β-lactamaze (penicilinaze; PPNG) purtătoare de plasmide cu determinant Pc^r s-au răspândit rapid la nivelul globului până la începutul anilor 1980. Tulpinile de *N. gonorrhoeae* purtătoare de plasmide care codifică rezistența la tetracicline (TRNG) pot mobiliza anumite plasmide purtătoare de β-lactamaze, iar PPNG și TRNG pot să apară împreună, uneori odată cu tulpinile care prezintă rezistență mediată cromozomial (CMRNG). Astfel, nu se recomandă utilizarea penicilinei, a ampicilinei sau a tetraciclinei în tratamentul gonoreei.

Și tratamentul cu chinolone a fost eficient în infecțiile gonococice, fluorochinolonele oferind avantajul că erau eficiente și împotriva chlamidiilor dacă erau administrate șapte zile. Totuși, tulpinile de *N. gonorrhoeae* rezistente la chinolone (QRNG) au apărut la scurt timp după primele utilizări ale acestor antibiotice în tratamentul gonoreei. QRNG este frecventă mai ales în insulele din Pacific (inclusiv Hawaii) și în Asia, unde în anumite locații toate tulpinile circulante de gonoree sunt rezistente la chinolone. În prezent, QRNG este frecventă și în unele părți ale Europei și în Orientul Mijlociu. În SUA au fost identificate tulpini de QRNG în zone ale vestului mijlociu și în cele din est, precum și în state de pe coasta Pacificului, acolo unde au fost identificate tulpini rezistente pentru prima dată. Modificările la nivelul ADN-girazei și al topoizomerazei IV au fost implicate în mecanismele rezistenței la fluorochinolone.

Spectinomicina a fost utilizată în trecut ca alternativă în tratamentul gonoreei, însă în prezent există raportări de rezistență la aceasta. Întrucât rezistența la spectinomicină nu se asociază cu rezistența la alte antibiotice, antibioticul poate fi administrat în infecțiile cu tulpini multirezistente de *N. gonorrhoeae*. În cazul administrării acestui antibiotic ca tratament de primă linie al gonoreei, s-au raportat epidemii cu tulpini rezistente la spectinomicină în Coreea și în Marea Britanie.

Cefalosporinele de generația a treia sunt în continuare foarte eficiente împotriva gonoreei, în monoterapie, în

pofida creşterii recente a concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) ale acestor antibiotice împotriva tulpinilor de *N. gonorrhoeae*. Deși CMI a ceftriaxonei împotriva anumitor tulpini poate să ajungă la 0,015-0,125 μg/mL (mai mare ca CMI de 0,00001-0,008 μg/mL în cazul tulpinilor complet susceptibile), concentrațiile antibioticului atinse în sânge, uretră și cervix în caz de administrare parenterală în doze adecvate depășesc cu mult aceste valori ale CMI. Toate tulpinile de *N. gonorrhoeae* cu sensibilitate redusă la ceftriaxonă și cefixim (denumite *tulpini cu rezistență completă sau intermediară la cefalosporine*) conțin (1) o alelă *penA* care codifică o proteină de legare la penicilină PBP2, a cărei secvență diferă de PBP tipul sălbatic cu aproape 60 de aminoacizi, și (2) alți determinanți adiționali ai rezistenței genetice, necesari pentru rezistența de nivel înalt la penicilină.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția gonococică la bărbați

Uretrita acută este cea mai frecventă manifestare clinică a gonoreei la bărbați. Perioada obișnuită de incubație după expunere este de 2-7 zile, deși intervalul poate fi mai lung și unii bărbați pot rămâne asimptomatici. Tulpinile serotipului PorB.1A au tendința de a provoca o parte mai mare dintre cazurile de uretrită ușoară sau asimptomatică decât tulpinile de PorB.1B. Simptomele principale sunt reprezentate de scurgeri uretrale și disurie, de obicei fără urgenturie. Scurgerea uretrală este inițial redusă cantitativ și mucoidă, însă devine abundentă și purulentă în una-două zile. Frotiul Gram extemporaneu al scurgerii poate să evidențieze PMN și monococi sau diplococi gram-negativi intracelular (fig. 49-1). Manifestările clinice ale uretritei gonococice sunt de obicei mai severe și mai zgomotoase ca uretrita produsă de alte etiologii bacteriene, precum *Chlamydia trachomatis* (cap. 81); totuși, excepțiile sunt frecvente și este adesea imposibil de diferențiat între cauzele de uretrită în funcție de semnele clinice. Majoritatea cazurilor de uretrită diagnosticate în SUA nu sunt produse de *N. gonorrhoeae* sau de *C. trachomatis*. Deși mai multe microorganisme pot produce uretrită, în cele mai multe cazuri nu se identifică un agent etiologic specific.

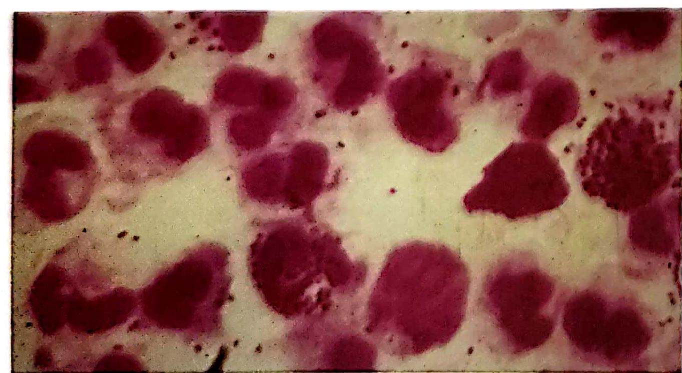


FIGURA 49-1
Frotiu Gram al scurgerii uretrale provenite de la un pacient de sex masculin cu gonoree, care prezintă monococi și diplococi intracelulari gram-negativi. (*După Public Health Agency of Canada.*)

Majoritatea bărbaților simptomatici cu gonoree se adresează serviciilor medicale, sunt tratați și nu mai prezintă risc de diseminare a infecției în populație. În cazul bărbaților în mare parte asimptomatici, numărul lor se mărește în timp și reprezintă aproximativ două treimi dintre toți bărbații infectați la orice moment în timp. Împreună cu bărbații la care bacteria se află în stare de incubație (care elimină bacterii, dar care sunt asimptomatici), aceștia reprezintă sursa de răspândire a infecției. Înaintea utilizării antibioticelor, simptomele de uretrită persistau aproximativ opt săptămâni. Epididimita este acum o complicație rară, ca și prostatita gonococică. Alte complicații locale neobișnuite sunt edemul penian cauzat de limfangita dorsală sau de tromboflebită, infiltrarea țesuturilor submucoase ale uretrei consecutiv inflamației, abces periuretral sau fistulă, inflamarea sau abcesul glandelor Cowper și veziculita seminală. Balanita poate să apară la bărbații necircumciși.

Infecția gonococică la femei

Cervicita gonococică

Cervicita mucopurulentă este ITS cel mai frecvent diagnosticată la femeile americane; aceasta poate fi produsă de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* și alte bacterii. Cervicita poate să coexiste cu infecții vaginale candidozice sau cu *Trichomonas*. *N. gonorrhoeae* afectează în principal epiteliul columnar cervical. Glandele Bartholin se infectează ocazional.

Femeile infectate cu *N. gonorrhoeae* sunt de obicei simptomatice. Totuși, femeile care fie sunt asimptomatice, fie prezintă puține simptome pot să întârzie prezentarea la medic. Aceste simptome minore pot consta în secreții vaginale reduse cantitativ de la nivelul cervixului inflamat (fără vaginită sau vaginoză) și disurie, care se poate asocia cu uretrita gonoreică. Deși perioada de incubație a gonoreei este mai puțin certă în cazul femeilor decât al bărbaților, simptomele apar în general la 10 zile după infectare și sunt mai acute și mai intense decât cele produse de cervicita cu *Chlamidia*. Examenul clinic evidențiază secreții mucopurulente de la nivelul colului uterin. Întrucât frotiul Gram nu este sensibil în diagnosticul gonoreei la femei, se recomandă efectuarea de culturi din specimenele prelevate sau de alte studii (vezi în continuare). Ectopia edematoasă și friabilă cervicală, precum și sângerarea endocervicală indusă de prelevarea blândă pe tampon sunt mai frecvente în cazul infecțiilor cu chlamidii. Infecțiile gonococice se pot extinde suficient pentru a produce dispareunie și durere abdominală joasă sau lombalgii. În asemenea cazuritrebuie luat în considerare diagnosticul de boală inflamatoare pelviană (BIP) și să se administreze tratamentul specific pentru această afecțiune (cap. 30 și 81).

N. gonorrhoeae poate fi izolat de la nivelul uretrei și al rectului femeilor cu cervicită, însă aceste locații sunt rareori singurele infectate. Uretrita la femei poate produce disurie internă, care este frecvent diagnosticată greșit drept *cistită*. Apariția piuriei în absența bacteriuriei pe frotiul Gram efectuat din urină proaspătă, împreună cu uroculturi care nu produc >10^2 colonii bacteriene (rezultat care

ar sugera infecție de tract urinar) sugerează posibilitatea diagnosticului de uretrită cu *C. trachomatis*. Infecția uretrală cu *N. gonorrhoeae* este și ea compatibilă cu acest scenariu, însă în acest caz culturile din uretră sunt de obicei pozitive.

Vaginita gonococică

Mucoasa vaginală a femeilor sănătoase este alcătuită din epiteliu scuamos stratificat și este rareori infectată de *N. gonorrhoeae*. Totuși, vaginita gonococică poate să apară la femeile anestrogenice (de exemplu, femeile prepubertare sau în postmenopauză), la care epiteliul stratificat vaginal este frecvent redus la stratul bazal, care poate fi infectat de *N. gonorrhoeae*. Inflamația intensă vaginală face examenul clinic (bimanual și cu valve) foarte dureros. Mucoasa vaginală este roșie și edematoasă, fiind prezentă o secreție purulentă abundentă. Infecția uretrei și a glandelor Skene și Bartholin acompaniază frecvent vaginita gonococică. Pot să apară și eroziunile cervicale inflamate sau abcesele chisturilor nabotiene. Cervicita concomitentă poate conduce la apariția de puroi le nivelul colului uterin.

Gonoreea anorectală

Întrucât anatomia feminină permite răspândirea exsudatului cervical la nivelul rectului, *N. gonorrhoeae* poate fi uneori izolat rectal de la femei cu cervicită gonococică necomplicată. Rectul reprezintă unicul sit de infecție la doar 5% din femeile cu gonoree. Astfel de femei sunt de obicei asimptomatice, însă uneori prezintă proctită acută, manifestată prin dureri anorectale sau prurit, tenesme, secreții rectale purulente sau sângerări rectale. Printre bărbații care fac sex cu alți bărbați (MSM), frecvența infecțiilor gonococice, inclusiv a infecției rectale, a scăzut cu ≥90% în SUA la începutul anilor 1980, însă s-a descris o reapariție a gonoreei în rândul acestor bărbați în mai multe orașe după anii 1990. Tulpinile de gonococi izolate din rectul MSM tind să fie mai rezistente la antibiotice decât cele izolate din alte locații. Tulpinile de gonococi care prezintă mutația *mtrR* (*multiple transferable resistance repressor*) sau mutații la nivelul regiunii promotor a genei care codifică acest represor al transcripției dezvoltă mai ușor rezistență la agenți antimicrobieni hidrofobi, precum acizii biliari sau acizii grași din materiile fecale, fiind astfel întâlnite mai frecvent la MSM. Aceasta ar putea fi cauza ratelor mai mari de eșec terapeutic în caz de gonoree rectală cu regimuri terapeutice mai vechi, precum penicilina sau tetraciclinele.

Gonoreea faringiană

De obicei gonoreea faringiană este ușoară sau asimptomatică, deși există și cazuri de faringită simptomatică, cu limfadenită cervicală. Modalitatea de achiziție este expunerea la sex oral-genital, felația fiind o modalitate mai eficientă de transmitere decât cunnilingus. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan, iar transmiterea către alți contacți sexuali din acest punct de plecare este rară. Tampoanele cu exsudat faringian trebuie depuse direct pe medii selective pentru gonococi. Colonizarea faringiană cu *Neisseria meningitidis* trebuie să fie diferențiată de colonizarea cu alte specii de *Neisseria*.

Gonoreea oculară la adulți

Gonoreea oculară la adulți apare de obicei prin autoinoculare de la un sit genital infectat. Precum în cazul infecțiilor genitale, manifestările variază de la boală severă la boală cu manifestări ușoare sau complet asimptomatică. Variabilitatea manifestărilor clinice poate fi atribuită capacității diferite a unor tulpini de a produce răspuns inflamator. Infecția poate să producă edem palpebral marcat, hiperemie severă și chemozis cu exsudat purulent abundent. Conjunctiva masiv inflamată poate să acopere corneea și limbusul. Enzimele litice eliberate de PMN infiltrate produc ocazional ulcerații corneene și rareori perforații.

Recunoașterea promptă și tratamentul acestei afecțiuni sunt deosebit de importante. Frotiul Gram și cultura din secrețiile purulente stabilesc diagnosticul. Se recomandă și efectuarea culturilor genitale.

Gonoreea la gravide, nou-născuți și copii

Gonoreea în sarcină poate avea consecințe serioase atât pentru mamă, cât și pentru făt. Recunoașterea gonoreei în prima parte a sarcinii identifică o populație aflată în risc de alte ITS, mai ales clamidioză, sifilis și trichomoniază. Riscul de salpingită și BIP – ambele afecțiuni asociate cu o rată crescută de pierdere a produsului de concepție – este cel mai ridicat în primul trimestru. Infecția faringiană, cel mai frecvent asimptomatică, poate fi mai frecventă în cursul sarcinii din cauza practicilor sexuale diferite. Complicațiile adesea apărute în cazul infecției gonococice materne survenite la termen sunt ruptura prelungită a membranelor, nașterea prematură, corioamniotita, funizita (infecția bontului cordonului ombilical) și sepsisul neonatal. Complicații similare se întâlnesc și în caz de infecție cu alți germeni, precum *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* și vaginoza bacteriană (frecvent însoțită de infecția cu *Trichomonas vaginalis*).

Cea mai frecventă formă de gonoree neonatală este oftalmia neonatală, care apare consecutiv expunerii la secrețiile cervicale infectate în cursul nașterii. Instilația oculară a unui agent profilactic (de exemplu, picături cu 1% nitrat de argint sau preparate oftalmice care conțin eritromicină sau tetraciclină) la nou-născuți previne oftalmia, însă nu este eficientă în tratamentul acesteia, care necesită antibioterapie sistemică. Manifestările clinice sunt acute și apar în mod obișnuit la 2-5 zile după naștere. Conjunctivita este inițial nespecifică, cu secreții serosanguinolente, urmate de un edem intens al pleoapelor, chemozis și o secreție purulentă abundentă. Ulcerațiile corneene pot conduce la nebulozitate, în timp ce perforațiile pot conduce la apariția sinechiilor anterioare, a stafiloamelor anterioare sau a panoftalmitei, cu cecitate consecutivă. Infecțiile descrise la nivelul altor situri mucoase la nou-născuți, precum vaginita, rinita sau infecția anorectală, sunt frecvent asimptomatice. Colonizarea faringiană a fost demonstrată la 35% din nou-născuții cu oftalmie gonococică, tusea fiind cel mai

frecvent simptom în aceste cazuri. Artrita septică (vezi în continuare) este cea mai frecventă manifestare a infecțiilor sistemice sau diseminate gonococice la nou-născuți. Debutul apare la 3-21 de zile de viață, afectarea poliarticulară fiind frecventă. Sepsisul, meningita și pneumonia sunt rare.

Orice ITS la copii după perioada neonatală trebuie să ridice suspiciunea de abuz sexual. Vulvovaginita gonococică este cea mai frecventă manifestare a infecției gonococice la copii mici (nu la sugari). Infecțiile anorectale și faringiene sunt cele mai frecvente manifestări la acești copii, fiind frecvent asimptomatice. Uretra, glandele Skene și Bartholin și tractul genital superior sunt rareori afectate. Toți copiii cu infecție gonococică ar trebui evaluați pentru infecția cu chlamidii, sifilis și HIV.

Artrita gonococică

Artrita gonococică (IDG) apare secundar bacteriemiei gonococice. În anii 1970, IDG apărea la 0,5-3% din persoanele cu infecție gonococică netratată a mucoaselor. Incidența redusă a IDG în prezent se datorează probabil declinului prevalenței anumitor tulpini care prezentau o capacitate mai mare de diseminare. Tulpinile IDG sunt rezistente la acțiunea bactericidă a serului uman și în general nu provoacă inflamație la nivelul siturilor genitale, probabil datorită producerii unei cantități reduse de factori chemotactici. Tulpinile izolate de la pacienții cu IDG în anii 1970 aparțineau frecvent serotipului PorB.1A, erau înalt sensibile la penicilină și aveau nevoie de condiții speciale pentru creștere, precum prezența argininei, a hipoxantinei și a uracilului, care făceau microorganismul pretențios și greu de izolat.

Menstruația este un factor de risc pentru diseminare, aproximativ două treimi dintre cazurile de IDG fiind reprezentate de femei. La aproape jumătate dintre femeile afectate, simptomele de IDG apar în primele șapte zile de menstruație. Deficiențele complementului, mai ales la nivelul componentelor implicate în asamblarea complexelor de atac membranare (C5-C9), predispun la bacteriemia cu *Neisseria*, iar la persoanele care prezintă mai mult de un episod de IDG se recomandă evaluarea activității hemolitice totale a complementului.

Manifestările clinice ale IDG pot fi clasificate în două etape: o primă etapă bacteriemică, ce este mai rară în prezent, și o a doua etapă, localizată la nivelul articulației, cu artrită supurativă. În general nu este evidentă progresia de la o etapă la alta. Pacienții în faza bacteriemică prezintă stare febrilă, frecvent acompaniată de frisoane. Artralgiile sunt frecvente și apar împreună cu tenosinovită și leziuni tegumentare. Poliartralgiile afectează în mod normal genunchii, coatele și articulațiile mai distale, cruțând scheletul axial. Leziunile tegumentare se pot observa la aproximativ 75% din pacienți și includ papule și pustule, frecvent cu o componentă hemoragică (**fig. 49-2**; vezi și fig. 11-44). Pot fi descrise și alte manifestări ale dermatitei neinfecțioase, precum leziunile nodulare, urticaria și eritemul multiform. Aceste leziuni sunt localizate de obicei la extremități, putând fi între 5 și 40. Diagnosticul diferențial al IDG în

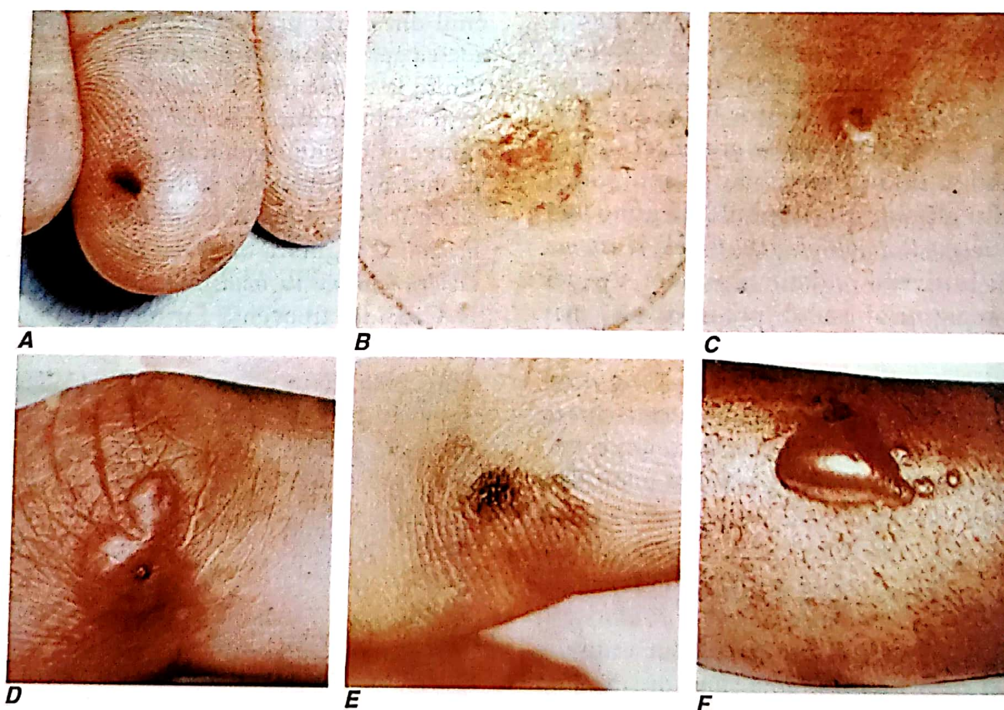


FIGURA 49-2

Leziunile tegumentare caracteristice la pacienți cu bacteriemie gonococică dovedită. Leziunile se află în diverse stadii de evoluție. ***A.*** Peteșii precoce pe degete. ***B.*** Leziune papulară precoce, cu diametrul de 7 mm, pe membrul inferior. ***C.*** Pustulă cu escară centrală, produsă prin evoluția unei leziuni peteșiale precoce. ***D.*** Pustulă la nivelul degetului. ***E.*** Leziune matură, cu necroză centrală (neagră) și bază hemoragică. ***F.*** Bule pe suprafața tibială anterioară. (*Retipărită cu permisiunea KK Holmes et al: Ann Intern Med 74:979, 1971.*)

fază bacteriemică trebuie să ia în considerare artrita reactivă, artrita acută reumatoidă, sarcoidoza, eritemul nodos, artrita indusă medicamentos și infecțiile virale (de exemplu, hepatita B și infecția acută cu HIV). Distribuția simptomelor articulare în caz de artrită reactivă diferă de cea întâlnită în cazul IDG **(fig. 49-3)**, la fel ca și menifestările cutanate și genitale.

Artrita supurativă afectează una sau două articulații, cel mai frecvent genunchii, articulația pumnului, gleznele și coatele (în ordine descrescătoare a frecvenței). Majoritatea pacienților dezvoltă artrită septică gonococică fără a prezenta anterior leziuni tegumentare sau poliartralgii; în absența semnelor de infecție genitală simptomatică, această boală nu poate fi deosebită de artrita septică produsă de alți patogeni. Rareori, osteomielita complică artrita septică ce afectează articulațiile mici ale mâinii.

Endocardita gonococică, deși o complicație rară în prezent, reprezenta o complicație relativ frecventă a IDG în era preantibiotică, fiind responsabilă de aproximativ un sfert dintre cazurile raportate de endocardită. Altă complicație neobișnuită a IDG este meningita.

Infecțiile gonococice la pacienții infectați cu HIV

Asocierea dintre gonoree și un risc crescut de infecție cu HIV a fost demonstrată în mai multe studii clinice controlate, mai ales în Kenia și în Zair. Leziunile neulcerative produse de ITS cresc transmiterea HIV de trei-cinci ori, posibil din cauza creșterii eliberării de virioni de către persoanele cu uretrită sau cervicită (cap. 93). HIV a fost detectat prin reacția de polimerizare în lanț cu frecvență mai mare în sperma pacienților HIV-pozitivi cu uretrită gonococică decât la cei HIV-pozitivi cu uretrită nongonococică. Pozitivarea probelor PCR scade de două ori după tratamentul adecvat al uretritei. Este posibil ca gonoreea să crească și riscul individual de achiziție a infecției cu HIV. Unul dintre mecanismele propuse constă în disponibilitatea unui număr mai mare de limfocite T CD4+ și de celule dendritice local, care pot fi infectate prin particulele HIV de la nivelul secrețiilor cervicale la pacientele cu ITS neulcerative, comparativ cu femeile cu ITS ulcerative.

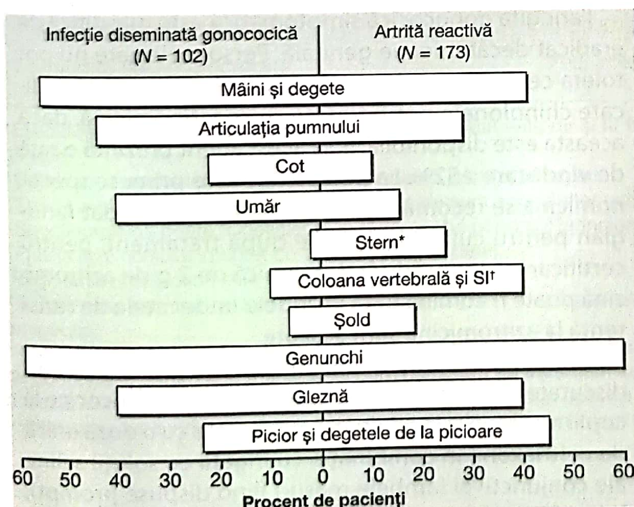


FIGURA 49-3
Distribuția articulațiilor cu artrită la 102 pacienți cu infecție gonococică diseminată și la 173 de pacienți cu artrită reactivă. *Include articulațiile sternoclaviculare. SI, articulația sacroiliacă. *(Retipărit cu permisiunea M Kousa et al: Sex Transm Dis 5:57, 1978.)*

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Diagnosticul rapid al infecției gonococice la bărbat se poate realiza prin frotiu Gram al secrețiilor uretrale (fig. 49-1). Detectarea mono- și diplococilor gram-negativi intracelulari este înalt specifică și sensibilă în diagnosticul uretritei gonococice în cazul bărbaților simptomatici, însă are o sensibilitate de doar 50% în caz de cervicită gonococică. Probele ar trebui recoltate cu tampoane de tip Dacron sau Rayon. Parte din probă ar trebui să fie inoculată pe mediu modificat Thayer-Martin sau pe alt mediu selectiv pentru gonococi. Este important ca toate probele să fie procesate imediat, întrucât gonococii nu rezistă procesului de uscare. Dacă plăcile nu pot fi incubate imediat, pot fi păstrate în siguranță câteva ore la temperatura camerei, în borcane de stingere a lumânărilor, înainte de incubare. Dacă procesarea se poate realiza în cel mult șase ore, transportul specimenelor poate fi facilitat de utilizarea unor sisteme de transport nenutritive, precum mediile Stuart sau Amies. În caz de păstrare pentru mai multe ore (de exemplu, atunci când specimenele pentru cultură vor fi expediate prin poștă), sunt necesare mediile de cultură care conțin sisteme generatoare de CO_2 (precum JEMBEC sau Gono-Pak). Ar trebui obținute probe suplimentare pentru diagnosticul infecțiilor chlamidiene.

PMN pot fi frecvent observate la nivelul endocervixului (prin frotiu Gram al secrețiilor), iar prezența acestora într-un număr anormal de mare (≥30 PMN/câmp în cinci câmpuri, prin microscopie cu imersie cu mărire de 1.000x) certifică existența unui infiltrat inflamator. Din nefericire, prezența sau absența monococilor sau a diplococilor pe frotiu nu identifică cu acuratețe pacienții cu gonoree, în astfel de situații diagnosticul trebuind să fie stabilit prin alte metode de diagnostic decât prin culturi. Sensibilitatea unei singure culturi endocervicale este de 80-90%. Dacă există istoric de sex anal, se recomandă și prelevarea de probe de la acest nivel (cu atenție, pentru a nu contamina proba cu materii fecale). Diagnosticul prezumtiv de gonoree nu poate fi făcut în funcție de prezența diplococilor gram-negativi în faringe, unde alte specii de *Neisseria* constituie flora bacteriană locală normală.

Diagnosticul molecular este utilizat din ce în ce mai frecvent în locul culturilor pentru detectarea *N. gonorrhoeae* la nivelul specimenelor urogenitale. Un test frecvent utilizat folosește o probă ADN chemiluminiscentă care hibridizează specific cu componenta 16S ribozomală; acest test este la fel de sensibil ca modalitățile de cultură convenționale. Un dezavantaj al testelor care nu sunt bazate pe culturi este că detecția *N. gonorrhoeae* nu poate fi crescut la

nivelul sistemelor de transport. Astfel, nu se poate realiza o cultură de confirmare și testarea susceptibilității antibiotice în acest mod. Testele de amplificare a acizilor nucleici (NAAT), precum Roche Amplicor, Gen-Probe APTIMA Combo2 (care detectează și *Chlamydia)* și BD ProbeTec ET, oferă un avantaj: probele de urină pot fi testate cu sensibilitate similară culturilor sau altor teste non-NAAT.

Datorită implicațiilor legale, metoda de diagnostic preferată în cazul infecțiilor gonococice la copii este cultura standardizată. Două teste NAAT pozitive, fiecare depistând câte o secvență diferită de acid nucleic, pot înlocui testarea prin culturi ca probă legală; totuși, nu se recomandă prelevarea specimenelor cervicale în cazul fetelor prepubertare. Testele care nu sunt bazate pe culturi nu sunt aprobate de Food and Drug Administration pentru utilizarea pe specimene obținute din faringele și rectul copiilor infectați. Culturile trebuie obținute de la nivel faringian sau anal atât la băieți, cât și la fete, de la nivel faringian în cazul fetelor și uretral în cazul băieților. În cazul băieților cu exsudat purulent, preluarea unei probe de la nivelul meatului este suficientă pentru efectuarea culturilor. Coloniile prezumtive de *N. gonorrhoeae* trebuie identificate cu certitudine prin cel puțin două metode independente.

Se recomandă hemoculturi în caz de suspiciune de IGD. Utilizarea tuburilor speciale de hemocultură Isolator poate să crească rata izolării. Probabilitatea obținerii unor hemoculturi pozitive scade după 48 de ore de boală. Lichidul sinovial trebuie inoculat pe mediu cu bulion și apoi pe agar-ciocolată mai degrabă decât pe medii selective, pentru că nu este probabil ca fluidul să fie contaminat cu bacterii comensuale. Gonococii sunt rareori recuperați de la nivelul efuziunii articulare precoce care conține <20.000 de leucocite/μL, dar poate fi recuperat din efuziuni care conțin >80.000 de leucocite/μL. Bacteriile sunt rareori identificate atât în sânge, cât și în lichidul articular al aceluiași pacient.

TRATAMENT Infecțiile gonococice

Eșecul tratamentului infecției gonococice conduce la continuarea transmiterii bolii și la apariția rezistenței la antibiotice. Importanța tratamentului adecvat și respectarea acestuia de către pacient este esențială. Astfel, au fost stabilite regimuri antibiotice eficiente în administrare unică pentru infecțiile gonococice necomplicate. Ghidurile de tratament din 2010 pentru infecțiile gonococice, elaborate de CDC, sunt rezumate în **tabelul 49-1**; recomandările pentru gonoreea necomplicată se aplică și la pacienții infectați cu HIV.

Regimurile cu doze unice de cefalosporine de generația a treia, precum ceftriaxona (cu administrare IM) și cefiximul (administrat oral), reprezintă tratamentul principal al infecțiilor gonococice necomplicate ale uretrei, ale cervixului, ale rectului sau ale faringelui, soldându-se cu reușită terapeutică aproape de fiecare dată. În afara SUA au fost descrise rare cazuri de eșec al tratamentului cu cefixim din cauza unor tulpini pentru care CMI ale cefalosporinelor de generația a treia sunt ridicate. Tratamentul cu chinolone nu mai este recomandat în SUA ca terapie de primă linie, din cauza răspândirii rezistenței printre acești agenți.

Întrucât coinfecția cu *C. trachomatis* apare frecvent, regimurile inițiale de tratament trebuie să includă un antibiotic eficient împotriva infecțiilor cu chlamidii. Doxiciclina nu poate fi administrată gravidelor cu gonoree, putându-se administra în schimb un antibiotic macrolid pentru acoperirea unei posibile infecții chlamidiene. O doză unică de azitromicină (1 g), care este eficientă în tratarea infecțiilor necomplicate cu chlamidii, rezultă însă în rate inacceptabil de mici de vindecare a infecțiilor gonococice (93%), astfel încât nu trebuie administrată singură. O singură doză de azitromicină de două grame, mai ales sub formă de microsfere cu eliberare extinsă, asigură ajungerea acesteia la nivelul tractului gastrointestinal inferior, îmbunătățind astfel toleranța. Azitromicina este eficientă împotriva tulpinilor sensibile, însă acest antibiotic este scump, produce afectare gastrointestinală și nu este recomandat pentru tratamentul de rutină sau de primă linie al gonoreei. Spectinomicina a fost utilizată ca tratament alternativ al infecțiilor necomplicate gonococice la pacienții alergici la penicilină în afara SUA, dar nu este disponibilă în mod curent în această țară. De asemenea, eficiența limitată a spectinomicinei în tratamentul infecției faringiene reduce utilitatea acesteia în rândul persoanelor la care această infecție este frecventă, precum MSM.

Persoanele cu infecții necomplicate care primesc regimul recomandat nu necesită test pentru certificarea vindecării. Culturile pentru *N. gonorrhoeae* trebuie practicate în caz de persistență a simptomelor după tratamentul cu un regim antibiotic statuat și toți gonococii izolați trebuie testați prin antibiogramă.

Faringita gonococică simptomatică este mai dificil de eradicat decât infecție genitală. Persoanele care nu pot tolera cefalosporinele și cele cărora le sunt contraindicate chinolonele pot fi tratate cu spectinomicină, dacă aceasta este disponibilă, însă acest agent prezintă o rată de vindecare ≥52%. La persoanele care primesc spectinomicină se recomandă efectuarea unui exsudat faringian pentru culturi la 3-5 zile după tratament, pentru certificarea vindecării. O doză unică de 2 g de azitromicină poate fi administrată în zonele unde ratele de rezistență la azitromicină sunt scăzute.

Tratamentul epididimitei gonococice și cel al BIP sunt discutate în capitolul 30. Infecțiile oculare gonococice la copiii mai mari și la adulți trebuie tratate cu o doză unică de ceftriaxonă în combinație cu irigații cu soluții saline ale conjunctivei (ambele măsuri fiind dispuse prompt), iar pacienții trebuie evaluați oftalmologic cu atenție, inclusiv prin examen cu lampă cu fantă (biomicroscop).

IGD necesită doze mai mari și tratament prelungit (tabelul 49-1). Spitalizarea este indicată dacă diagnosticul este incert, dacă pacientul prezintă durere articulară localizată care necesită aspirație sau dacă pacien-

TABELUL 49-1

TRATAMENT RECOMANDAT ÎN INFECȚIILE GONOCOCICE: GHIDURILE DIN 2010 EMISE DE CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

DIAGNOSTIC	TRATAMENT DE ELECȚIE[a]
Infecție gonococică necomplicată la nivelul cervixului, al uretrei, al faringelui[b] sau al rectului	
Tratament de linia I	Ceftriaxonă (250 mg IM, doză unică) *sau* Cefixim (400 mg PO, doză unică) *plus* Tratament pentru infecția cu *Chlamydia*, dacă aceasta nu a fost exclusă: Azithromicină (1 g PO, doză unică) *sau* Doxiciclină (100 mg PO x 2/zi, 7 zile)
Regimuri alternative	Ceftizoxim (500 mg IM, doză unică) *sau* Cefotaxim (500 mg IM, doză unică) *sau* Spectinomicină (2 g IM, doză unică)[c,d] *sau* Cefotetan (1 g IM, doză unică) plus probenecid (1 g PO, doză unică)[c] *sau* Cefoxitin (2 g IM, doză unică) plus probenecid (1 g PO, doză unică)[c]
Epididimită	Vezi capitolul 30
Boală inflamatoare pelviană	Vezi capitolul 30
Conjunctivită gonococică a adultului	Ceftriaxonă (1 g IM, doză unică)[e]
Oftalmie neonatală[f]	Ceftriaxonă (25-50 mg/kg IV, doză unică, maximum 125 mg)
Infecție gonococică diseminată[g]	
Terapia inițială[h]	
Pacient care tolerează antibiotice β-lactamice	Ceftriaxonă (1 g IM sau IV, la 24 de ore; recomandată) *sau* Cefotaxim (1 g IV la 8 ore) *sau* Ceftizoxim (1 g IV la 8 ore)
Pacienții alergici la antibiotice β-lactamice	Spectinomicină (2 g IM la 12 ore)[d]
Terapia de continuare	Cefixim (400 mg PO x 2/zi)
Meningită sau endocardită	Vezi în text[i]

[a] Eșecul real al tratamentului cu un regim recomandat este rar și ar trebui să conducă la suspiciunea unei reinfecții sau la considerarea altui diagnostic.
[b] Ceftriaxona este singurul agent recomandat în infecția faringiană.
[c] Spectinomicina, cefotetanul și cefoxitinul, care sunt agenți alternativi, nu sunt disponibili sau există stocuri reduse cantitativ pe teritoriul SUA.
[d] Spectinomicina poate fi ineficientă în tratamentul gonoreei faringiene.
[e] Plus lavajul ochiului infectat cu soluție salină (o dată).
[f] Regimurile profilactice sunt discutate în text.
[g] Spitalizarea este indicată în caz de diagnostic incert, dacă pacientul prezintă artrită francă cu efuziune sau dacă pacientul este necompliant terapeutic.
[h] Toate regimurile inițiale trebuie continuate 24-48 de ore după apariția ameliorării clinice, moment în care se poate face schimbul cu un regim de continuare, pentru efectuarea unei cure complete de tratament de o săptămână. Tratamentul infecțiilor chlamidiene ar trebui administrat dacă această infecție nu a fost exclusă. Fluorochinolonele pot fi o opțiune în caz de susceptibilitate demonstrată prin culturi.
[i] Spitalizarea este indicată pentru excluderea suspiciunii de meningită sau endocardită.

tul este necompliant terapeutic. Drenajul deschis este necesar doar ocazional – de exemplu, pentru managementul infecțiilor șoldului, care pot fi dificil de drenat percutanat. Agenții antiinflamatori nesteroidieni pot fi administrați pentru reducerea durerii și pentru a grăbi vindecarea articulațiilor afectate. Meningita gonococică și endocardita trebuie tratate în spital, cu ceftriaxonă IV în doză mare (1-2 g la fiecare 12 ore); terapia trebuie să fie continuată 10-14 zile pentru meningită și cel puțin patru săptămâni în caz de endocardită. Toate persoanele la care se descrie mai mult de un singur episod de IDG ar trebui evaluate pentru deficiențe ale complementului.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Dacă sunt utilizate în mod adecvat, prezervativele oferă protecție eficientă împotriva transmiterii și a achiziției gonoreei, precum și a altor infecții cu transmitere sexuală. Substanțele spermicide utilizate împreună cu o diafragmă sau cu bureți cervicali impregnați cu nonoxinol 9 oferă o anumită protecție împotriva lezării mucoasei. Totuși, utilizarea frecventă a preparatelor care conțin nonoxinol 9 se asociază cu lezarea mucoasei, fapt care în mod paradoxal ar putea crește riscul infecției cu HIV în condițiile expunerii. Toți pacienții trebuie instruiți să își trimită toți partenerii sexuali la medic, pentru a se evalua prezența infecției gonoreice și cu chlamidii dacă ultimul contact sexual cu pacientul a avut loc în decurs de 60 de zile de la debutul simptomelor sau de la diagnosticul infecției la acesta. Dacă ultimul contact sexual al pacientului a fost cu peste 60 de zile înainte de debutul simptomelor sau de diagnostic, partenerii sexuali cei mai recenți necesită tratament. Transmiterea tratamentului împotriva chlamidiei și a gonoreei prin intermediul partenerului inițial diagnosticat la ceilalți parteneri infectați scade probabilitatea reinfecției și a recăderilor. În cazul statelor în care această abordare este legală, ea reprezintă o metodă adecvată de abordare a infecției partenerilor. Pacienții trebuie consiliați în vederea abstinenței sexuale până când atât ei, cât și partenerii lor sexuali devin asimptomatici. Trebuie pus un accent mai mare pe tacticile de prevenire prin creșterea educației sanitare în rândul populației, consiliere individualizată și modificarea comportamentelor sexuale. Persoanele active din punct de vedere sexual, mai ales adolescenții, trebuie să fie supuse screeningului pentru ITS. La bărbați este suficientă utilizarea unui NAAT pe o probă de urină sau pe o probă de exsudat uretral. Prevenirea răspândirii gonoreei poate să conducă la reducerea transmiterii HIV. Nu există niciun vaccin eficient pentru gonoree, însă există mai mulți compuși în fazele de testare.

MULȚUMIRI

Autorii mulțumesc dr. King K. Holmes și dr. Stephen A. Morse pentru contribuțiile lor la acest capitol în edițiile anterioare ale Harrison's Principles of Internal Medicine.

CAPITOLUL 50

INFECȚIILE CU *HAEMOPHILUS* ȘI *MORAXELLA*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGIA

Haemophilus influenzae a fost descris pentru prima oară în 1892 de Pfeiffer, care concluzionase eronat că această bacterie reprezintă cauza gripei. Bacteria este un organism gram-negativ de mici dimensiuni (1-0,3 μm) și de forme variabile, fiind frecvent descrisă ca un cocobacil pleiomorf. În prelevate clinice, precum probe de lichid cefalorahidian (LCR) sau spută, se colorează slab cu safranină, astfel încât poate fi ușor de omis.

H. influenzae crește atât în condiții aerobe, cât și anaerobe. Creșterea aerobă necesită doi factori: hemina (factorul X) și nicotinamida adenin dinucleotidă (factorul V). Aceste două componente sunt utilizate în laboratoarele de microbiologie pentru a facilita recunoașterea bacteriei. Diferențierea *H. influenzae* de *H. haemolyticus*, o bacterie comensuală a tractului respirator cu necesități identice de creștere, trebuie făcută cu precauție. Clasic, această diferențiere se realiza în funcție de activitatea hemolitică pe agar cu sânge de cal. Totuși, o mare parte dintre tulpinile de *H. haemolyticus* descrise până în prezent sunt de fapt nehemolitice. Analiza secvenței componentei 16S ribozomale reprezintă o metodă sigură de diferențiere între aceste două specii.

S-au descris șase serotipuri majore de *H. influenzae*, denumite de la *a* la *f*. Această clasificare s-a făcut pe baza antigenelor diferite de la nivelul capsulei polizaharidice. În plus, există tulpini care nu au capsulă polizaharidică, denumite tulpini *netipabile*. Tulpinile de tipul b și cele netipabile sunt cele mai relevante tulpini din punct de vedere clinic **(tabelul 50-1)**, deși există și tulpini încapsulate altele decât cele de tipul b care se pot manifesta patologic. *H. influenzae* a fost primul microorganism viu căruia i s-a realizat secvențierea completă a genomului.

TABELUL 50-1

CARACTERISTICILE TULPINILOR DE TIP b ȘI NETIPABILE ALE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

CARACTERISTICĂ	TULPINI DE TIP b	TULPINI NETIPABILE
Capsulă	Ribozil-ribitol fosfat	Neîncapsulate
Patogeneză	Infecții invazive prin răspândire hematogenă	Infecții mucoase cauzate de răspândirea prin contiguitate
Manifestări clinice	Meningită și infecții invazive la sugarii și copiii incomplet imunizați	Otită medie la sugari și copii; infecții ale căilor respiratorii inferioare la adulții cu bronșită cronică
Istoric de evoluție	Evoluție clonală	Evoluție cu diversitate genetică
Vaccin	Vaccin conjugat înalt eficient	Nu este încă disponibil; în curs de dezvoltare

Tipul capsular antigenic b este un polimer liniar, compus din ribozil-ribitol fosfat. Tulpinile de *H. influenzae* de tip b (Hib) provoacă boală în special la sugari și la copiii <6 ani. Tulpinile netipabile sunt în primul rând patogeni primari ai mucoaselor, dar produc ocazional boală invazivă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI TRANSMITERE

H. influenzae este un patogen exclusiv uman, fiind răspândit aerogen, prin picături de secreții respiratorii sau prin contact direct cu secreții sau cu suprafețe contaminate. Colonizarea cu *H. influenzae* netipabil este un proces dinamic; periodic, noi tulpini sunt contractate, în timp ce alte tulpini sunt înlocuite.



Răspândirea pe scară largă în țările industrializate a vaccinului Hib conjugat a condus la o scădere marcată a ratei colonizării nazofaringiene de către Hib și a incidenței infecției Hib **(fig. 50-1)**. Totuși, cea mai mare parte a copiilor din lume rămân neimunizați. Pe plan mondial, boala invazivă cu Hib apare mai ales la copiii neimunizați sau la cei cu o schemă incompletă de imunizare primară. Există grupuri în rândul cărora se întâlnește o incidență mai mare de boală Hib invazivă decât în cadrul populației generale, precum copiii de culoare și grupurile de nativi americani. Deși nu se cunosc cauzele acestei incidențe crescute, mai mulți factori pot fi relevanți, precum vârsta la care s-a realizat expunerea la bacterie, condițiile socioeconomice și diferențele genetice.

PATOGENEZA

Tulpinile Hib produc o boală sistemică prin invazia și răspândirea pe cale hematogenă de la nivelul tractului respirator la situri aflate la distanță, precum meningele, oasele și articulațiile. Capsula polizaharidică de tip b este un factor de virulență important, care afectează capacitatea bacteriei de a evita opsonizarea și de a produce boală sistemică. Tulpinile netipabile produc maladie prin invazia locală a suprafețelor mucoase. Otita medie apare atunci când bacteriile ajung la nivelul urechii medii prin trompa lui Eustachio. La adulții cu bronșită cronică apar episoade recurente de infecție a căilor respiratorii inferioare cu tulpini netipabile. În plus, colonizarea persistentă cu tulpini netipabile a căilor aeriene inferioare la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) contribuie la inflamația caracteristică acestei boli. Tulpinile netipabile care produc infecție la adulții cu BPOC sunt diferite din punct de vedere al potențialului patogen și al conținutului genomic de tulpinile care produc otită medie. Incidența bolii invazive produse de tulpini netipabile este scăzută. Tulpinile care produc boală invazivă sunt diverse din punctul de vedere genetic și fenotipic.

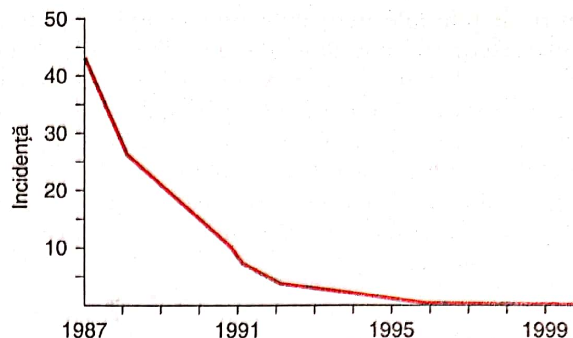


FIGURA 50-1
Incidența estimată (rată la 100.000 de persoane) a bolii invazive cauzate de *Haemophilus influenzae* de tipul b la copiii <5 ani de viață: 1987-2000. Din 2000 au fost raportate <40 de cazuri. (*Date de la Centers for Disease Control and Prevention.*)

RĂSPUNSUL IMUN

Anticorpii împotriva capsulei sunt importanți în protecția împotriva infecției cu tulpini Hib. Nivelul de anticorpi serici (proveniți de la mamă) împotriva polizaharidei capsulare, un polimer de poliribitol-fosfat (PRP), scade de la naștere până la vârsta de șase luni, iar în absența vaccinării, rămâne redus până la 2-3 ani de viață. Vârsta pacienților în momentul înregistrării nivelului minim de anticorpi se corelează cu vârful de incidență a bolii de tip b. Anticorpii anti-PRP apar ulterior, parțial ca rezultat al expunerii la Hib sau la alte antigene cu reactivitate încrucișată. Boala sistemică cu Hib este neobișnuită după vârsta de șase ani, prin prezența anticorpilor protectori. Au fost dezvoltate vaccinuri în care PRP este conjugat cu o proteină-cărăuș și în prezent acestea sunt utilizate pe scară largă. Aceste vaccinuri produc un răspuns imun împotriva PRP la sugari și previn în mod eficient infecțiile invazive la aceștia și la copii.

Întrucât tulpinile netipabile sunt complet lipsite de capsulă, răspunsul imun al gazdei este direcționat împotriva antigenelor necapsulare. Aceste antigene au generat un interes sporit ca ținte imune și potențiale componente pentru vaccin. Răspunsul imun la tulpinile netipabile pare să fie specific pentru fiecare tulpină, ceea ce explică parțial tendința acestora de a produce otită medie recurentă și exacerbări recurente de bronșită cronică la gazde imunocompetente.

MANIFESTĂRI CLINICE

Hib

Cea mai gravă manifestare în infecțiile cu Hib este *meningita* (cap. 31), care afectează în principal copiii cu vârsta <2 ani. Manifestările clinice ale meningitei cauzate de Hib sunt similare cu cele ale meningitei produse de alte bacterii. Febra și alterarea funcțiilor nervoase centrale sunt cele mai frecvente semne la prezentare. Rigiditatea nucală poate să fie sau să nu fie evidentă. Efuziunea subdurală, cea mai frecventă complicație, se suspicionează în cazul în care, în pofida terapiei adecvate cu antibiotice pentru 2-3 zile, sugarul prezintă în continuare convulsii, hemipareză sau obnubilare. Rata globală de mortalitate în urma meningitei cauzate de Hib este de aproximativ 5%, iar rata de morbiditate este crescută. Dintre supraviețuitori, 6% prezintă pierdere senzorineurală a auzului permanentă și aproximativ o pătrime prezintă diverse handicapuri semnificative. Dacă se cercetează cu atenție prezența sechelelor neurologice, se poate depista un handicap, precum hipoacuzie senzorineurală sau întârzierea dezvoltării limbajului, la jumătate dintre supraviețuitori.

Epiglotita (cap. 17) este o infecție cauzată de Hib care pune viața în pericol. Aceasta constă în celulita epiglotei și a țesuturilor supraglotice și poate să conducă la obstrucție acută de căi aeriene superioare. Această infecție prezintă caracteristici epidemiologice unice, precum apariția la copii mai mari (2-7 ani) decât alte infecții cu Hib și absența acesteia în rândul indienilor Navajo și al eschimoșilor din Alaska. Durerea în gât și febra progresează rapid spre disfagie, hipersialorie și obstrucția căilor aeriene. Epiglotita poate să apară și la adulți.

Celulita (cap. 22) cauzată de Hib apare la copii mici. Cea mai frecventă localizare este la nivelul capului și al gâtului, zona afectată dobândind adesea o culoare caracteristică, albăstrui-roșiatică. Majoritatea pacienților prezintă bacteriemie, iar 10% din aceștia prezintă infecție și în alt sit.

Hib produce *pneumonie* la sugari. Infecția este imposibil de diferențiat clinic de alte etiologii bacteriene ale pneumoniei (de exemplu, pneumonia pneumococică), cu excepția faptului că Hib afectează mai frecvent pleura.

Alte afecțiuni invazive mai puțin comune pot fi manifestări clinice importante ale infecției cauzate de Hib la copii. Acestea includ osteomielita, artrita septică, pericardita, celulita orbitei, endoftalmita, infecțiile de tract urinar, abcesele și bacteriemia fără localizare identificabilă.

Tulpini netipabile de H. influenzae

Tulpinile netipabile de *H. influenzae* produc cele mai frecvente exacerbări bacteriene ale BPOC. Acestea se manifestă clinic ca exacerbare a tusei, producere crescută de spută și dispnee. Febra este redusă și nu apar infiltrate evidente pe radiografia toracică. Tulpinile netipabile pot produce și pneumonie bacteriană comunitară la adulți, mai ales în cazul pacienților cu BPOC sau SIDA. Caracteristicile clinice ale pneumoniei cu *H. influenzae* sunt similare pneumoniei produse de alte etiologii bacteriene (inclusiv cu ale pneumoniei pneumococice).

Tulpinile netipabile de *H. influenzae* reprezintă una dintre cele trei cele mai frecvente cauze de otită medie la copii (celelalte fiind *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*) (cap. 17). Sugarii sunt febrili și iritabili, în timp ce copiii mai mari acuză durere auriculară. Simptomele de infecție virală a tractului respirator superior preced deseori otita medie. Diagnosticul se realizează prin otoscopie pneumatică. Diagnosticul etiologic nu se efectuează de rutină, însă se poate realiza prin timpanocenteză și prelevarea de probe din fluidul de la nivelul urechii medii. Caracteristicile clinice asociate otitei medii cauzate de *H. influenzae* includ un istoric de episoade recurente, eșec al tratamentului, conjunctivită concomitentă, otită medie bilaterală și terapia antimicrobiană recentă. Creșterea utilizării vaccinurilor pneumococice polizaharidice conjugate la copii conduce la o creștere relativă a proporției cazurilor de otită medie produsă de *H. influenzae*.

Tulpinile netipabile de *H. influenzae* produc, de asemenea, sepsis puerperal și reprezintă o cauză importantă de bacteriemie neonatală. Aceste tulpini netipabile, strâns înrudite cu *H. haemolyticus*, aparțin în general biotipului IV și produc boală invazivă după colonizarea tractului genital feminin.

Tulpinile netipabile de *H. influenzae* produc sinuzită (cap. 17) la copii și adulți. În plus, această bacterie este o etiologie mai rară a unor tipuri diverse de infecții invazive. Aceste infecții includ empiemul, epiglotita adultului, pericardita, celulita, artrita septică, osteomielita, endocardita, colecistita, infecțiile intraabdominale la adulți, infecțiile de tract urinar, mastoidita, infecția grefelor aortice și bacteriemii fără un focar detectabil. În țările în care se administrează pe scară largă vaccin împotriva Hib, majoritatea infecțiilor invazive cu *H. influenzae* sunt cauzate de tulpini netipabile. Mulți pacienți cu bacteriemie cauzată de *H. influenzae* prezintă afecțiuni preexistente, precum infecție cu HIV, boală cardiopulmonară, alcoolism sau cancer.

DIAGNOSTIC

Cea mai sigură metodă de diagnosticare a unei infecții cu Hib este evidențierea microorganismului în cultură. Prezența cocobacililor gram-negativi la nivelul unui frotiu în colorație Gram dintr-o probă de LCR reprezintă o dovadă solidă de meningită cauzată de Hib. Depistarea microorganismului în cultura de LCR confirmă diagnosticul. Culturi din alte lichide sterile în mod normal, precum sângele, lichidul articular, pericardic și efuziunile subdurale, sunt metode de confirmare în alte infecții.

Detectarea PRP este o metodă de diagnosticare auxiliară, importantă în diagnosticul rapid al meningitei cauzate de Hib. Imunoelectroforeza, latex aglutinarea, coaglutinarea și testele de imunoabsorbție cu anticorpi marcați enzimatic detectează eficient PRP. Aceste teste sunt de ajutor mai ales atunci când pacienții au fost deja tratați cu antibiotice, prezentând deci o probabilitate crescută de culturi negative.

Întrucât tulpinile netipabile de *H. influenzae* reprezintă în primul rând patogeni ai mucoaselor, acestea sunt componente frecvente ale florei mixte. Din acest motiv diagnosticul etiologic poate fi dificil. Infecția cu tulpini netipabile de *H. influenzae* este sugerată de predominanța abundentă a cocobacililor gram-negativi în interiorul leucocitelor polimorfonucleare pe frotiul Gram realizat din sputa pacienților suspicionați de pneumonie. Chiar dacă bacteriemia este detectabilă la o proporție mică de pacienți cu pneumonie produsă de tulpini netipabile de *H. influenzae*, majoritatea pacienților cu această afecțiune au hemoculturi negative.

Diagnosticul otitei medii se bazează pe detecția de fluid la nivelul urechii medii prin otoscopie pneumatică. Diagnosticul etiologic necesită timpanocenteză, însă aceasta nu este o intervenție de rutină. Diagnosticul sinuzitei necesită, de asemenea, proceduri invazive. Astfel, tratamentul este frecvent empiric, odată ce diagnosticul este suspectat în urma manifestărilor clinice și a radiografiilor sinusale.

TRATAMENT ***Haemophilus influenzae***

Terapia inițială pentru meningită cauzată de Hib constă în administrarea de cefalosporine, precum ceftriaxona și cefotaximul. În cazul copiilor, doza de ceftriaxonă este de 75-100 mg/kg/zi, administrată în două doze la 12 ore. Doza pediatrică de cefotaxim este de 200 mg/kg/zi, administrată în patru doze la șase ore. Dozele la adulți sunt de 2 g la 12 ore pentru ceftriaxonă și 2 g la 4-6 ore pentru cefotaxim. Un regim antibiotic alternativ constă în administrarea, pentru terapia inițială, a ampicilinei (200-300 mg/kg/zi în patru doze) și a cloramfenicolului (75-100 mg/kg/zi în patru doze). Durata recomandată a tratamentului este de 1-2 săptămâni.

Administrarea de glucocorticoizi pacienților cu meningită cauzată de Hib reduce incidența sechelelor neurologice. Mecanismul pe care se bazează presupune reducerea inflamației induse de mediatori proinflamatori eliberați din peretele celulelor bacteriene, când celulele sunt distruse de agenții antimicrobieni. Dexametazona (administrată intravenos, 0,6 mg/kg/zi în patru doze, două zile) este recomandată pentru tratamentul meningitei Hib la copiii >2 luni.

Alte infecții invazive se tratează cu aceleași antibiotice. În cazul epiglotitei, doza de ceftriaxonă este de 50 mg/kg/zi, iar cea de cefotaxim, de 150 mg/kg/zi, administrate în trei doze la opt ore. Epiglotita este o urgență medicală, menținerea patenței căilor aeriene fiind critică. Durata recomandată a terapiei depinde de răspunsul clinic, însă un regim de 1-2 săptămâni este în general suficient.

Multe dintre infecțiile produse de tulpinile netipabile de *H. influenzae*, precum otita medie, sinuzita sau exacerbările de BPOC, pot fi tratate cu antibiotice orale. Aproximativ 20-35% din tulpinile netipabile produc β-lactamaze (proporția exactă depinzând de localizarea geografică), acestea fiind rezistente la ampicilină. Mai mulți agenți prezintă activitate excelentă împotriva tulpinilor netipabile de *H. influenzae*, precum amoxicilina cu acid clavulanic, diverse cefalosporine de spectru extins și macrolidele azitromicină și claritromicină. Fluorochinolonele sunt foarte active împotriva *H. influenzae* și sunt utile la adulții cu exacerbări BPOC. Totuși, fluorochinolonele nu sunt recomandate în prezent pentru tratamentul copiilor sau al femeilor gravide, din cauza posibilelor efecte nefaste asupra cartilajelor articulare.



Pe lângă producerea de β-lactamaze, s-au putut detecta în izolatele de *H. influenzae* alterări ale proteinelor de legare ale penicilinei – al doilea mecanism al rezistenței la ampicilină. Deși rare în SUA, aceste tulpini β-lactamazo-negative rezistente la ampicilină au creștere prevalentă în Europa și Japonia. Astfel, este importantă monitorizarea continuă a susceptibilității în creștere la antibiotice a tulpinilor de *H. influenzae*.

PROFILAXIE

Vaccinarea



(Vezi și cap. 4) Două vaccinuri conjugate care previn infecțiile invazive cu Hib la sugari și copii sunt licențiate în SUA. Pe lângă producerea de anticorpi protectori, aceste vaccinuri previn boala prin scăderea ratelor de colonizare faringiană cu Hib. Utilizarea pe scară largă a vaccinurilor conjugate a condus la reducerea dramatică a incidenței cazurilor de boală produse de Hib în țările dezvoltate. Chiar dacă producerea vaccinurilor Hib este scumpă, vaccinarea este eficientă din punctul de vedere al costurilor. Global Alliance for Vaccines and Immunizations a admis utilizarea insuficientă a vaccinului conjugat Hib. Totalul îmbolnăvirilor a fost redus în țările în curs de dezvoltare care au inclus acest vaccin în schemele de vaccinare naționale (de exemplu, Gambia, Chile). Un obstacol important în calea vaccinării pe scară largă este absența datelor referitoare la epidemiologia și incidența îmbolnăvirilor produse de Hib în țările în curs de dezvoltare.

Toți copiii ar trebui imunizați cu vaccinul conjugat Hib, primind o primă doză în jurul vârstei de două luni și restul dozelor din schema primară la 2-6 luni de viață, cu o doză de rapel la 12-15 luni. Recomandările specifice sunt diferite în funcție de fiecare vaccin conjugat. Recomandări suplimentare sunt oferite de Academia Americană de Pediatrie (cap. 4 și *www.cispimmunize.org*).

În prezent nu există vaccinuri care să prevină cazurile de boală produse de serotipurile netipabile de *H. influenzae*. Totuși, un vaccin care conține proteina de suprafață a *H. nfluenzae* conjugată cu polizaharida pneumococică a demonstrat o eficiență parțială în prevenirea dezvoltării otitei medii cu *H. influenzae*. Se anticipează un progres adițional în dezvoltarea vaccinurilor împotriva tulpinilor netipabile de *H. influenzae*.

Chimioprofilaxia

Riscul bolii secundare este mai mare la coabitanţii pacienţilor cu boală Hib. Astfel, toţi copiii şi adulţii (cu excepţia femeilor gravide) care locuiesc în aceeaşi casă cu cel puţin un individ incomplet imunizat cu vârstă peste patru ani trebuie să primească profilactic rifampicină oral orală. Atunci când apar două sau mai multe cazuri de boală invazivă cu Hib în 60 de zile într-o instituţie de îngrijire pentru copii în care se găsesc copii incomplet vaccinaţi, se recomandă administrarea rifampicinei tuturor copiilor şi personalului, precum şi coabitanţilor acestora. Nu se recomandă chimioprofilaxia în cadrul unităţilor în care s-a înregistrat un singur caz index. Cititorul este invitat să consulte recomandările suplimentare făcute de Academia Americană de Pediatrie.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Haemophilus ducreyi este agentul etiologic al şancroidului (cap. 30), o boală cu transmitere sexuală caracterizată prin ulceraţii genitale şi adenită inghinală. *H. ducreyi* reprezintă o problemă serioasă de sănătate în ţările în curs de dezvoltare. Pe lângă a fi o cauză de morbiditate în sine, şancroidul se asociază cu infecţia cu HIV prin rolul pe care îl joacă ulceraţiile genitale în transmiterea HIV. Şancroidul creşte atât eficienţa transmiterii, cât şi gradul de susceptibilitate la infecţia cu HIV.

MICROBIOLOGIE

H. ducreyi este un cocobacil gram-negativ foarte pretenţios, a cărui creştere necesită prezenţa factorului X (hemina). Deşi a fost clasificat în genul *Haemophilus* datorită acestei necesităţi, studiile bazate pe omologia ADN-ului şi cele chemotaxonomice au demonstrat că există diferenţe semnificative între *H. ducreyi* şi alte specii *Haemophilus*. Este posibilă reclasificarea taxonomică a acestui microorganism în viitor, însă sunt necesare mai multe studii în această privinţă. Ulcerele conţin predominant celule T. Faptul că pacienţii cu şancroid pot prezenta infecţii repetate sugerează faptul că infecţia iniţială nu conferă imunitate protectoare.

EPIDEMIOLOGIE ŞI PREVALENŢĂ

Şancroidul este o cauză frecventă de ulcere genitale în ţările în curs de dezvoltare. În SUA s-au înregistrat mai multe epidemii extinse începând cu anul 1981. În cadrul acestora au existat câteva scenarii epidemiologice: (1) transmiterea a avut loc în principal în cadrul cuplurilor heterosexuale, (2) bărbaţii au fost mai frecvent afectaţi decât femeile, cu rate de la 3:1 la 25:1, (3) prostituţia a jucat un rol important în transmiterea infecţiei şi (4) şancroidul a fost puternic asociat cu consumul de droguri interzise. Numărul de cazuri raportat anual în SUA a rămas stabil încă din 2000.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecţia apare consecutiv unei breşe la nivelul barierei epiteliale în timpul contactului sexual cu un individ infectat. După o perioadă de incubaţie de 4-7 zile apare leziunea iniţială, o papulă înconjurată de eritem. În 2-3 zile papula se transformă în pustulă, care se rupe spontan şi formează un ulcer bine delimitat, care nu este rigid în mod normal (fig. 50-2). Ulcerele sunt dureroase şi sângerează uşor; pielea înconjurătoare prezintă semne discrete de inflamaţie sau chiar niciunul. Aproximativ jumătate dintre pacienţi vor prezenta adenopatii inghinale dureroase, care frecvent devin fluctuante şi se rup spontan. Pacienţii se adresează serviciilor medicale după 1-3 săptămâni de simptome dureroase.

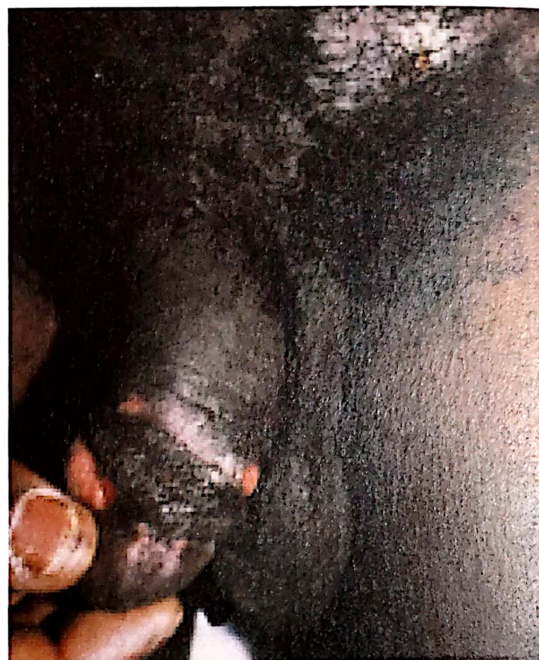


FIGURA 50-2
Şancroid cu ulcere peniene caracteristice şi asociate cu adenită inghinală stângă (bubon).

Prezentarea şancroidului nu include în mod normal toate semnele clinice tipice, fiind uneori atipică. Mai multe ulcere se pot uni, formând ulcere gigantice. Ulcerele pot să apară şi apoi să dispară, adenita inghinală (fig. 50-2) şi supuraţia apărând la 1-3 săptămâni sau mai târziu. Acest tablou clinic poate fi confundat cu cel al limfogranulomatozei veneriene (cap. 81). Ulcerele multiple de mici dimensiuni pot să se asemene cu foliculita. Alte diagnostice diferenţiale sunt diferitele infecţii care provoacă ulceraţii genitale, precum sifilisul primar, sifilisul secundar (*Condyloma latum*), herpesul genital şi donovanoza. Rareori şancroidul se poate suprainfecta cu alte bacterii, rezultând un proces inflamator intens.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic de şancroid este frecvent inexact, fiind necesară confirmarea acestei suspiciuni prin teste de laborator. Diagnosticul cert se bazează pe culturi de *H. ducreyi* dintr-un prelevat de la nivelul ţesutului lezat. Uneori pot fi necesare şi aspiraţia şi cultura de la nivelul nodulilor limfatici supurativi. Întrucât aceste bacterii au necesităţi de creştere complexe, este necesară utilizarea mediilor

selective și îmbogățite. A fost dezvoltat un test bazat pe reacția de polimerizare în lanț care poate realiza simultan amplificarea țintelor de ADN din *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* și herpes simplex de tipul 1 și 2. Atunci când acest test va deveni disponibil comercial, va reprezenta o unealtă diagnostică puternică pentru diagnosticul etiologic al ulcerelor genitale.

TRATAMENT ***Haemophilus ducreyi***

Regimurile de tratament recomandate de CDC includ (1) o doză unică orală de 1 g de azitromicină; (2) ceftriaxonă (250 mg intramuscular în doză unică), (3) ciprofloxacină (500 mg oral x 2/zi, 3 zile) și (4) eritromicină (500 mg oral x 3/zi, 7 zile). Tulpinile izolate de la pacienții care nu răspund prompt la tratament trebuie testate pentru rezistență la antibiotice. La pacienții infectați cu HIV, vindecarea poate fi mai lentă, fiind necesare cure terapeutice prelungite. Eșecul tratamentului la pacienții seropozitivi poate să sugereze coinfecția, mai ales cea cu virus herpes simplex. Este necesară identificarea contacților pacienților cu șancroid și tratarea acestora, indiferent de prezența sau absența simptomelor, în cazul în care contactul sexual s-a realizat în mai puțin de 10 zile de la momentul debutului simptomelor pacientului index.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGIE

M. catarrhalis este un diplococ gram-negativ neîncapsulat, care populează tractul respirator uman. Bacteria a fost inițial denumită *Micrococcus catarrhalis*, însă numele acesteia a fost schimbat în *Neisseria catarrhalis* în 1970, datorită similitudinilor fenotipice cu speciile comensuale de *Neisseria*. În prezent, pe baza unor studii mai riguroase de omologie genetică, denumirea general acceptată pentru această specie este *Moraxella catarrhalis*.

EPIDEMIOLOGIE

Colonizarea nazofaringiană cu *M. catarrhalis* este frecventă în copilărie, ratele de colonizare variind între 33 și 100%, în funcție de localizarea geografică. Printre factorii care induc această variație geografică sunt condițiile de viață, frecventarea creșelor, igiena, fumatul în locuințe și factorii de genetică populațională. Prevalența colonizării scade treptat cu înaintarea în vârstă.

Administrarea pe scară largă a vaccinului conjugat pneumococic în unele țări a condus la modificarea tiparelor de bacterii colonizante la nivel nazofaringian. Astfel, s-a înregistrat o creștere relativă a colonizării de către serotipurile pneumococice nevaccinabile, tulpinile netipabile de *H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Aceste modificări ale florei colonizante au probabil consecințe asupra distribuției patogenilor producători atât de otită medie, cât și de sinuzită la copii.

PATOGENEZĂ

M. catarrhalis produce infecția mucoasei tractului respirator. Tulpinile prezintă o variabilitate genetică substanțială, precum și diferențe în ceea ce privește proprietățile virulente. Această specie este compusă din descendențe genetice distincte; linia rezistentă la complement este mai virulentă ca linia de *M. catarrhalis* sensibilă la complement.

Expresia mai multor adezine care prezintă specificitate diferită pentru diverși receptori de pe suprafețele celulelor gazdei reflectă importanța aderării *M. catarrhalis* la suprafața epiteliului respirator în patogeneza infecției. *M. catarrhalis* invadează multiple tipuri celulare. Popularea intracelulară a celulelor țesutului limfoid oferă un potențial rezervor de persistență bacteriană la nivelul tractului respirator.

MANIFESTĂRI CLINICE

La copii, *M. catarrhalis* produce în principal infecții ale mucoaselor atunci când bacteria migrează de la nivelul nazofaringelui spre urechea medie sau spre sinusuri (cap. 17). Evenimentul care provoacă atât otita medie, cât și sinuzita este probabil o infecție virală precedentă. În general culturile din fluidele de la nivelul urechii medii obținute prin timpanocenteză sugerează că *M. catarrhalis* produce 15-20% din cazurile de otită medie acută. Otita medie acută produsă de *M. catarrhalis* sau de tulpini netipabile de *H. influenzae* are un răsunet clinic mai blând decât în cazul celei produse de *S. pneumoniae*, cu febră mai mică și o prevalență redusă a apariției unei membrane timpanice eritematoase și protruzionate. Totuși, suprapunerea semnificativă a tablourilor clinice face imposibilă prezicerea etiologiei otitei medii acute la un subiect individual doar pe baza manifestărilor clinice. O mică parte dintre infecțiile virale ale tractului respirator sunt complicate de sinuzită bacteriană. Cultura aspiratelor sinusale obținute prin puncție arată că *M. catarrhalis* produce 20% din cazurile de sinuzită bacteriană acută în rândul populației pediatrice și un procent mai mic în rândul populației adulte.

M. catarrhalis este o cauză frecventă a exacerbărilor BPOC la adulți. Bacteria a fost trecută cu vederea din acest tablou clinic, pentru că a fost considerată o bacterie comensuală și pentru că este ușor de confundat cu speciile comensuale de *Neisseria* din culturile obținute din secreții respiratorii (vezi „Diagnostic" în continuare). Există mai multe dovezi independente care implică *M. catarrhalis* ca agent patogen în BPOC: (1) prezența acesteia la nivelul căilor respiratorii inferioare în timpul exacerbărilor, (2) asocierea exacerbărilor cu dobândirea unor tulpini noi, (3) creșterea markerilor inflamatori asociată prezenței *M. catarrhalis* și (4) apariția unui răspuns imun specific consecutiv infecției. Un studiu prospectiv pe 10 ani a demonstrat că *M. catarrhalis* este al doilea cel mai frecvent agent bacterian al exacerbărilor BPOC (după *H. influenzae*); distribuția achiziției de tulpini noi este ilustrată în **fig. 50-3**. Aici nu sunt incluse cazurile la care culturile au fost negative sau cazurile în care patogenul fusese izolat anterior. Prin aplicarea unor criterii clinice riguroase pentru definirea etiologiei exacerbărilor (atât în caz de culturi pozitive, cât și de culturi negative), aproximativ 10% din toate exacerbările din același studiu au fost produse de *M. catarrhalis*.

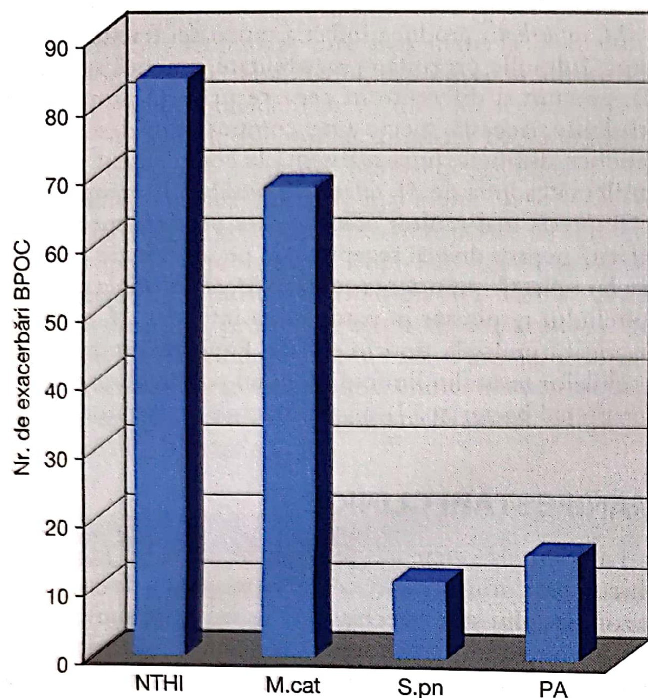


FIGURA 50-3
Rezultatele cumulative ale unui studiu prospectiv (1994-2004) care a evaluat etiologiile responsabile de exacerbări BPOC. Numărul exacerbărilor prezentate indică dobândirea unor tulpini noi odată cu apariția simptomelor clinice de exacerbare. NTHI, *H. influenzae* netipabil; M.cat, *M. catarrhalis;* S.pn, *Streptococcus pneumoniae*; PA, *Pseudomonas aeruginosa*. (*Adaptat după TF Murphy, GI Parameswaran: Clin Infect Dis 49:124, 2009, cu permisiune. © 2009 Infectious Diseases Society of America*).

Semnele clinice ale exacerbărilor produse de *M. catarrhalis* sunt similare cu cele care apar în exacerbările produse de *H. influenzae* sau *S. pneumoniae*. Simptomele cardinale sunt tusea cu producție crescută de spută, sputa purulentă și dispneea mai accentuată prin comparație cu simptomele prezente în mod curent.

Pneumonia cauzată de *M. catarrhalis* apare la vârstnici și mai ales în contextul prezenței unei boli cardiopulmonare preexistente, dar nu este o etiologie frecventă. Infecții invazive, precum bacteriemia, endocardita, meningita neonatală și artrita septică, sunt de asemenea rare.

DIAGNOSTIC

Timpanocenteza este necesară pentru diagnosticul etiologic al otitei medii, însă nu este o procedură efectuată de rutină. Prin urmare, tratamentul otitei medii este de cele mai multe ori empiric. Similar, diagnosticul etiologic al sinuzitei necesită proceduri invazive, care de cele mai multe ori nu sunt accesibile clinicianului. Izolarea *M. catarrhalis* dintr-o probă de spută a unui pacient adult cu simptome clinice de exacerbare BPOC sugerează, însă nu stabilește cu certitudine *M. catarrhalis* drept agent etiologic.

Pe culturi, coloniile de *M. catarrhalis* se aseamănă neisseriilor comensuale care alcătuiesc flora căilor respiratorii superioare. Așa cum s-a menționat anterior, dificultatea diferențierii coloniilor de *M. catarrhalis* de coloniile de *Neisseria* din culturi realizate din secreții respiratorii explică în parte de ce *M. catarrhalis* a fost pentru multă vreme omis ca agent patogen. Spre deosebire de speciile saprofite de *Neisseria*, coloniile de *M. catarrhalis* pot migra la nivelul suprafeței agarului fără a li se modifica forma (semnul „crosei de hochei"). În plus, după 48 de ore de creștere, coloniile de *M. catarrhalis* devin rozalii și sunt în mod normal mai mari ca neisseriile. Există mai multe kituri de teste biochimice care pot diferenția *M. catarrhalis* de speciile comensuale de neisserii.

TRATAMENT *Moraxella catarrhalis*

M. catarrhalis a dezvoltat rapid β-lactamaze în cursul anilor 1970-1980; modelele de susceptibilitate la antibiotice au rămas relativ neschimbat de atunci, >90% dintre tulpinile din prezent fiind producătoare de β-lactamaze și, prin urmare, rezistente la amoxicilină. Otita medie la copii și exacerbările BPOC la adulți sunt în mod normal tratate empiric, cu antibiotice active împotriva *S. pneumoniae, H. influenzae* și *M. catarrhalis*. Majoritatea tulpinilor de *M. catarrhalis* sunt susceptibile la amoxicilină/acid clavulanic, la cefalosporinele cu spectru extins, la macrolidele mai noi (azitromicina, claritromicina), la trimetoprim-sulfametoxazol și la fluorochinolone.

CAPITOLUL 51

INFECȚIILE PRODUSE DE BACTERIILE DIN GRUPUL HACEK ȘI ALTE BACTERII GRAM-NEGATIVE

Tamar F. Barlam ■ Dennis L. Kasper

GRUPUL HACEK

Bacteriile HACEK reprezintă un grup de bacterii gram-negative cu creștere lentă și pretențioase, creșterea acestora necesitând dioxid de carbon în atmosferă. Din acest grup fac parte specii de ***Haemophilus***, ***Aggregatibacter*** (cunoscut anterior drept ***Actinobacillus***) *actinomycetemcomitans*, ***Cardiobacterium hominis***, ***Eikenella corrodens*** și ***Kingella kingae***. Bacteriile HACEK trăiesc în mod normal în cavitatea bucală și se asociază cu infecții locale ale acesteia. Pot produce și infecții sistemice severe – cel mai frecvent endocardita bacteriană, care poate să apară fie pe valve native, fie pe proteze valvulare (cap. 20).

ENDOCARDITA HACEK

Într-o serie mare de cazuri de endocardită, până la 3% din cazurile de endocardită infecțioasă au fost cauzate de microorganismele HACEK, cel mai frecvent de către *A. actinomycetemcomitans, Haemophilus* și *C. hominis.* De obicei, infecțiile invazive apar la pacienții cu istoric de cardiopatie valvulară, frecvent în contextul unor intervenții dentare, a unei infecții nazofaringiene, a curățării limbii sau a piercing-ului acesteia. Valvele aortică și mitrală sunt cele mai frecvent afectate. Evoluția clinică a endocarditei HACEK este mai ales subacută; în ciuda acestui fapt, embolizarea este frecventă. Prevalența evenimentelor majore de embolizare în contextul endocarditei HACEK variază între 28 și 71% în diferite studii. Vegetațiile valvulare sunt decelabile ecocardiografic în până la 85% din cazuri. Acestea sunt frecvent de dimensiuni mari, deși mărimea vegetațiilor nu se corelează direct cu riscul de embolizare. Hemoculturile preluate de la pacienții la care se suspicionează endocardită cu bacterii HACEK pot să necesite și 30 de zile pentru pozitivare, iar laboratorul trebuie anunțat în legătură cu această suspiciune etiologică. Totuși, majoritatea culturilor care dovedesc prezența HACEK devin pozitive în prima săptămână, mai ales atunci când se utilizează sistemele de cultură moderne precum BACTEC. În plus, tehnicile bazate pe reacția de polimerizare în lanț (*PCR*, pe probe bioptice din vegetațiile valvulare) grăbesc detectarea infecției HACEK. Din cauza creșterii lente a bacteriilor, testarea antimicrobiană poate fi dificilă, iar producerea de β-lactamaze poate să nu fie detectată. Metodologia de e-test poate crește acuratețea testării sensibilității la antibiotice.

Speciile Haemophilus

Speciile *Haemophilus* sunt definite prin prisma necesităților speciale de creștere *in vitro*, precum factorul X (hemina) și V (nicotinamid adenin dinucleotida). *H. aphrophilus* necesită doar factorul X pentru creștere, în timp ce speciile denumite *para-* necesită doar factorul V. *H. aphrophilus* și *H. parainfluenzae* sunt speciile de *Haemophilus* cel mai frecvent izolate în cazul endocarditei HACEK; *H. paraphrophilus* apare mai rar. Dintre pacienții cu endocardită HACEK cauzată de specii *Haemophilus*, 60% prezintă manifestări clinice cu două luni luni înainte de prezentare și 19-50% dezvoltă insuficiență cardiacă congestivă. În studiile mai vechi s-au înregistrat rate de mortalitate de 30-50%, însă studiile mai noi relatează mortalitate < 5%. *H. aphrophilus* produce infecții invazive ale oaselor și ale articulațiilor, în timp ce *H. parainfluenzae* poate produce și alte infecții, precum meningita, abcesele cerebrale, dentare sau hepatice, pneumonia sau septicemia.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

A. actinomycetemcomitans poate fi izolată din infecțiile țesuturilor moi și din abcese, împreună cu *Actinomyces israelii.* Este tipică asocierea dintre boala severă periodontală sau istoricul de intervenții dentare recente și preexistența leziunilor valvulare la pacienții diagnosticați cu endocardită cu *A. actinomycetemcomitans.* Boala se manifestă insidios, pacienții putând fi bolnavi cu mai multe luni înainte de diagnostic. Printre complicațiile frecvente se numără fenomenele embolice, insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența renală. *A. actinomycetemcomitans* poate fi izolată în caz de abcese cerebrale, meningită, endoftalmită, parotidită, osteomielită, infecții de tract urinar, pneumonie și empiem, precum și în alte infecții.

Cardiobacterium hominis

C. hominis produce endocardită în principal la pacienţii cu afectare valvulară preexistentă sau la pacienţii cu proteze valvulare. Această bacterie afectează cel mai frecvent valva aortică. Mulţi pacienţi au semne şi simptome ale infecţiei cu mult timp înainte de prezentarea la medic, precum semne de embolizare arterială, vasculită, accidente cerebrale vasculare, glomerulonefrită cu complexe imune sau artrită. Embolizarea, anevrismele micotice şi insuficienţa cardiacă congestivă sunt complicaţii frecvente. O a doua specie, *C. valvarum*, a fost descrisă recent ca etiologie endocarditică.

Eikenella corrodens

E. corrodens este cel mai frecvent izolată în cadrul infecţiilor polimicrobiene, împreună cu alte specii bacteriene. Sursele clinice de *E. corrodens* includ plăgile muşcate, apărute în cazul bătăilor dintre doi indivizi, endocardita, infecţiile ţesuturilor moi, osteomielita, infecţiile de cap şi gât, infecţiile respiratorii, corioamniotita, infecţiile ginecologice asociate dispozitivelor intrauterine, meningita şi abcesele cerebrale, precum şi abcesele viscerale.

Kingella kingae

Izolarea *K. kingae* a crescut mult datorită îmbunătăţirii metodologiei microbiologice. Inocularea specimenelor clinice (de exemplu, lichid sinovial) pe tuburi de culturi aerobe cu sânge cresc probabilitatea izolării acestei bacterii. Studiile PCR ale lichidului sinovial pot identifica *K. kingae* în caz de culturi negative. Infecţiile invazive bacteriemice cu *K. kingae* se asociază cu infecţii de tract respirator superior şi stomatită în 80% din cazuri. Ratele de colonizare orofaringiană cu *K. kingae* sunt cele mai mari în primii trei ani de viaţă şi coincid cu o incidenţă crescută a infecţiilor scheletice cu această bacterie. Bacteriemia cu *K. kingae* poate prezenta un rash peteşial similar cu cel care apare în septicemia cu *Neisseria meningitidis*.

Spre deosebire de alte infecţii cu *K. kingae*, endocardita infecţioasă apare la copii mai mari şi la adulţi. Majoritatea pacienţilor prezintă afectare valvulară cardiacă anterioară. Complicaţiile, precum embolizarea arterială, accidentele vasculare cerebrale, insuficienţa tricuspidiană, insuficienţa cardiacă congestivă şi chiar stopul cardiac, sunt frecvente.

TRATAMENT **Endocardita produsă de bacteriile grupului HACEK**

Vezi **tabelul 51-1**. Endocardita pe valve native ar trebui tratată patru săptămâni cu antibiotice, în timp ce endocardita pe proteze valvulare necesită şase săptămâni de antibioterapie. Spre deosebire de endocardita pe proteze valvulare produsă de alte bacterii gram-negative, endocardita HACEK poate fi frecvent vindecată doar prin tratament antibiotic – deci fără intervenţie chirurgicală.

ALTE BACTERII GRAM-NEGATIVE

Achromobacter xylosoxidans

Achromobacter (cunoscut anterior drept *Alcaligenes*) *xylosoxidans* face probabil parte din flora intestinală endogenă şi a fost izolată din diverse surse acvatice, precum apa de fântână, lichidele destinate administrării IV sau umidificatoarele de

TABELUL 51-1

TRATAMENTUL ENDOCARDITEI PRODUSE DE BACTERIILE GRUPULUI HACEK[a]

BACTERIE	TERAPIE INIŢIALĂ	ALTE ANTIBIOTICE	COMENTARII
Specia *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore) **sau** fluorochinolone[b]	Se pot administra ampicilină ± o aminoglicozidă dacă bacteria nu produce β-lactamaze[c]
Cardiobacterium hominis	Ceftriaxonă (2 g/zi)	Ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Se recomandă penicilină (16-18 mU la 4 ore) sau ampicilină (2 g la 4 ore) în caz de bacterie sensibilă
Eikenella corrodens	Ampicilină (2 g la 4 ore)	Ceftriaxonă (2 g/zi) **sau** fluorochinolone[b]	Bacteria este de obicei rezistentă la clindamicină, metronidazol şi aminoglicozide
Kingella kingae	Ceftriaxonă (2 g/zi) **sau** ampicilină/sulbactam (3 g de ampicilină la 6 ore)	Fluorochinolone[b]	Prevalenţa tulpinilor care secretă β-lactamaze este în creştere. Eficienţa în cazul infecţiilor invazive a fost demonstrată doar cu regimul antibiotic de primă linie

[a] Terapia trebuie ghidată de rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice. Vezi textul pentru duratele de tratament recomandate.
[b] Fluorochinolonele nu sunt recomandate pentru tratament la copiii cu vârsta sub 18 ani.
[c] Ghidurile europene pentru endocardită recomandă adăugarea gentamicinei (3 mg/kg/zi în trei doze, 2-4 săptămâni).

aer. Pacienții imunocompromiși, precum pacienții cu cancer, neutropenie postchimioterapeutică, ciroză, insuficiență renală cronică sau fibroză chistică, prezintă un risc crescut de contractare a infecției. Epidemiile nosocomiale și pseudoepidemiile cu *A. xylosoxidans* au fost atribuite fluidelor contaminate, iar boala manifestă clinic a fost asociată cu prezența bacteriilor în diferite locații, precum sângele (frecvent în caz de prezență a dispozitivelor intravasculare). Bacteriemia cu *A. xylosoxidans* comunitar apare în mod obișnuit în context de pneumonie. Leziunile cutanate metastatice sunt prezente la unul din cinci cazuri. Rata de mortalitate raportată este 67%, aceasta apropiindu-se de ratele asociate pneumoniei cu bacteriemie cu alte bacterii gram-negative.

TRATAMENT **Infecțiile cu *Achromobacter xylosoxidans***

Tratamentul se bazează pe testarea sensibilității *in vitro* la antibiotice. Cel mai frecvent, imipenemul, piperacilina, tazobactemul și trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX) sunt agenții cei mai eficienți, însă au fost depistate și tulpini multidrog rezistente, care erau sensibile doar la colistină.

Speciile de Aeromonas

Peste 85% din infecțiile cu *Aeromonas* sunt produse de *A. hydrophila*, *A. caviae* și *A. veronii* biovar *sobria*. *Aeromonas* proliferează în apa potabilă, apa dulce și sol. Nu este clar dacă *Aeromonas* poate provoca gastroenterită bacteriană; colonizarea asimptomatică a tractului intestinal cu *Aeromonas* este frecventă. Totuși, au fost descrise cazuri rare de sindrom hemolitic-uremic apărut consecutiv diareei sanguinolente care fusese produsă de *Aeromonas*.

Aeromonas produce sepsis și bacteriemie la sugarii cu multiple probleme medicale și la gazdele imunocompromise, mai ales la cei cu boală neoplazică sau hepatobiliară. Infecția cu *Aeromonas* și sepsisul pot să apară și la pacienții cu traumatisme (precum traumatismele severe cu mionecroză), ca și la pacienții arși, expuși la *Aeromonas* din mediu prin contaminarea plăgilor cu apă dulce sau cu pământ. Ratele de mortalitate raportate variază între 25% în cazul adulților imunocompromiși cu sepsis și > 90% la pacienții cu mionecroză. *Aeromonas* poate produce *ecthyma gangrenosum* (vezicule hemoragice înconjurate de un inel eritematos cu necroză și ulcerație centrală; vezi figura 11-35) care se aseamănă leziunilor întâlnite în cazul infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* produce infecții nosocomiale asociate cateterelor, inciziilor chirurgicale sau utilizării lipitorilor. Alte manifestări includ fasceita necrozantă, meningita, peritonita, pneumonia și infecțiile oculare.

TRATAMENT **Infecțiile cu *Aeromonas***

Speciile de *Aeromonas* sunt în general sensibile la fluorochinolone (de exemplu, ciprofloxacină în doze de 500 mg PO la 12 ore sau 400 mg IV la 12 ore), cefalosporine de generația a treia, carbapenemi și aminoglicozide. Întrucât *Aeromonas* produce diferite β-lactamaze, inclusiv carbapenemaze, testarea sensibilității la antibiotice este necesară pentru ghidarea tratamentului. Profilaxia antibiotică (de exemplu, cu ciprofloxacin) este recomandată în asocierea tratamentelor cu lipitori.

Specia Capnocytophaga

Capnocytophaga este o specie de cocobacili gram-negativi, fusiformi, facultativ anaerobi și cu necesități speciale de creștere, precum un mediu îmbogățit în dioxid de carbon. *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. haemolytica* și *C. sputigena* se asociază cu sepsis la persoanele imunocompromise, mai ales la cei neutropenici cu ulcerații orale. Aceste specii au fost izolate din multe alte focare, frecvent în contextul unor infecții polimicrobiene. Majoritatea infecțiilor cu *Capnocytophaga* sunt contigue cu orofaringele (de exemplu, boala periodontală, infecțiile de tract respirator, abcesele cervicale și endoftalmita).

C. canimorsus și *C. cynodegmi* sunt bacterii ale cavității orale a câinilor (cap. 35). Pacienții infectați cu aceste specii prezintă frecvent un istoric de mușcătură de câine sau de expunere la câini fără mușcături sau zgârieturi produse de aceștia. Asplenia, terapia cu glucocorticoizi și alcoolismul sunt condiții predispozante care se asociază cu sepsis sever cu șoc și coagulare intravasculară diseminată. Pacienții prezintă de obicei un rash peteșial, progresând până la cangrenă. Meningita, endocardita, celulita, osteomielita și artrita septică au fost asociate și ele cu aceste bacterii.

TRATAMENT **Infecțiile cu *Capnocytophaga***

Din cauza creșterii frecvenței tulpinilor producătoare de β-lactamaze, în prezent, recomandările de tratament empiric al acestor infecții constau în administrarea unui derivat penicilinic și a unui inhibitor de β-lactamaze, precum ampicilină/sulbactam (1,5-3 g de ampicilină la șase ore). Dacă tulpina izolată este sensibilă, infecțiile cu *C. canimorsus* trebuie tratate cu penicilină (12-18 milioane de unități la fiecare patru ore). *Capnocytophaga* este sensibilă și la clindamicină (600-900 mg la 6-8 ore). La pacienții splenectomizați care au fost mușcați de câine, se recomandă unul dintre aceste două regimuri antibiotice.

Specia Chryseobacterium

Chryseobacterium (cunoscută anterior ca *Flavobacterium*) *meningosepticum* este o cauză importantă de infecții nosocomiale, precum epidemiile produse de fluide contaminate (de exemplu, dezinfectanți și antibiotice aerosolizate) și infecții sporadice la nivelul unor dispozitive medicale montate în corp, a sondelor nazogastrice sau a altor dispozitive medicale utilizate pentru administrarea de fluide. Infecția nosocomială cu *C. meningosepticum* afectează în mod obișnuit nou-născuții sau pacienții cu imunosupresie subiacentă (de exemplu, la pacienții neoplazici). *C. meningosepticum* poate produce meningită (mai ales la nou-născuți), pneumonie, sepsis, endocardită, bacteriemie și infecții ale țesuturilor moi, de obicei la pacienții imunocompromiși care au dispozitive medicale implantate.

TRATAMENT Infecțiile cu *Chryseobacterium*

Chryseobacteriile sunt frecvent sensibile la fluorochinolone și TMP-SMX. Acestea pot fi sensibile la antibiotice β-lactamice/inhibitori de β-lactamaze precum piperacilină-tazobactam, însă ele pot prezenta β-lactamaze cu spectru extins și metalo-β-lactamaze. Se recomandă efectuarea testelor de sensibilitate.

Pasteurella multocida

P. multocida este un cocobacil gram-negativ care se colorează bipolar și colonizează tractul respirator și gastrointestinal al animalelor domestice; ratele de colonizare orofaringiană sunt de până la 50-70% la pisici și 50-65% la câini. *P. multocida* poate fi transmisă omului prin mușcături sau zgârieturi, prin picături eliminate de la nivelul tractului respirator, fie ele proaspete sau în stare uscată (în praf), sau prin depunerea acestor bacterii la nivelul unor leziuni tegumentare sau la nivelul mucoaselor prin lins. Majoritatea infecțiilor umane afectează pielea și țesuturile moi, aproximativ două treimi fiind produse de pisici. Pacienții aflați la extremele de vârstă sau cu afecțiuni subiacente grave (precum ciroza sau diabetul) au risc crescut de manifestări sistemice, precum meningita, peritonita, osteomielita și artrita septică, endocardita și șocul septic, deși nu este exclusă apariția acestora la pacienții anterior sănătoși. Dacă este inhalat, *P. multocida* poate produce infecții acute ale tractului respirator, mai ales la pacienții cu afectare anterioară sinusală sau pulmonară.

TRATAMENT Infecțiile cu *Pasteurella multocida*

P. multocida este susceptibil la penicilină, ampicilină, ampicilină/sulbactam, cefalosporine de generația a doua și a treia, tetracicline și fluorochinolone. Au fost raportate tulpini producătoare de β-lactamaze.

ALTE MICROORGANISME

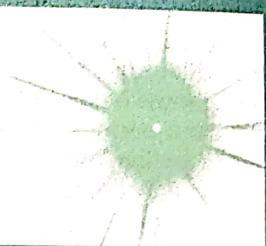
Rhizobium (cunoscut anterior ca *Agrobacterium*) *radiobacter* produce în general infecții asociate dispozitivelor medicale, precum cateterele intravasculare, protezele articulare sau valvulare și peritonita produsă de cateterele de dializă peritoneală. Majoritatea cazurilor de boală apar la indivizii imunocompromiși, mai ales secundar neoplaziilor sau infecției cu HIV. Tulpinile sunt în mod obișnuit sensibile la fluorochinolone, cefalosporine de generația a treia și a patra și la carbapenemi.

Shewanella putrefaciens și *S. algae* sunt bacterii ubicuitare în apa de mare. Țesuturile devitalizate pot să fie colonizate de *Shewanella*, funcționând ca punct de plecare pentru o infecție sistemică ulterioară. Speciile de *Shewanella* produc infecții cutanate și ale țesuturilor moi, ulcere cronice la nivelul membrelor inferioare, infecții auriculare, de tract biliar, pneumonie, fasceită necrozantă, bacteriemie și sepsis. Boala fulminantă se asociază cu prezența cirozei, a malignității sau a altor boli grave. Aceste bacterii sunt sensibile la fluorochinolone, cefalosporine de generația a treia sau a patra și aminoglicozide.

Chromobacterium violaceum este răspunzător de apariția unor infecții amenințătoare de viață, cu sepsis sever și metastazare infecțioasă, cu formarea de abcese la distanță, cel mai frecvent la copiii cu deficiențe ale funcției neutrofilelor (de exemplu, copii cu boală granulomatoasă cronică). *Ochrobactrum anthropi* produce infecții asociate cateterelor venoase centrale la pacienți imunocompromiși, însă au fost descrise și alte forme de infecție invazivă. Alte bacterii implicate în patogeneza umană sunt cele din specia *Weeksella*, diferite grupuri CDC, precum EF4 și VE-2, *Flavimonas* spp., *Sphyngobacterium*, *Protomonas* spp. și *Oligella urethralis*. Este recomandată consultarea materialelor de subspecialitate și a referințelor pentru informații suplimentare despre aceste bacterii.

CAPITOLUL 52

INFECȚIILE CU *LEGIONELLA*



Miguel Sabria ■ Victor L. Yu

Legioneloza se referă la cele două sindroame clinice produse de bacteriile din genul *Legionella*. *Febra Pontiac* este o boală infecțioasă acută, febrilă, autolimitantă, legată serologic de specia *Legionella*, în timp ce *boala legionarilor* reprezintă pneumonia produsă de aceste bacterii. Boala legionarilor a fost pentru prima dată descrisă în 1976, odată cu apariția unei epidemii de pneumonie la un hotel din Philadelphia, în timpul unei convenții a Legiunii Americane.

MICROBIOLOGIE

Familia *Legionellaceae* conține peste 50 de specii și mai mult de 70 de serogrupuri. Specia *L. pneumophila* produce 80-90% din infecțiile umane și cuprinde cel puțin 16 serogrupuri; serogrupurile 1, 4 și 6 sunt implicate cel mai frecvent în patologia umană. Până în prezent, s-au descris alte 18 specii, în afară de *L. pneumophila*, capabile să producă infecții umane, printre cele mai frecvente numărându-se *L. micdadei* (agentul etiologic al pneumoniei Pittsburgh), *L. bozemanii*, *L. dumoffii* și *L. longbeachae*. Membrii familiei Legionellaceae sunt bacili gram-negativi aerobi, care nu cresc pe medii de cultură obișnuite. Mediul necesar pentru creșterea *Legionella* este mediul cu agar tamponat cu cărbune și extract de drojdie (BCYE).

ECOLOGIE ȘI TRANSMITERE

Habitatul natural al *L. pneumophila* constă în mase de apă precum lacurile și pârâurile. *L. longbeachae* a fost izolată din pământ, atât din cel în stare naturală, cât și din cel disponibil comercial, pentru ghivece. *Legionella* poate supraviețui în condiții de mediu variate, reușind să reziste ani întregi în probe de apă înghețată. Masele de apă naturale conțin cantități reduse de *Legionella*. Totuși, odată ce aceste bacterii pătrund în rezervoarele de apă construite de oameni (precum sistemele de aprovizionare cu apă potabilă), ele pot crește și prolifera. Factorii care susțin colonizarea și amplificarea bacteriilor *Legionella* sunt temperaturile ridicate (25-45^{0}C), reziduurile și sedimentele. *L. pneumophila* poate forma microcolonii în interiorul unui biofilm, eradicarea acesteia de la nivelul sistemelor de aprovizionare cu apă potabilă necesitând administrarea de dezinfectanți care pot penetra acest biofilm. Prezența microorganismelor simbiotice, precum algele, amoebele, protozoarele ciliate și alte bacterii care rezidă în apă, promovează creșterea *Legionella*. Bacteriile pot invada și se pot multiplica în protozoare. Ploaia și umiditatea crescută sunt factori de risc de mediu.

Apariția comunitară sporadică a bolii legionarilor este legată de prezența colonizării rezervoarelor de apă rezidențiale, ale hotelurilor sau industriale. Sistemele de apă potabilă din spitale sau din instituțiile care oferă îngrijiri pe termen lung produc boala legionarilor asociată îngrijirilor medicale.

Turnurile de răcire și condensatoarele evaporative au fost supraestimate ca surse de *Legionella*. Studiile inițiale care au implicat turnurile de răcire în etiopatogeneza legionelozei au fost efectuate înainte de realizarea faptului că aceste bacterii se pot găsi și în apa de băut. În multe dintre epidemiile de legioneloză îmbolnăvirile continuau să apară în ciuda dezinfectării turnurilor de răcire, apa de băut fiind sursa reală de contagiune. Postulatele lui Koch nu au fost niciodată îndeplinite în cazul epidemiilor asociate turnurilor de răcire, în timp ce acestea au fost îndeplinite în cazurile de legioneloză nosocomială. Totuși, turnurile de răcire au reprezentat ocazional sursa unor epidemii de infecție comunitară, precum cea din Murcia, Spania, în cadrul căreia au apărut câteva sute de cazuri de boală a legionarilor în trei săptămâni. Așa cum s-a menționat anterior, apariția infecțiilor cu *L. longbeachae* are legătură cu pământul de ghiveci, însă modalitatea de transmitere a infecției nu este clară.

Există mai multe modalități de transmitere la oameni a legionelozei, precum aerosolizarea, aspirația și instilarea directă în plămâni în contextul manipulării tractului respirator. În prezent, este cunoscut faptul că aspirația este modul predominant de transmitere, dar este incert dacă *Legionella* pătrunde în plămâni prin colonizare orofaringiană sau direct prin apa de băut contaminată. Colonizarea orofaringiană este cu certitudine implicată în infecția recipienților transplanturilor de organ. În cazul bolii legionarilor nosocomiale, tuburile nazogastrice au fost asociate cu transmiterea infecției, modalitatea de transmitere constând probabil în microaspirarea apei contaminate. Intervențiile chirurgicale efectuate sub anestezie generală sunt un factor de risc bine cunoscut, transmiterea realizându-se tot prin

aspirare. O dovadă puternică a acestei modalități de transmitere este reprezentată de incidența de 30% a bolii legionarilor la pacienții care au fost supuși intervențiilor chirurgicale de cap și gât în cadrul unui spital cu rezervoare de apă contaminate, aspirația fiind o sechelă bine cunoscută în asemenea cazuri. Studiile realizate pe pacienții cu boala legionarilor nosocomială au demonstrat că la acești indivizi se înregistrase o rată mult mai mare de intubare orotraheală și pentru o perioadă de timp semnificativ mai mare decât în cazul pacienților care dobândiseră pneumonii nosocomiale cu alte etiologii bacteriene.

Aerosolizarea *Legionella* este realizată prin intermediul dispozitivelor umplute cu apă de la robinet, precum jacuzzi, nebulizatoare și umidificatoare de aer. De exemplu, o mașină de produs ceață ultrasonică din secțiunea de legume a unui supermarket a reprezentat sursa unei epidemii comunitare de legioneloză. Febra Pontiac a fost asociată cu aerosolii care conțineau *Legionella* proveniți de la dispozitive care utilizau apă, de la turnuri de răcire, aparate de aer condiționat și jacuzzi.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența bolii legionarilor depinde de gradul contaminării rezervoarelor de apă, de statusul imunitar al persoanelor expuse la apa din acele rezervoare, de intensitatea expunerii și de disponibilitatea testelor de laborator specializate, care permit punerea diagnosticului corect. Mai multe studii clinice prospective au clasat *Legionella* ca fiind una dintre cele patru cele mai frecvente cauze de pneumonie comunitară, fiind responsabilă de 2-9% din cazuri. (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Chlamydia pneumoniae* sunt de obicei pe primul, al doilea și, respectiv, al treilea loc.) Pe baza unor studii asupra pneumoniei nosocomiale derulate în Ohio în mai multe spitale, CDC a estimat că în SUA apar anual până la 18.000 de cazuri de boală comunitară a legionarilor și că doar 3% din acestea sunt corect diagnosticate. *Legionella* este responsabilă de 10-50% din cazurile de pneumonie nosocomială atunci când rezervele de apă ale spitalului sunt colonizate cu acest microorganism. Incidența bolii legionarilor nosocomială depinde de gradul de contaminare al apei potabile, definită prin rata de pozitivitate a siturilor distale de apă (nu prin numărul de unități formatoare de colonii per mililitru).

Factorii de risc pentru boala legionarilor includ fumatul, bolile pulmonare cronice, vârsta înaintată, spitalizarea anterioară cu externare în cursul a maximum 10 zile înainte de debutul simptomelor de pneumonie și imunosupresia. Transplantul, infecția cu HIV și tratamentul cu glucocorticoizi sau antagoniști ai factorului de necroză tumorală α sunt condiții imunosupresive care predispun la boala legionarilor. Totuși, în cadrul unui studiu prospectiv de mari dimensiuni care a vizat pneumonia comunitară, 28% din pacienții cu boala legionarilor nu au prezentat acești factori de risc clasici. Intervențiile chirurgicale reprezintă un factor de risc predispozant important în cadrul infecțiilor nosocomiale, pacienții cu transplant de organe având cel mai mare risc de infecție. Cazurile nosocomiale încep să fie descrise și la nou-născuți, precum și la copii imunosupresați.

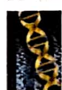
Febra Pontiac apare în cadrul epidemiilor. Rata înaltă de atac (> 90%) reflectă transmiterea pe cale aeriană.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Legionella pătrunde la nivelul plămânilor prin aspirare sau prin inhalare directă. Atașarea la celulele gazdei este mediată de pilii de tipul IV, proteinele de șoc termic, o proteină majoră a membranei externe și factorii complementului. Întrucât bacteriile posedă pili care mediază aderența la celulele epiteliale ale tractului respirator, bolile care împiedică clearance-ul mucociliar, precum fumatul, bolile pulmonare sau alcoolismul, predispun la apariția bolii legionarilor.

Atât imunitatea înnăscută, cât și cea dobândită sunt implicate în apărarea împotriva *Legionella*. Receptorii toll-like mediază recunoașterea *L. pneumophila* de către macrofagele alveolare și cresc recrutarea precoce a neutrofilelor la locul infecției. Macrofagele alveolare fagocitează legionelele printr-un mecanism convențional sau prin încolăcire. Proteina de suprafață MIP *(macrophage infectivity potentiation)* crește capacitatea de infectare a macrofagelor. Consecutiv fagocitozei, *L. pneumophila* evită distrugerea la nivel intracelular prin inhibarea fuziunii dintre fagozom și lizozom. Deși multe legionele sunt distruse, unele proliferează intracelular până la ruptura celulei, moment în care acestea sunt fagocitate din nou de fagocite recent recrutate, ciclul repetându-se. Rolul neutrofilelor în imunitate pare să fie minim: pacienții neutropenici nu sunt predispuși la infecții cu *Legionella*. Deși *L. pneumophila* este susceptibilă la sisteme microbiologice dependente de oxigen *in vitro*, aceasta este rezistentă la distrugerea de către neutrofile. Mecanismul de răspuns imun umoral este activ împotriva *Legionella*. Se pot detecta anticorpi specifici IgM și IgG la câteva săptămâni după infecție. *In vitro* s-a observat că anticorpii promovează distrugerea legionelelor prin fagocitoză (neutrofile, monocite și macrofage alveolare). Animalele imunizate dezvoltă anticorpi specifici împotriva legionelelor, fiind rezistente la reinfecția cu acestea. Totuși, anticorpii nici nu amplifică lizarea prin complement, nici nu inhibă multiplicarea intracelulară la nivelul fagocitelor.

Unele tulpini de *L. pneumophila* sunt mult mai virulente ca altele, deși factorii de virulență nu sunt bine cunoscuți. De exemplu, deși mai multe tulpini colonizează sistemele de distribuție a apei, doar câteva produc boală în caz de expunere. Cel puțin unul dintre epitopii de suprafață ai *L. pneumophila* de serogrup 1 determină virulența acesteia. Anticorpul monoclonal de subtipul mAb2 a fost și el pus în legătură cu virulența. *L. pneumophila* de serogrup 6 a fost implicată mai frecvent în boala legionarilor nosocomială și se asociază mai frecvent cu un prognostic prost.



Genomul *L. pneumophila* a fost secvențiat. Există o plajă largă de transportori membranari considerați responsabili de optimizarea utilizării nutrimentelor din apă și din sol.

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR

Febra Pontiac

Febra Pontiac este o afecțiune pseudogripală acută, autolimitantă, cu o perioadă de incubație de 24-48 de ore. Pneumonia nu apare de obicei. Cele mai frecvente simptome sunt reprezentate de o stare generală de rău, fatigabilitate și mialgii, apărând în 97% din cazuri. Febra (însoțită frecvent

de frisoane) apare în 80-90% din cazuri, iar cefaleea în 80% din cazuri. Alte simptome (întâlnite în < 50% din cazuri) sunt artralgiile, greața, tusea, durerile abdominale și diareea. Leucocitoza discretă cu predominanță neutrofilică poate apărea uneori. Recuperarea completă se produce în câteva zile; terapia antibiotică nu este necesară. Unii pacienți pot resimți fatigabilitate crescută mai multe săptămâni după vindecarea infecției. Diagnosticul se stabilește prin detectarea seroconversiei.

Boala legionarilor (pneumonia)

Boala legionarilor este frecvent inclusă în protocolul de diagnostic diferențial al pneumoniei atipice, împreună cu alte cauze precum *C. pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnettii* și diverse virusuri. Similitudinile clinice între pneumoniile cu etiologii diferite constau în tuse relativ neproductivă și o incidență redusă a sputei franc purulente. Totuși, manifestările bolii legionarilor sunt de obicei semnificativ mai grave decât în cazul pacienților cu alte pneumonii atipice, evoluția și prognosticul pneumoniei cu *Legionella* asemănându-se mai mult pneumoniei pneumococice bacteriemice. Pacienții cu boala legionarilor comunitară au o probabilitate mai mare de a fi internați în secția de terapie intensivă la momentul primei prezentări medicale decât pacienții cu pneumonii de alte etiologii.

Perioada de incubație a bolii legionarilor este de obicei 2-10 zile, deși sunt posibile perioade de incubație mai lungi. Semnele și simptomele pot varia, de la tuse și febră ușoare până la stupoare, cu infiltrate pulmonare extinse și insuficiență multisistemică. Simptomele nespecifice, precum o stare generală de rău, fatigabilitate, anorexie și cefalee, sunt observabile precoce în cursul bolii. Mialgiile și artralgiile sunt rare, însă predominante în cazul unor pacienți. Simptomele de tract respirator superior, precum coriza, sunt rare.

Tusea ușoară din boala legionarilor este discret productivă. Uneori, sputa poate prezenta striuri sanguinolente. Durerea toracică, pleuritică sau nepleuritică, poate fi manifestarea principală; atunci când la aceasta se asociază și hemoptiziile, tabloul clinic poate conduce la diagnosticul greșit de trombembolism pulmonar. Dispneea este prezentă la o treime până la jumătate dintre pacienți. Afectarea gastrointestinală este frecvent pronunțată, cu dureri abdominale, greață și vărsături la 10-20% din pacienți. Diareea (mai degrabă apoasă decât cu sânge) apare la 25-50% din cazuri. Printre modificările neurologice, cele mai frecvente sunt confuzia și modificarea statusului mintal; totuși, multiplele simptome neurologice variază de la cefalee și letargie până la encefalopatie.

Pacienții cu boala legionarilor prezintă aproape constant febră. Temperaturi care depășesc 40,5^{0}C (104,9^{0}F) au fost înregistrate la 20% din pacienți într-un studiu. Bradicardia relativă a fost descrisă excesiv drept o constatare utilă de diagnostic; aceasta apare mai ales la pacienții vârstnici cu pneumonie severă. Examinarea toracică permite decelarea ralurilor doar în faza incipientă a bolii, ulterior fiind decelabil doar procesul de condensare pulmonară. Examinarea abdominală poate să evidențieze sensibilitate generalizată sau localizată.

Deși manifestările clinice considerate clasice pentru boala legionarilor (**tabelul 52-1**) pot sugera diagnosticul, studiile prospective comparative au demonstrat că manifestările clinice sunt, în general, nespecifice și că boala legionarilor nu este diferențiată eficient de pneumonia cu altă etiologie bacteriană. Într-o analiză a 13 studii asupra pneumoniei comunitare, manifestările clinice care au apărut semnificativ mai frecvent în boala legionarilor au fost diareea, modificările neurologice (inclusiv confuzia) și febra de >39^{0}C. Hiponatremia, creșterea enzimelor hepatice și hematuria au fost mai frecvente la pacienții cu boala legionarilor. Alte modificări ale testelor de laborator întâlnite în această afecțiune sunt creșterea creatinfosfokinazei, hipofosfatemia, creșterea creatininei serice și proteinuria.



Cazurile sporadice de boală a legionarilor par să fie mai severe decât cazurile din cadrul epidemiilor comunitare și decât cele nosocomiale; explicația posibilă constă în diagnosticul tardiv în aceste infecții. Rezultatele studiului german CAPNETZ au arătat că, în rândul pacienților cu pneumonie comunitară cu *Legionella*, cazurile din ambulatoriu au fost la fel de frecvente precum cazurile care au necesitat spitalizare.

Legioneloza extrapulmonară

Întrucât poarta de intrare principală a legionelelor este reprezentată de plămâni, manifestările extrapulmonare apar de obicei prin diseminarea hematogenă de la nivelul acestora. *Legionella* a fost identificată la nivelul foliculilor limfatici, al splinei, al ficatului sau al rinichilor, în cadrul autopsiilor. Cea mai frecventă localizare extrapulmonară identificată este cordul; mai multe raportări descriu miocardită, pericardită, sindrom postcardiotomie și endocardită pe proteze valvulare. Majoritatea cazurilor sunt nosocomiale. La unii pacienți care nu prezintă semne clinice evidente de pneumonie, bacteriile ar putea pătrunde prin intermediul plăgii sternale postoperatorii, care este expusă la apă potabilă contaminată, sau printr-un tub de dren mediastinal. Sinuzita, peritonita, pielonefrita, infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, artrita septică și pancreatita au fost descrise mai ales la pacienții imunocompromiși.

Radiografia toracică

Aproape toți pacienții cu boala legionarilor prezintă modificări pe radiografia toracică, cu prezența infiltratelor pulmonare în momentul prezentării la medic. În câteva

TABELUL 52-1

INDICII CLINICE SUGESTIVE PENTRU BOALA LEGIONARILOR
Diaree
Febră mare (> 40^{0}C; > 104^{0}F)
Neutrofilie, dar fără prezența de bacterii în frotiul Gram realizat din secreții respiratorii
Hiponatremie (natremie serică < 131 mg/dL)
Eșec al terapiei cu antibiotice β-lactamice (penicilină sau cefalosporine) și aminoglicozide
Apariția bolii într-un mediu în care se cunoaște infectarea resurselor de apă cu *Legionella*
Apariția simptomelor în maximum 10 zile de la externarea din spital

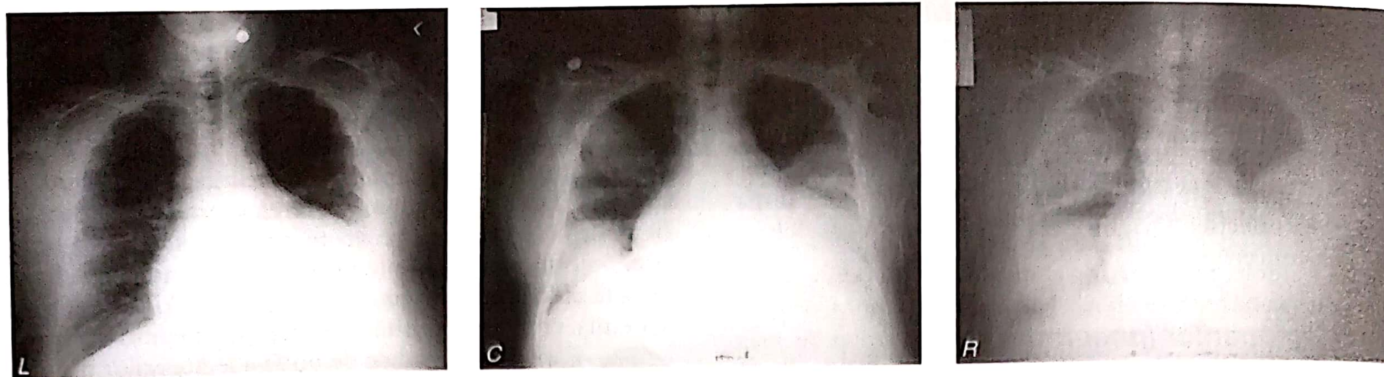


FIGURA 52-1
Constatări pe radiografia toracică la un bărbat în vârstă de 52 de ani care s-a prezentat cu pneumonie și care a fost ulterior diagnosticată ca legioneloză. Pacientul era fumător, afectat de boală pulmonară obstructivă cronică și de cardiomiopatie alcoolică, care primise recent glucocorticoizi. *L. pneumophila* a fost identificată prin imunofluorescență directă cu anticorpi și prin realizarea unei culturi din spută. ***Stânga:*** radiografia toracică inițială prezintă cardiomegalie cronică. ***Centru:*** radiografia toracică la internare demonstrează noi opacități pulmonare cu contur rotund. ***Dreapta:*** radiografia toracică realizată la trei zile după internare, în timpul tratamentului cu eritromicină.

cazuri de boală nosocomială, febra și simptomele de tract respirator au precedat apariția radiologică a infiltratelor. Modificările radiologice sunt nespecifice. Revărsatul pleural apare la 28-63% din pacienți în momentul prezentării la spital. La pacienții imunocompromiși, mai ales la cei care primesc glucocorticoizi, pot să apară opacități nodulare rotunde; aceste leziuni se pot extinde și pot prezenta cavitație (fig. 52-1). Similar, gazdele imunocompromise pot să dezvolte abcese. Progresia infiltratelor și efuziunea pleurală observabilă pe radiografia toracică, în ciuda terapiei antibiotice adecvate, sunt frecvente în cursul primei săptămâni, iar remisiunea semnelor radiologice apare cu câteva zile în urma remisiunii semnelor clinice. Dispariția completă a infiltratelor se produce în 1-4 luni.

DIAGNOSTIC

Având în vedere manifestările clinice nespecifice ale bolii legionarilor și rata mare de mortalitate în cazurile netratate, utilizarea testelor de *Legionella* – mai ales a testului pentru antigenul urinar – este recomandată în cazul tuturor pacienților cu pneumonie comunitară, inclusiv al pacienților cu pneumonie în ambulatoriu și al copiilor spitalizați. Culturile cu *Legionella* ar trebui să fie disponibile pe scară mai largă, având în vedere că testul de detectare pentru antigenul urinar diagnostichează doar infecția cu serogrupul 1. Spitalele a căror apă potabilă este cunoscută a fi contaminată cu specii de *Legionella* trebuie să pună la dispoziție medii speciale de cultură pentru *Legionella* pentru toate cazurile de pneumonie nosocomială.

Diagnosticul bolii legionarilor necesită teste microbiologice speciale (tabelul 52-2). Sensibilitatea specimenelor obținute prin bronhoscopie este similară cu cea a probelor de spută cultivate pe medii de cultură selective; dacă nu se poate obține o probă de spută, bronhoscopia poate demonstra prezența bacteriei. Lichidul de lavaj bronhoalveolar are un randament diagnostic superior specimenelor obținute prin lavaj bronșic. Toracocenteza este recomandată în cazul prezenței efuziunii pleurale, iar lichidul obținut trebuie evaluat prin imunofluorescență directă cu anticorpi, cultură și testare antigenică cu același kit utilizat pentru depistarea antigenelor urinare.

Colorații

Colorația Gram a unor probe obținute de la nivelul unor situri fiziologic sterile, precum parenchimul pulmonar sau revărsatul pleural, poate să sugereze diagnosticul; tentativele de a detecta *Legionella* în spută prin frotiu Gram evidențiază de obicei numeroase leucocite, fără prezența unor bacterii. Atunci când pot fi observate, acestea apar ca bacili mici, pleiomorfi, palizi, gram-negativi. *L. micdadei* poate fi depistat ca fiind slab sau parțial acid-alcoolo-rezistent în specimenele clinice.

TABELUL 52-2
UTILITATEA TESTELOR SPECIALE DE LABORATOR PENTRU DIAGNOSTICUL BOLII LEGIONARILOR

TEST	SENSIBILITATE, %	SPECIFICITATE, %
Cultură		
Spută[a]	80	100
Aspirat traheal	90	100
Imunofluorescență directă cu anticorpi, pe probă de spută	50–70	96–99
Depistarea antigenului urinar[b]	70	100
Serologie[c]	40–60	96–99

[a] Utilizarea mai multor medii selective și a colorațiilor.
[b] Doar pentru serogrupul 1.
[c] Titrarea IgG și IgM în ser, în cursul fazei acute și al convalescenței. Un titru unic > 1:256 este considerat prezumptiv, în timp ce seroconversia de patru ori este considerată o dovadă certă.

Testul prin imunofluorescență directă (DFA) este rapid și foarte specific, însă este mai puțin sensibil decât culturile, întrucât este necesară prezența multor bacterii pentru vizualizarea microscopică. Acest test are o probabilitate mai mare de a fi pozitiv în fazele avansate decât în cele precoce ale bolii.

Cultura

Metoda definitivă de diagnostic a infecției cu *Legionella* este izolarea bacteriei de la nivelul secrețiilor respiratorii, deși este necesară o perioadă de cultură de 3-5 zile. Adăugarea de antibiotice în mediu suprimă creșterea florei competitive în cazul recoltării din situri nesterile, iar colorațiile permit evidențierea coloniilor, facilitând, astfel, identificarea acestora. Utilizarea mai multor medii BCYE selective este necesară pentru a obține o sensibilitate maximă. Având în vedere că pe mediile de cultură pot crește în exces alte specii contaminante, randamentul diagnostic poate fi îmbunătățit prin pretratarea probei cu acid sau căldură. *L. pneumophila* este frecvent izolată din spută cu purulență redusă; sputa care conține peste 25 de celule epiteliale per câmp de putere înaltă (ceea ce sugerează, în mod clasic, contaminarea) poate totuși să demonstreze prezența *L. pneumophila*.

Detectarea anticorpilor

Este necesară depistarea anticorpilor la nivelul serului preluat în faza acută și faza de convalescență. O creștere de patru ori a titrului anticorpilor stabilește diagnosticul; frecvent, sunt necesare până la 12 săptămâni pentru detectarea unui răspuns în anticorpi. Un singur titru de 1:128 la un pacient cu pneumonie reprezintă o dovadă circumstanțială pentru boala legionarilor. Serologia este utilă în primul rând în studiile epidemiologice. Specificitatea serologiei pentru alte specii *Legionella* decât *L. pneumophila* este incertă; există reacții încrucișate între specia *Legionella* și unii bacili gram-negativi.

Antigenul urinar

Testul pentru antigenul solubil *Legionella* din urină este rapid, relativ ieftin, ușor de efectuat și inferior doar culturilor în ceea ce privește sensibilitatea, fiind foarte specific. Sunt disponibile comercial mai multe teste ELISA și un test rapid bazat pe imunocromatografie. Cel din urmă este relativ ieftin și ușor de efectuat. Testul bazat pe antigenul urinar este disponibil doar pentru *L. pneumophila* de serogrup 1, care provoacă aproximativ 80% din infecțiile cu *Legionella*. Reacțiile încrucișate cu alte serogrupuri de *L. pneumophila* și cu alte specii de *Legionella* au fost depistate în până la 22% din probele de urină recoltate de la pacienți la care infecția a fost demonstrată prin culturi. Antigenul urinar este detectabil la trei zile după debutul clinic al bolii și dispare după două luni; antigenul poate persista mai mult timp în cazul în care se administrează glucocorticoizi. Testul nu este afectat de administrarea antibioticelor.

Metode moleculare

Prin metoda imunofluorescenței directe se pot identifica mai multe specii de *Legionella*. Atât anticorpii policlonali, cât și cei monoclonali sunt disponibili comercial. Deși aplicarea ei este în prezent limitată la domeniul cercetării, reacția de polimerizare în lanț cu probe ADN este în teorie mai sensibilă și mai specifică decât alte metode. În prezent, există un astfel de test molecular în stadii de evaluare. PCR și-a dovedit o oarecare eficiență în identificarea *Legionella* în probele de apă din surse naturale. În cazul PCR (spre deosebire de culturi), nu pot fi stabilite legături epidemiologice, întrucât agentul infecțios nu este disponibil pentru identificarea subtipului molecular.

TRATAMENT Infecția cu *Legionella*

Întrucât *Legionella* este o bacterie intracelulară, antibioticele cele mai eficiente împotriva acestor infecții sunt cele care se concentrează intracelular. Dozele recomandate pentru diferitele antibiotice utilizate în tratamentul infecției cu *Legionella* sunt notate în **tabelul 52-3**.

Macrolidele (mai ales azitromicina) și chinolonele respiratorii sunt în prezent antibioticele de elecție, fiind eficiente în monoterapie. În comparație cu eritromicina, macrolidele mai noi posedă o activitate *in vitro* superioară, atingând concentrații mai înalte în secrețiile respi-

TABELUL 52-3

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL INFECȚIEI CU *LEGIONELLA*

ANTIBIOTIC	*DOZĂ*[a]
Macrolide	
Azitromicină	500 mg[b] PO sau IV[c] la 24 ore
Claritromicină	500 mg PO sau IV[c] la 12 ore
Chinolone	
Levofloxacină	750 mg IV la 24 ore 500 mg[b] PO la 24 de ore
Ciprofloxacină	400 mg IV la 8 ore 750 mg PO la 12 ore
Moxifloxacină	400 mg[b] PO la 24 de ore
Ketolide	
Telitromicină	800 mg PO la 24 de ore
Tetracicline	
Doxiciclină	100 mg[b] PO sau IV la 12 ore
Minociclină	100 mg[b] PO sau IV la 12 ore
Tetraciclină	500 mg PO sau IV la 6 ore
Tigeciclină	100 mg doză de încărcare IV, apoi 50 mg IV la 12 ore
Altele	
Trimetoprim/sulfametoxazol	160/800 mg IV la 8 ore 160/800 mg PO la 12 ore
Rifampicină[d]	300-600 mg PO sau IV la 12 ore

[a]Dozele sunt derivate din experiența clinică.
[b]Autorii recomandă dublarea primei doze.
[c]Forma IV nu este disponibilă în anumite țări.
[d]Rifampicina ar trebui utilizată doar în combinație cu un macrolid sau o chinolonă.

ratorii și în țesutul pulmonar și având mai puține reacții adverse. Farmacocinetica macrolidelor de generație nouă și a chinolonelor permite, de asemenea, dozarea o dată sau de două ori pe zi. Chinolonele sunt antibioticele preferate în cazul pacienților transplantați, deoarece și macrolidele, și rifampicina interacționează cu ciclosporina și cu tacrolimus. Studii necontrolate retrospective au sugerat că pacienții tratați cu chinolone prezintă mai puține complicații ale pneumoniei și un răspuns clinic mai rapid decât în cazul pacienților tratați cu macrolide. Alte variante terapeutice sunt tetraciclina, doxiciclina sau minociclina. Tigeciclina este activă *in vitro*, însă experiența clinică cu acest antibiotic este limitată. Studii controversate au raportat atât reușite, precum și eșecuri în tratamentul cu trimetoprim/sulfametoxazol, imipenem și clindamicină. Pentru pacienții cu afecțiuni severe și infiltrate pulmonare extinse, o combinație de două medicamente, un macrolid de generație nouă sau o chinolonă și rifampicină, poate fi luată în considerare pentru tratamentul inițial. Rifampicina este înalt activă *in vitro* și în modelele celulare, însă interacțiunile medicamentoase, inclusiv cu macrolidele, implică numeroase probleme. Terapia inițială trebuie administrată pe cale intravenoasă. În mod normal, apare un răspuns clinic în trei până la cinci zile, după care se poate continua cu terapia orală. Durata totală a tratamentului la gazda imunocompetentă este de 10-14 zile; o cură mai lungă (trei săptămâni) este adecvată la pacienții imunosupresați și la cei cu boală avansată. În cazul azitromicinei, care are o perioadă lungă de înjumătățire, este suficientă administrarea pentru 5-10 zile.

Febra Pontiac necesită doar tratament simptomatic, fără terapie antimicrobiană.

PROGNOSTIC

Rata de mortalitate în boala legionarilor variază în funcție de comorbiditățile pacienților și de severitatea acestora, de statusul imun al pacienților, de severitatea pneumoniei și de momentul administrării terapiei antimicrobiene adecvate. Rata de mortalitate este maximă (80%) la pacienții imunocompromiși, care nu primesc terapie antimicrobiană precoce în cursul bolii.

În prezența terapiei antimicrobiane adecvate și administrate la timp, rata de mortalitate secundară bolii legionarilor comunitare în rândul pacienților imunocompetenți variază între 0 și 11%; fără tratament, se poate ajunge până la 31%. Într-un studiu care a inclus supraviețuitorii unei epidemii comunitare de boală a legionarilor, sechelele precum fatigabilitatea, simptomele neurologice și slăbiciunea au fost descrise la 63-75% din pacienți timp de 17 luni după primirea antibioticelor.

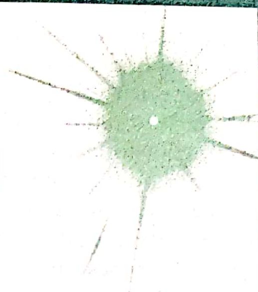
PROFILAXIE



Metoda recomandată pentru profilaxia bolii legionarilor nosocomiale este realizarea de culturi de rutină din rezerva spitalului de apă. Această metodă este recomandată în ghidurile de prevenire din Europa și mai multe state din SUA. Rezultatele pozitive ale culturilor din apă impun aplicarea unor teste de laborator specializate (mai ales culturi pe medii selective și teste pentru antigenele urinare) la pacienții cu pneumonii nosocomiale. Studiile arată că măsurile de igienă ale sistemului de aprovizionare cu apă sau mentenanța de rutină nu sunt capabile să scadă frecvența sau intensitatea contaminării cu *Legionella*. Astfel, aplicarea normelor corecte de inginerie și de construcție, deși considerată o măsură de prevenire, are un impact redus asupra prezenței *Legionella*.

Dezinfectarea rezervoarelor de apă este eficientă. Două metode s-au dovedit a fi rentabile și de încredere. Metoda termică necesită încălzirea apei, astfel încât temperatura la evacuarea apei să fie de 70-80^{0}C și curgerea acesteia să dureze cel puțin 30 de minute. Această metodă este ideală în cazul situațiilor de urgență. Sistemele de ionizare cu argint sau cupru disponibile comercial s-au dovedit eficiente în mai multe spitale. O modalitate promițătoare este reprezentată de dioxidul de clor. Filtrele de apă potabilă sunt și ele eficiente în cazul pacienților cu risc crescut, precum cei din secțiile de transplant sau de terapie intensivă. Hiperclorinarea apei nu mai este recomandată, întrucât este scumpă, carcinogenă, corozivă pe conducte și cu eficiență redusă.





CAPITOLUL 53

PERTUSSIS ȘI ALTE INFECȚII CU *BORDETELLA*

Scott A. Halperin

Pertussis (tusea convulsivă) este o infecție acută a tractului respirator produsă de *Bordetella pertussis*. Cuvântul *pertussis* înseamnă „tuse violentă", fiind o descriere corectă a simptomului cel mai frecvent al bolii. Zgomotul inspirator care apare la finalul unui paroxism de tuse a dat în popor denumirea de „tuse măgărească". Totuși, această caracteristică variază: este rară la sugarii cu vârsta ≥ 6 luni și este frecvent absentă la copiii mai mari și la adulți. Denumirea chinezească pentru pertussis este „tusea de 100 de zile", care descrie cu acuratețe evoluția clinică a bolii. Identificarea *B. pertussis* a fost realizată pentru prima oară de Bordet și Gengou în 1906, vaccinul fiind obținut în cursul următoarelor două decade.

MICROBIOLOGIE

Dintre cele 10 specii din genul *Bordetella* identificate până în prezent, doar trei sunt relevante din punct de vedere medical. *B. pertussis* infectează doar omul și este cea mai importantă specie de *Bordetella* care cauzează patologie umană. *B. parapertussis* provoacă o patologie similară cu pertussis, însă cu o severitate scăzută în raport cu aceasta; au fost descrise coinfecții cu *B. parapertussis* și *B. pertussis*. *B. bronchiseptica* este un patogen important al animalelor domestice, provocând tusea de canisă la câini, rinită atrofică și pneumonie la porci și pneumonie la pisici. Au fost raportate ocazional infecții respiratorii și infecții oportuniste cu *B. bronchiseptica*. Mai există două alte specii care reprezintă o cauză rară de bacteriemie, *B. hinzii* și *B. holmesii*; ambele au fost izolate de la pacienți cu sepsis, cel mai frecvent de la cei imunocompromiși.

Specia *Bordetella* este alcătuită din bacili aerobi gram-negativi, pleiomorfi, care au în comun mai multe trăsături genotipice. *B. pertussis* și *B. parapertussis* au cel mai înalt grad de asemănare, însă *B. parapertussis* nu exprimă gena care codifică producerea toxinei pertussis. *B. pertussis* este un microorganism pretențios, cu creștere lentă, care necesită medii de creștere selective, pe care formează colonii de mici dimensiuni, bifurcate și lucioase. Identificarea de certitudine a *B. pertussis* în cadrul acestor colonii se poate face prin fluorescență directă cu anticorpi specifici sau prin teste de aglutinare, cu antiser specific de specie. *B. pertussis* se diferențiază mai departe de alte specii *Bordetella* prin caracteristici biochimice și de motilitate.

B. pertussis produce o gamă largă de toxine și de produși activi biologic importanți în patogeneza bolii și în imunitatea gazdei. Majoritatea acestor factori de virulență se află sub controlul unui singur locus genetic care reglează producerea acestora, rezultând modularea antigenică și variația de fază. Deși aceste procese apar atât *in vitro*, cât și *in vivo*, importanța lor în patobiologie este incertă; acestea ar putea juca un rol în persistența intracelulară și în răspândirea interindividuală. Factorul de virulență cel mai important al bacteriei este *toxina pertussis*, compusă dintr-o subunitate B oligomer de legare și un protomer A enzimatic activ care ADP-ribozilează o proteină G (proteină reglatoare care se leagă de guanină) în celulele țintă, producând mai multe efecte biologice. Toxina pertussis stimulează puternic mitogeneza, afectează circulația limfocitelor și servește ca adezină pentru atașarea bacteriilor la celulele ciliate din epiteliul respirator. Alți factori de virulență și alte adezine importante sunt *hemaglutininele filamentoase*, componente ale peretelui bacterian și *pertactina*, o proteină a membranei externe. *Fimbriile* reprezintă apendici bacterieni care joacă un rol important în atașarea acestora, fiind principalele antigene împotriva cărora sunt direcționați anticorpii aglutinanți. Acești anticorpi aglutinanți reprezintă modalitatea cea mai veche prin care se realizează serotiparea tulpinilor de *B. pertussis*. Alți factori de virulență includ citotoxinele traheale, care produc leziuni ale epiteliului respirator, toxina adenilat ciclază, care împiedică funcționarea celulelor imunitare ale gazdei, toxina dermonecrotică, care poate contribui la leziunile mucoasei respiratorii, și lipooligozaharidul, care are proprietăți similare cu cele ale altor endotoxine ale bacteriilor gram-negative.

EPIDEMIOLOGIE



Pertussis este o boală intens contagioasă, cu rate de atac între 80 și 100% în rândul persoanelor neimunizate care locuiesc în aceeași casă și de doar 20% în cazul populațiilor imunizate corect. Infecția este distribuită la nivel mondial, apărând epidemii ciclice ale bolii la fiecare

3-5 ani (un model care a persistat în pofida imunizării pe scară largă). Pertussis poate să apară în orice lună a anului; totuși, în America de Nord, epidemiile apar cel mai frecvent vara și toamna.

În țările în curs de dezvoltare, pertussis rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate infantilă. Incidența pertussis raportată la nivel mondial a scăzut odată cu creșterea acoperirii vaccinale. Totuși, ratele de acoperire sunt încă < 50% în multe țări în curs de dezvoltare (**fig. 53-1**); Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că 90% din povara bolii provocate de pertussis este localizată în regiunile în curs de dezvoltare. În plus, raportarea exagerată a acoperirii vaccinale și subraportarea cazurilor de boală conduc la o subestimare semnificativă a poverii globale a pertussis. OMS estimează că în anul 2004 au existat 254.000 de decese în rândul copiilor provocate de pertussis.

Înaintea instituirii vaccinării pe scară largă împotriva pertussis în țările industrializate, aceasta era una dintre principalele boli infecțioase producătoare de morbiditate și mortalitate. În SUA, înainte de anii 1940, se raportau anual între 115.000 și 270.000 de cazuri de pertussis, cu o rată medie anuală de îmbolnăviri de 150 cazuri la 100.000 de persoane. Odată cu implementarea vaccinării pe scară largă, numărul cazurilor raportate a scăzut cu > 95%, iar ratele de mortalitate au scăzut și mai mult. În 1976 au fost raportate doar 1.010 cazuri de pertussis (**fig. 53-2**). După această valoare minimă istorică, ratele de pertussis au crescut încet, ajungând la un maximum de > 25.000 de cazuri anual în 2004 și 2005. În 2007, au fost raportate 10.454 de cazuri de pertussis în SUA.

Deși este considerată o boală a copilăriei, pertussis poate afecta persoane de orice vârstă și este din ce în ce mai frecvent identificată drept cauză de boală tusigenă prelungită la adolescenți și adulți. În cazul populațiilor neimunizate, incidența pertussis este maximă la preșcolari, peste jumătate dintre copii contractând boala până la vârsta adultă. În populațiile înalt imunizate, precum cele din America de Nord, incidența maximă apare la sugarii care nu au primit seria de imunizare primară alcătuită din trei doze de vaccin. Tendințele mai recente arată însă o creștere a incidenței pertussis în rândul adolescenților și al adulților. În SUA, în 2007, deși incidența maximă a pertussis s-a înregistrat la sugarii sub vârsta de șase luni, majoritatea cazurilor au fost raportate la adolescenți și adulți. Mai mult decât atât, datele pentru adolescenți și adulți sunt probabil subestimate, atât din cauza nediagnosticării corecte a bolii, cât și a subraportării bolii la aceste categorii de vârstă. Mai multe studii care au inclus cazuri de boală tusigenă prelungită sugerează că pertussis ar putea fi agentul etiologic la 12-30% din adulții cu tuse care nu cedează în două săptămâni. În unul dintre studiile de eficiență a vaccinului pertussis acelular la adolescenți și adulți, incidența pertussis în grupul placebo a fost 3,7-4,5 cazuri/1.000 de persoane-ani. Deși acest studiu prospectiv de cohortă a generat o estimare mai scăzută decât studiile asupra bolii tusigene, totuși rezultatele au indicat 600.000-800.000 de cazuri de pertussis anual în rândul adulților din SUA. Morbiditatea și mortalitatea înaltă au fost întâlnite aproape integral la nou-născuți. În Canada, au apărut 16 decese secundare pertussis între 1991 și 2001; toți cei decedați erau sugari ≥ 6 luni. Deși copiii de vârstă școlară reprezintă sursa principală de infecție în majoritatea gospodăriilor, adulții reprezintă sursa probabilă în cazul sugarilor aflați la risc crescut și pot servi ca rezervor al infecției între anii epidemici.

PATOGENEZĂ

Infecția cu *B. pertussis* este inițiată prin atașarea bacteriei de celulele epiteliale ciliate de la nivelul nazofaringelui. Atașarea este mediată prin adezinele de suprafață (de exemplu, pertactina și hemaglutinina filamentoasă), care se leagă la proteine de suprafață din familia integrinelor, probabil împreună cu toxina pertussis. Rolul fimbriilor în adeziune

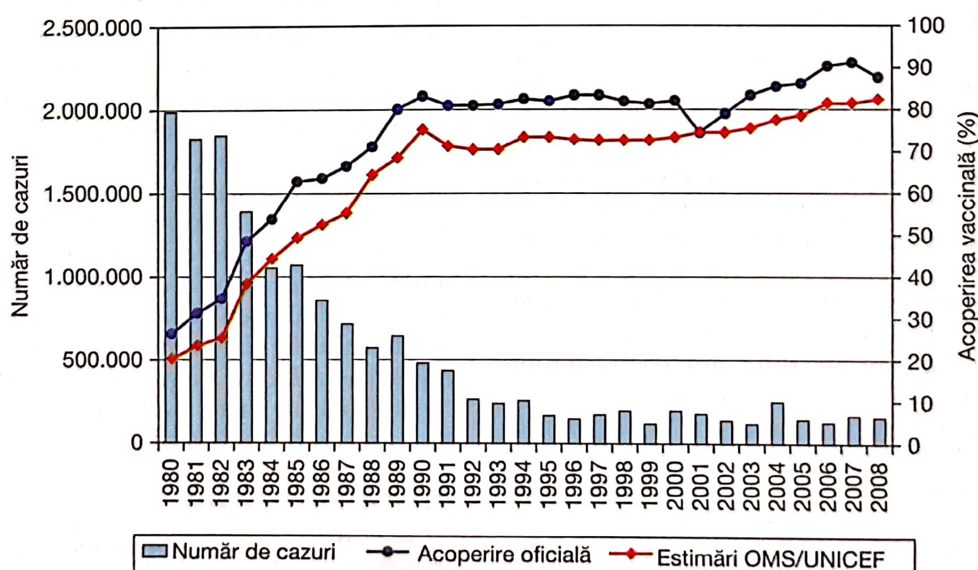


FIGURA 53-1
Incidența globală anuală raportată a pertussis și rata acoperirii vaccinale cu DTP3 (toxoid difteric, toxoid tetanic și vaccin pertussis, 3 doze), 1980-2008 (World Health Organization, 2009. Toate drepturile rezervate. Preluat de la *http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html.* **Sursa:** WHO/IVB database, 2009.)

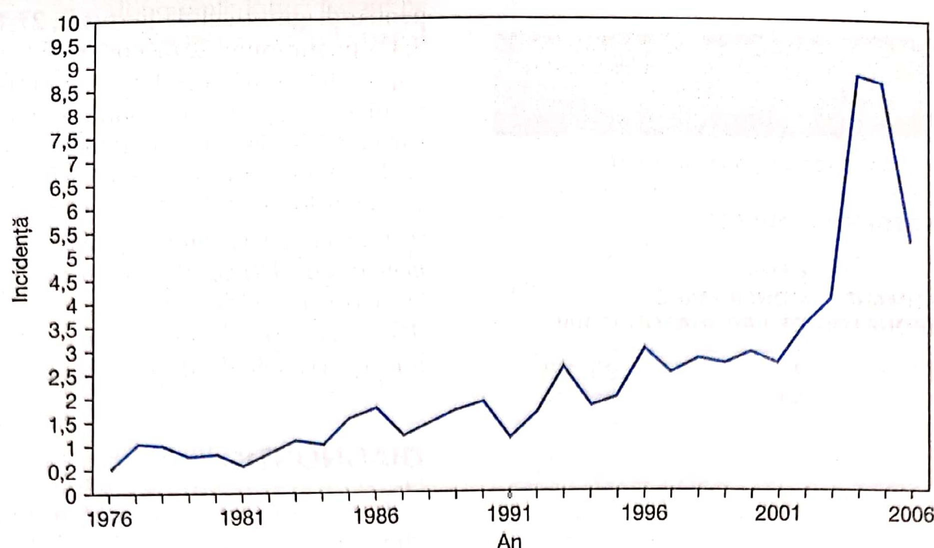


FIGURA 53-2

Incidența anuală a pertussis (raportată la 100.000 de persoane) – SUA, 1976-2006. (De la Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55[53]:60, 2008.)

și în menținerea statusului infecțios nu a fost elucidat. Bacteriile se multiplică la nivelul sitului de atașare, producând o multitudine de alte toxine (citotoxina traheală, toxina dermonecrotică) care produc leziuni mucoase la acest nivel. Mecanismele de apărare ale gazdei sunt compromise de toxina pertussis și de adenilat ciclază. Apare invazie celulară locală, cu persistența intracelulară a bacteriilor, însă de obicei fără diseminarea sistemică a infecției. Manifestările sistemice ale bolii (limfocitoza) sunt un rezultat al efectelor toxinelor.

Patogeneza manifestărilor clinice din cadrul pertussis nu este bine înțeleasă. Nu se cunoaște cauza tusei convulsive patognomonice. Unii experți consideră că toxina pertussis joacă un rol important. Această teorie este susținută de eficiența crescută în prevenirea simptomelor clinice prin vaccinarea cu toxoid pertussis. Un argument împotriva acestei teorii este că tusea paroxistică apare și la pacienții infectați cu *B. parapertussis*, care nu produce toxina pertussis. Se consideră că fenomenele neurologice, precum convulsiile sau encefalopatia, care apar în pertussis, sunt cauzate de hipoxia indusă de accesele de tuse și de apnee și mai puțin de efectele specifice produșilor bacterieni. Pneumonia cu *B. pertussis* apare la aproximativ 10% din sugarii cu pertussis și este în mod normal o infecție primară difuză, bilaterală. La copiii mai mari și la adulții cu pertussis, pneumonia este frecvent cauzată de infecția bacteriană secundară cu streptococi sau stafilococi.

IMUNITATEA

Atât imunitatea umorală, cât și cea celulară joacă roluri importante în pertussis. Anticorpii împotriva toxinei pertussis, a hemaglutininei filamentoase, a pertactinei și a fimbriilor se corelează cu gradul de protecție conferit de vaccinurile pertussis celulare. Nu a fost stabilită o corelație serologică a gradului de protecție oferită de vaccinul pertussis acelular, deși anticorpii împotriva pertactinei, a fimbriilor și (într-o măsură mai mică) a toxinei pertussis s-au corelat cel mai bine cu protecția antiinfecțioasă în două studii clinice de eficiență. Durata imunității după administrarea unui vaccin celular pertussis este scurtă, aceasta dispărând aproape complet după 10-12 ani. După administrarea unei cure inițiale alcătuită din trei doze de vaccin pertussis acelular la sugari, protecția persistă minimum 5-6 ani; persistența imunității după o schemă de patru-cinci doze nu este cunoscută, însă studiile serologice și de modelare sugerează că ar putea fi necesară o doză de rapel după 10 ani. Deși imunitatea dobândită natural era considerată pe viață, în prezent există dovezi seroepidemiologice care contrazic această opinie; se pare că episoadele ulterioare de pertussis manifestat clinic sunt prevenite mai degrabă datorită unor infecții subclinice intermitente.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pertussis este o boală tusigenă de lungă durată, ale cărei manifestări clinice variază în funcție de vârstă (tab. 53-1). Deși nu este rară în rândul adolescenților și al adulților, această boală afectează în mod obișnuit preșcolarii și școlarii. După o perioadă de incubație de 7-10 zile, apare o boală care nu poate fi diferențiată de o viroză obișnuită, cu simptome precum coriză, hiperlacrimare, tuse discretă, febră mică și stare generală de rău. După 1-2 săptămâni, această fază *catarală* evoluează spre faza *paroxistică:* tusea devine mai frecventă și mai spasmodică, cu paroxisme de tuse alcătuite din 5-10 episoade, frecvent suprapuse peste o singură expirație. Aceste paroxisme sunt frecvent urmate de vărsături și de evacuarea unui dop mucos la final. Episodul poate fi terminat printr-o inspirație șuierătoare, cauzată de inspirația rapidă contra glotei închise. În timpul spasmului, poate să apară distensia marcată a venelor jugulare, exoftalmie tranzitorie, protruzia limbii sau cianoza. Paroxismul poate fi accentuat de sunet, mâncat sau contact fizic. Între atacurile de tuse, pacientul are o înfățișare aparent normală, cu excepția unei fatigabilități accentuate. Frecvența episoadelor este foarte variabilă, de la mai multe pe oră la 5-10 pe zi.

TABELUL 53-1

CARACTERISTICILE CLINICE ALE TUSEI CONVULSIVE ÎN FUNCȚIE DE GRUPA DE VÂRSTĂ ȘI STATUSUL DIAGNOSTIC

	PROCENT DIN PACIENȚI		
	ADOLESCENȚI ȘI ADULȚI		
CARACTERISTICĂ	CONFIRMARE DE LABORATOR	FĂRĂ CONFIRMARE DE LABORATOR	COPII
Tuse	95–100	95–100	95–100
Prelungită	60–80	60–80	60–95
Convulsivă	60–90	50–90	80–95
Care trezește pacientul din somn	50–80	50–80	90–100
Inspirație șuierătoare	10–40	5–30	40–80
Vărsătură posttuse	20–50	5–30	80–90

Episoadele sunt frecvent mai severe noaptea, afectând calitatea somnului. Poate să apară și pierderea în greutate, întrucât tusea convulsivă poate împiedica alimentarea corectă. Majoritatea complicațiilor apar în faza paroxistică. Febra este rară, apariția acesteia sugerând suprainfecție bacteriană.

După 2-4 săptămâni, accesele de tuse devin mai puțin frecvente și mai puțin severe, făcându-se tranziția către faza de *convalescență*. Această fază poate dura 1-3 luni și se caracterizează prin remiterea treptată a tusei. În următoarele 6-12 luni, apariția unor alte intercurențe virale se poate solda cu reapariția tusei paroxistice.

Nu toți pacienții afectați de pertussis prezintă forma clasică a bolii. Manifestările clinice la adolescenți și adulți sunt mai frecvent atipice. Într-un studiu efectuat în Germania, care a inclus cazuri de pertussis la adulți, peste două treimi dintre pacienți prezentau tuse convulsivă și peste o treime, inspirație șuierătoare. Spre deosebire de aceste descoperiri, boala la adulți în America de Nord are caracteristici diferite: tusea poate fi severă și prelungită, însă apare mai rar sub formă de tuse convulsivă, inspirația șuierătoare fiind rareori întâlnită. Vărsăturile care însoțesc tusea reprezintă combinația cea mai frecventă de simptome care stabilește diagnosticul de pertussis în cazul tusei prelungite la adulți. Alte caracteristici predictive sunt tusea nocturnă și expunerea la alți indivizi cu maladie tusigenă prelungită.

COMPLICAȚII

Complicațiile sunt frecvente în pertussis, apărând mai ales la sugari comparativ cu adulții sau copiii mai mari. Hemoragiile subconjunctivale, herniile abdominale sau inghinale, pneumotoraxul și peteșiile la nivelul trunchiului și al feței apar secundar creșterii presiunii intratoracice în timpul acceselor severe de tuse. Pierderea în greutate poate să apară consecutiv dificultăților de alimentare. Într-o serie de cazuri care au inclus > 1.100 de copii cu vârste < 2 ani, spitalizați pentru diagnosticul de pertussis, 27,1% au prezentat apnee, 9,4% pneumonie, 2,6% convulsii și 0,4% encefalopatie; 10 copii (0,9%) au decedat. Pneumonia apare în < 5% din cazurile la adolescenți și adulți și devine mai frecventă după vârsta de 50 de ani. Spre deosebire de pneumonia primară cu *B. pertussis* care apare la sugari, pneumonia adolescenților și a adulților este asociată pertussis, fiind produsă de infecția secundară cu bacterii încapsulate, precum *Streptococcus pneumoniae* sau *Haemophilus influenzae*. La adulții și adolescenții cu pertussis pot să apară, de asemenea, pneumotoraxul, scăderea marcată a greutății, hernia inghinală, fractura coastelor, anevrismele de arteră carotidă și sincopa în timpul tusei.

DIAGNOSTIC

În prezența simptomelor clasice ale pertussis, diagnosticul clinic nu este dificil. Totuși, mai ales la copiii mai mari și la adulți, este greu de diferențiat infecția produsă de *B. pertussis* sau de *B. parapertussis* de alte infecții ale tractului respirator doar pe fundamente clinice. De aceea se recomandă obținerea confirmării de laborator în toate cazurile. Limfocitoza – prezența a > 10^8-10^9 limfocite/L – este frecventă la copiii mici (grupă de vârstă la care limfocitoza în asemenea grad este rareori produsă de alte etiologii), dar nu și la adolescenți și adulți. Culturile din secreții nazofaringiene reprezintă standardul de aur în diagnostic, deși detectarea ADN prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) a înlocuit culturile în multe laboratoare, având în vedere sensibilitatea superioară și disponibilitatea mai rapidă a rezultatelor. Cel mai bun specimen se obține prin aspirație nazofaringiană, prin introducerea unui cateter fin și flexibil din plastic la nivelul nazofaringelui și retragerea acestuia simultan cu realizarea sucțiunii ușoare. Întrucât *B. pertussis* este foarte sensibil la uscare, secrețiile prelevate pentru culturi trebuie inoculate imediat pe mediul adecvat (Bordet-Gengou sau Regan-Lowe) sau cateterul trebuie spălat cu soluție salină cu fosfați (phosphate-buffered saline solution) pentru cultură și/sau PCR. Exsudatul nazofaringian pe Dacron sau Rayon reprezintă o alternativă la aspiratul nazofaringian; și în acest caz, inocularea mediilor de cultură trebuie făcută imediat sau trebuie să se utilizeze un mediu de transport adecvat (de exemplu, mediul cu cărbuni Regan-Lowe). Rezultatele testelor PCR pot fi disponibile în câteva ore; culturile devin pozitive începând cu ziua a cincea de incubație. Diferențierea între *B. pertussis* și *B. parapertussis* se poate face prin aglutinare cu antiser specific sau prin imunofluorescență directă.

Culturile nazofaringiene rămân pozitive pentru o durată medie de trei săptămâni de la debutul bolii în absența tratamentului; culturile devin negative în cinci zile de la instituirea terapiei antimicrobiene adecvate. Nu se cunoaște pentru cât timp rămâne pozitivă analiza PCR în caz de pertussis netratat sau tratat, însă se pare că această perioadă o depășește pe cea de pozitivitate a culturilor. Întrucât o mare parte din perioada în care microorganismul poate fi izolat de la nivelul nazofaringelui se suprapune cu faza catarală, există o fereastră mică de oportunitate pentru diagnosticul de certitudine prin culturi, dacă nu se suspicionează acest agent etiologic. Culturile recoltate de la sugari și copii mici sunt mai frecvent pozitive decât cele recuperate de la copiii mai mari sau adulți; această diferență se poate datora prezentării la medic mai precoce în cursul evoluției pentru primul

grup. În unele laboratoare sunt disponibile kituri bazate pe anticorpi fluorescenți, care pot fi aplicați pe secrețiile nazofaringiene pentru diagnosticul direct, însă utilizarea acestora nu este recomandată, deoarece prezintă o sensibilitate și specificitate reduse. Au existat cazuri de pseudoepidemii de pertussis în urma unor rezultate fals pozitive PCR. Este necesară îmbunătățirea standardizării metodei PCR pentru prevenirea unor astfel de probleme.

Având în vedere dificultatea stabilirii diagnosticului de certitudine de pertussis la adolescenții, adulții și pacienții care au fost simptomatici pentru mai mult de patru săptămâni, eforturile actuale sunt îndreptate spre depistarea unor markeri serologici de infecție. Astfel, au fost dezvoltate kituri ELISA care detectează anticorpii IgA și IgG orientați împotriva toxinei pertussis, hemaglutininei filamentoase, pertactinei și fimbriilor. Creșterea titrului acestor anticorpi de două-patru ori este sugestivă pentru diagnosticul de pertussis, deși reactivitatea încrucișată a unor antigene (precum hemaglutinina filamentoasă sau pertactina) între diferite specii de *Bordetella* face dificil diagnosticul serologic printr-un singur tip de anticorp. Prezentarea medicală tardivă și imunizarea anterioară complică și ele diagnosticul serologic, întrucât prima probă obținută poate fi recoltată deja în faza de convalescență. În prezent, se încearcă stabilirea unor criterii serologice de diagnostic, bazate pe comparații între rezultatele obținute pe o singură probă cu valori stabilite în populație; pe viitor, măsurarea anticorpilor împotriva toxinei pertussis va deveni mai standardizată, putând fi utilizată în scop diagnostic.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Un copil care se prezintă cu tuse convulsivă, urmată de o inspirație șuierătoare sau vărsături prezintă cu o mare probabilitate infecție cu *B. pertussis* sau *B. parapertussis*; prezența limfocitozei crește probabilitatea etiologiei *B. pertussis*. Există situații în care anumite virusuri, precum virusul respirator sincițial sau adenovirusul, se izolează de la pacienți care clinic prezintă tuse convulsivă, situație în care aceste virusuri apar probabil în context co-infecțios cu *B. pertussis*.

În cazul adolescenților și al adulților, care de obicei nu prezintă tuse convulsivă sau inspirație șuierătoare, diagnosticul diferențial al maladiei tusigene prelungite este mai amplu. Trebuie suspicionată tusea convulsivă la oricare pacient care prezintă tuse ce nu se ameliorează în 14 zile, tuse convulsivă de orice durată, tuse urmată de vărsături (adolescenți și adulți) sau orice simptome respiratorii care apar la o persoană venită în contact cu un caz de pertussis confirmat prin analize de laborator. Alte etiologii care trebuie luate în considerare sunt infecțiile produse de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virusul gripal și alte virusuri respiratorii. Cauze neinfecțioase frecvente de tuse prelungită la adulți sunt utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, hiperreactivitatea căilor aeriene sau refluxul gastroesofagian.

TRATAMENT Tusea convulsivă

ANTIBIOTICE Scopul tratamentului antibiotic în tusea convulsivă este eradicarea infecției nazofaringiene; terapia antibiotică nu modifică semnificativ evoluția clinică a bolii, decât dacă este administrată precoce, în cursul fazei catarale. Macrolidele reprezintă tratamentul de elecție în pertussis (tabelul 53-2); au fost raportate tulpini de *B. pertussis* rezistente la aceste antibiotice, însă acestea sunt rare. Pacienților alergici la macrolide li se poate administra trimetoprim-sulfametoxazol.

TRATAMENT SUPORTIV Sugarii mici prezintă rate înalte de complicații și deces secundar pertussis; ca atare, majoritatea sugarilor (și a copiilor mai mari cu boală severă) necesită spitalizare. Un mediu liniștit ar putea scădea stimularea excesivă, care poate declanșa episoadele de tuse convulsivă. Utilizarea agoniștilor β-adrenergici și/sau a glucocorticoizilor este recomandată de unele autorități în domeniu, însă acești compuși nu și-au dovedit eficiența. Medicamentele supresive ale tusei nu sunt eficiente, nefiind recomandate în conduita terapeutică a pertussis.

MĂSURI DE CONTROL AL INFECȚIEI Pacienții spitalizați cu pertussis ar trebui plasați în izolare respiratorie, luându-se măsuri specifice bacteriilor răspândite prin picături respiratorii de dimensiuni mari. Izolarea ar trebui să dureze cinci zile, după inițierea tratamentului cu eritromicină, sau trei săptămâni (până când culturile nazofaringiene sunt constant negative) în cazul pacienților care nu tolerează terapia antibiotică.

TABELUL 53-2
ANTIBIOTERAPIA ÎN TUSEA CONVULSIVĂ

ANTIBIOTIC	DOZA ZILNICĂ LA ADULT	FRECVENȚĂ	DURATĂ (ZILE)	COMENTARII
Estolat de eritromicină	1-2 g	Împărțit în 3 doze	7–14	Reacții adverse gastrointestinale frecvente
Claritromicină	500 mg	Împărțit în 2 doze	7	
Azitromicină	500 mg în prima zi, apoi 250 mg	O doză/zi	5	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg trimetoprim, 800 mg sulfametoxazol	Împărțit în 2 doze	14	Pentru pacienții alergici la macrolide, datele referitoare la eficiență sunt limitate

PROFILAXIE

Chimioprofilaxia

Având în vedere riscul ridicat de transmitere a *B. pertussis*, chimioprofilaxia se recomandă pe scară largă coabitanților bolnavilor cu tuse convulsivă. Eficiența acesteia, deși nedovedită, este susținută de diverse studii epidemiologice ale unor epidemii instituționale și comunitare. În cadrul singurului studiu randomizat placebo-controlat, estolatul de eritromicină (50 mg/kg/zi împărțit în trei doze, doză maximă de 1 g/zi) a fost eficient în reducerea incidenței cazurilor de pertussis confirmate bacteriologic cu 67%; totuși, nu a existat o scădere a incidenței bolii clinic manifeste. În ciuda acestor rezultate descurajante, multe autorități în domeniu continuă să recomande chimioprofilaxia, în special în cazul familiilor cu membri la risc înalt de îmbolnăvire (copii cu vârsta sub un an, femei gravide). Nu există date referitoare la utilizarea profilactică a macrolidelor mai noi, însă aceste antibiotice sunt frecvent utilizate datorită profilului favorabil al toleranței și al eficienței.

Imunizarea

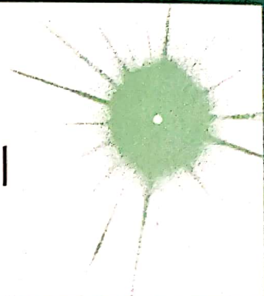
(Vezi și cap. 4) Imunizarea activă reprezintă principala metodă prin care se realizează profilaxia tusei convulsive. Vaccinul pertussis, folosit de peste 80 de ani, a devenit disponibil pe scară largă în America de Nord după 1940; numărul cazurilor raportate de pertussis a scăzut de atunci cu > 90%. Vaccinul celular cu pertussis se prepară prin încălzire, inactivare chimică și purificare a bacililor de *B. pertussis*. Deși eficient (estimare medie a eficacității, 85%; intervalul pentru diferiți produși, 30-100%), vaccinul celular conduce la reacții adverse frecvente (febră, durere la locul de injectare, eritem, edem, iritabilitate) sau mai rare (convulsii febrile, episoade hipotonice hiporesponsive). Asocieri nefundamentate între vaccinul pertussis și encefalopatie, sindromul morții subite la sugar sau autism au dat naștere unei campanii antivaccinale agresive. Dezvoltarea vaccinurilor acelulare pertussis, care sunt eficiente, însă mai slab reactogene, a crescut gradul de acceptare a vaccinului pertussis în schemele combinate de vaccinare din copilărie.

Deși vaccinurile celulare sunt utilizate în continuare pe scară largă în regiunile în curs de dezvoltare ale lumii, în țările industrializate schemele de vaccinare a copiilor utilizează doar formula acelulară de vaccin pertussis. În America de Nord, vaccinul acelular pertussis pentru copii se administrează sub forma unei serii primare alcătuite din trei doze, la 2, 4 și 6 luni de viață, cu un rapel la 15-18 luni și un altul la 4-6 ani.

Deși a existat o multitudine de vaccinuri pertussis, doar câteva mai sunt disponibile comercial în prezent; toate acestea conțin toxoidul pertussis și hemaglutinina filamentoasă. Unul dintre vaccinurile pertussis acelulare conține pertactină, în timp ce altul conține pertactină și două tipuri de fimbrii. Având în vedere rezultatele unor studii de eficiență de fază a treia, majoritatea experților au concis că vaccinurile acelulare pertussis alcătuite din două componente sunt mai eficiente ca vaccinurile monocomponente și că adiția pertactinei crește și mai mult eficiența. Adaosul suplimentar al fimbriilor pare să crească eficiența protecției în cazurile mai ușoare de boală. În două studii, protecția conferită de vaccinul pertussis s-a corelat cel mai bine cu producerea de anticorpi împotriva pertactinei, a fimbriilor și a toxinei pertussis.

Formulele de vaccin pertussis acelular pentru adulți s-au dovedit sigure, imunogene și eficiente în studiile clinice care au inclus adolescenți și adulți, fiind în prezent recomandate pentru imunizarea de rutină la aceste grupuri de vârstă în mai multe țări, precum și în SUA. În această țară, adolescenții ar trebui să primească o doză de vaccin antidifterie-tetanos-pertussis acelular în formulă pentru adulți în cadrul vizitei la medicul de familie în preadolescență, iar toți adulții nevaccinați ar trebui să primească o doză unică din acest vaccin combinat. În plus, se recomandă ca tot personalul medical din SUA să fie vaccinat împotriva tusei convulsive. Acoperirea vaccinală în rândul adolescenților americani a crescut de la 10,8 la 30,4% din 2006 în 2007. Creșterea suplimentară a acoperirii vaccinale ar putea permite un control mai bun al pertussis în cazul tuturor grupelor de vârstă, oferind protecție și copiilor prea tineri pentru a fi imunizați.





CAPITOLUL 54

BOLILE PRODUSE DE BACILII GRAM-NEGATIVI ENTERICI

Thomas A. Russo ■ James R. Johnson

CARACTERE GENERALE ȘI PRINCIPII

Bacilii gram-negativi enterici reprezintă o cauză frecventă de infecții, având ca țintă diverse situri anatomice, atât la pacienții fără comorbidități, cât și la cei imunocompromiși. Anumiți membri ai acestui grup au căpătat rezistență la tratamentul antimicrobian și au apărut noi tipuri de sindroame infecțioase. Astfel, o cunoaștere aprofundată a manifestărilor clinice și a posibilităților terapeutice sunt necesare pentru rezultate optime în abordarea acestor sindroame infecțioase.

EPIDEMIOLOGIE

Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia și *Edwardsiella* sunt componente ale florei normale colonice animale și umane și ale florei aparținând unei varietăți de habitate, inclusiv unitățile de îngrijire pe termen lung (azile) sau ale spitalelor. În consecință, cu excepția anumitor tipuri patogene intestinale de *E. coli*, bacilii gram-negativi enterici sunt patogeni globali. La persoanele sănătoase, *E. coli* reprezintă specia predominantă de bacili gram-negativi (BGN) din flora colonului. BGN (în principiu, *E. coli, Klebsiella* și *Proteus*) colonizează doar tranzitoriu orofaringele și pielea persoanelor sănătoase. Spre deosebire de această situație, în LCTF și spitale, o varietate de BGN este dominantă în flora mucoasă și a pielii, mai ales asociată utilizării antibioticelor, bolilor grave sau în cazul șederilor în spital prelungite. Colonizarea acestor specii poate să ducă la infecții; de exemplu, colonizarea orofaringiană poate produce pneumonie. În general, incidența infecțiilor cu aceste bacterii la adulți crește odată cu înaintarea în vârstă. Astfel, numărul acestor infecții crește concomitent cu creșterea vârstei medii a populației.

STRUCTURĂ ȘI FUNCȚIE

BGN prezintă o membrană externă extracitoplasmatică, trăsătură comună majorității BGN, alcătuită dintr-un bistrat lipidic cu proteine asociate, lipoproteine și polizaharide [capsulă, lipopolizaharid (LPZ)]. Membrana externă bacteriană se află la interfața cu mediul bacteriei, inclusiv cu gazda umană. Mai multe dintre componentele membranei externe joacă un rol esențial în patogeneza acestor bacterii și în rezistența acestora la antibiotice.

PATOGENEZĂ

Patogeneza infecțiilor produse de BGN depinde de factori de virulență bacterieni multipli. Posesia unor gene de virulență definește acești patogeni și le permite infectarea eficientă a gazdei. Gazdele și patogenii asociați au evoluat împreună prin coadaptare, speculându-se că infecția reprezintă doar un moment din spectrul continuu al relației dintre microbi și gazdele acestora. La un capăt al acestui spectru se află relațiile comensuale/simbiotice (de exemplu, mitocondriile – inițial bacterii – în celulele eucariote); la celălalt capăt, se află prognosticul letal, care se soldează cu decesul gazdei (de exemplu, infecția cu virusul Ebola). În cadrul acestui „joc de șah" între bacterii și gazdă, de-a lungul timpului, atât patogenii, cât și gazdele au dezvoltat diverse mecanisme care le permit ambilor parteneri coexistența **(tabelul 54-1)**.

Tulpinile patogene extraintestinale de *E. coli* (ExPEC) și alte genuri discutate în acest capitol produc infecții în afara tractului intestinal. Toți aceștia sunt patogeni primari extracelulari, având mai multe trăsături patogene în comun. Imunitatea înnăscută (activitatea complementului, a peptidelor antimicrobiene și a fagocitelor specializate) și cea umorală reprezintă principalele mecanisme de apărare ale gazdei. Atât susceptibilitatea la infecție, cât și severitatea acesteia cresc cu gradul de disfuncție sau deficiență ale acestor mecanisme (cap. 1). Pe de altă parte, caracteristicile de virulență ale tulpinilor de *E. coli* patogen intestinal – acele tulpini distincte care produc boala diareică – sunt în mare parte diferite de cele ale ExPEC sau ale altor BGN care provoacă infecții extraintestinale. Această distincție reflectă diferențe ale unor caracteristici specifice sitului de

TABELUL 54-1

INTERACȚIUNI DINTRE *E. COLI* EXTRAINTESTINAL PATOGEN ȘI GAZDA UMANĂ: O PARADIGMĂ PENTRU PATOGENII EXTRACELULARI EXTRAINTESTINALI GRAM-NEGATIVI

SCOPUL BACTERIEI	OBSTACOLELE GAZDEI	SOLUȚIA BACTERIEI
Atașarea extraintestinală	Fluxul de urină, pătura mucociliară	Multiple adezine (de exemplu, fimbriile de tipul I, S și F1C; pilii P)
Achiziția de nutrimente pentru creștere	Sechestrarea nutrimentelor (de exemplu, fierul reținut în depozitele intracelulare sau la nivel extracelular de către lactoferină și transferină)	Liza celulară (de exemplu, prin hemolizină), multiple mecanisme de competiție pentru fier (de exemplu, siderofore) și alte nutrimente
Evitarea inițială a activității bactericide a gazdei	Complement, celule fagocitare, peptide antimicrobiene	Polizaharidul capsular, lipopolizaharidul
Transmiterea	?	Distrugerea țesutului iritat, ceea ce conduce la creșterea excreției (de exemplu, toxine precum hemolizina)
Evitarea tardivă a activității bactericide a gazdei	Imunitatea dobândită (de exemplu, anticorpii specifici), tratamentul cu antibiotice	?Accesul intracelular, achiziția rezistenței la antibiotice

infecție și ale mecanismelor de apărare ale gazdei la acest nivel.

Factorii de virulență ai BGN patogeni extraintestinali îndeplinesc multe funcții. O anumită tulpină posedă, de obicei, mai multe adezine pentru legarea la diferite tipuri de celule ale gazdei (de exemplu, în cazul *E. coli*: fimbriile de tipul 1, S, F1c și pilii P). Acumularea de nutrimente (de exemplu, a fierului prin siderofori) necesită prezența mai multor gene, care sunt necesare, dar nu și suficiente pentru patogeneză. Capacitatea de a rezista activității bactericide a complementului și a fagocitelor în absența anticorpilor (de exemplu, conferită de capsulă sau de antigenul O al LPZ) este una dintre trăsăturile definitorii ale patogenilor extracelulari. Lezarea tisulară (mediată de hemolizină în cazul *E. coli*) poate facilita răspândirea la nivelul celulelor gazdei. Fără îndoială, există multe alte gene de virulență încă nedescoperite, înțelegerea noastră referitoare la multe aspecte ale patogenezei infecțiilor cu BGN fiind încă rudimentară (cap. 2).

Capacitatea de a induce șocul septic este o altă trăsătură definitorie a acestui tip de bacterii. BGN sunt cea mai frecventă cauză a acestui sindrom cu potențial letal. Fragmentul lipidic A al LPZ (prin interacțiunea cu receptorii Toll-like 4 ai gazdei) și probabil alți factori bacterieni stimulează un răspuns proinflamator al gazdei care, dacă persistă, conduce la apariția șocului (cap. 16).

Majoritatea genurilor BGN prezintă mai multe variante antigenice (serotipuri). De exemplu, există > 150 de antigene O-specifice și > 80 de antigene capsulare ale *E. coli*. Această variabilitate antigenică, care permite evitarea mecanismelor imune ale gazdei și infecțiile recurente cu tulpini diferite ale aceleiași specii, a împiedicat dezvoltarea unor vaccinuri eficiente împotriva BGN (cap. 4).

SINDROAME INFECȚIOASE

Deși anumite tulpini de *E. coli* s-au dezvoltat sub formă de patogeni strict intestinali, producând gastroenterită prin diverse mecanisme patogene unice, infecțiile extraintestinale reprezintă principala formă de boală prezentată, în general, de BGN enterici. În funcție de gazdă și de patogen, aproape fiecare organ sau cavitate a corpului poate fi infectată de BGN. *E. coli* și, într-o măsură mai mică, *Klebsiella* și *Proteus* sunt responsabile de majoritatea infecțiilor extraintestinale cauzate de BGN, fiind cei mai virulenți patogeni din acest grup. Totuși, celelalte genuri devin din ce în ce mai importante, mai ales în rândul rezidenților din LCTF și a pacienților spitalizați. Acest spectru de patogeni, aflat în extindere continuă, este determinat în mare parte de rezistența la antibiotice, intrinsecă sau achiziționată de la alte bacterii, dar și de creșterea proporției indivizilor cu deficite imunitare. Rata mortalității este substanțială în cazul multor infecții cu BGN, corelându-se cu severitatea bolii. Cele mai problematice sunt pneumonia și bacteriemia (cu posibilă origine în orice sursă), complicate de insuficiența de organ (sepsis sever) și/sau șoc, pentru care ratele asociate de mortalitate sunt de 20-50%.

DIAGNOSTIC

Izolarea BNG de la nivelul unor situri anatomice sterile în mod normal semnifică aproape mereu infecție, în timp ce izolarea acestora din zone nesterile, mai ales de la nivelul unor plăgi deschise ale țesuturilor moi sau de la nivelul tractului respirator necesită corelații clinice pentru a diferenția colonizarea de infecție. Tentativele de identificare a BGN în laborator bazate pe fermentarea lactozei și pe

producerea de indoli (descriși pentru fiecare dintre următoarele genuri), posibile de obicei înainte de identificarea finală a microorganismului și determinarea susceptibilității antimicrobiene a acestuia, pot ghida terapia antimicrobiană empirică.

TRATAMENT Infecțiile produse de bacilii enterici gram-negativi

(Vezi și cap. 36) În acest capitol, va fi utilizată clasificarea cefalosporinelor realizată de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), care redenumește cefalosporinele de generația întâi, a doua, a treia și a patra ca cefalosporine I, II, III și, respectiv, IV. Termenii *extins* sau *spectru extins*, utilizați pentru descrierea cefalosporinelor de generația a treia sau a patra, vor fi evitați. Mai multe dovezi sugerează că inițierea precoce și corectă a terapiei antibiotice empirice în cursul infecțiilor cu BGN (mai ales în cazul infecțiilor severe) produce rezultate semnificativ mai bune. Familiarizarea cu tendințele de evoluție a rezistenței la antibiotice a BGN enterici este necesară pentru a putea selecta terapia antibiotică empirică adecvată, mai ales având în vedere intervalul de timp scurs între ratele de rezistență publicate și evoluția lor în timp real, cât și creșterea frecvenței BGN multirezistente. Totuși, chiar dacă tratamentul cu antibiotice cu spectru larg a fost inițiat și unele informații referitoare la sensibilitatea antimicrobiană au devenit disponibile, rămâne la fel de importantă utilizarea unui agent adecvat cu spectru mai restrâns. O astfel de conduită responsabilă va evita selecția inutilă a unor bacterii rezistente, cât și superinfecția cu astfel de bacterii, va scădea costurile asociate tratamentului și va maximiza longevitatea antibioticelor disponibile în prezent. De asemenea, este important să nu fie tratați pacienții care sunt doar colonizați și nu infectați. Profilul de rezistență al BGN variază în funcție de specie, locație geografică, utilizarea regională a antibioticelor și locația spitalicească (de exemplu, unitățile de terapie intensivă, față de secțiile obișnuite). În prezent, cei mai potriviți agenți activi împotriva BGN enterici sunt carbapenemii (de exemplu, imipenem), aminoglicozida amikacină, cefalosporina IV cefepim și piperacilina-tazobactam.



β-lactamazele inactivează agenții β-lactamici și sunt cei mai importanți mediatori ai rezistenței BGN la aceste antibiotice. Scăderea permeabilității și/sau efluxul activ al antibioticelor β-lactamice sunt mai rare, dar pot să apară singure sau în combinație cu mecanismele de rezistență mediate prin β-lactamaze. *β-lactamazele cu spectru larg* mediază rezistența la multe peniciline și cefalosporine I și sunt frecvent exprimate de BGN enterici. Aceste enzime sunt inhibate de agenți precum clavulanatul. *β-lactamazele cu spectru extins (ESBL)* conferă rezistență la aceleași antibiotice precum β-lactamazele cu spectru larg, precum și la cefalosporinele III, aztreonam și, uneori, și la cefalosporinele IV. Prevalența genelor care codifică ESBL, transmise prin intermediul plasmidelor, este în creștere la BGN la nivel mondial, ratele variind mult chiar și între spitalele din aceeași regiune. Până în prezent, ESBL au cea mai înaltă prevalență la *Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca* și *E. coli*, dar apar și la *Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Serratia* și alți BGN (fiind probabil chiar mai frecvente decât se cunoaște în prezent). Actualmente, prevalența regională a BGN producătoare de ESBL scade în grad astfel: America Latină > Pacificul de Vest > Europa > SUA și Canada. BGN producătoare de ESBL au fost descrise pentru prima oară în spitale și azile. Totuși, în ultima vreme, ESBL CTX-M au devenit din ce în ce mai frecvente la tulpinile de BGN comunitare. Epidemiile spitalicești cauzate de tulpinile producătoare de ESBL au fost asociate cu utilizarea crescută de cefalosporine III, mai ales a ceftazidimului. Carbapenemii sunt antibioticele cele mai adecvate împotriva tulpinilor producătoare de ESBL. BGN care exprimă ESBL ar putea prezenta și mutații ale porinelor, care conduc la scăderea accesului cefalosporinelor și a combinațiilor β-lactamine/inhibitori de β-lactamaze în celulele bacteriene. Astfel, tulpinile producătoare de ESBL ar trebui considerate rezistente la toate penicilinele, cefalosporinele și la aztreonam. Ceftobiprol, aflat în curs de examinare de către Food and Drug Administration (FDA), este o cefalosporină de clasă I cu activitate împotriva *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină și împotriva majorității Enterobacteriaceelor; totuși, prezintă o activitate slabă *in vitro* împotriva BGN producătoare de ESBL. Opțiunile pentru tratamentul oral al tulpinilor care exprimă ESBL CTX-M sunt limitate (vezi „Tratamentul infecțiilor extraintestinale cu *E. coli*", mai târziu).

β-lactamazele *AmpC* conferă rezistență împotriva acelorași antibiotice ca și ESBL și, în plus, împotriva cefamicinelor (de exemplu, cefoxitin și cefotetan). Enzimele AmpC rezistă inhibării exercitate de inhibitorii de β-lactamaze. Prezența constitutivă cromozomială a AmpC la aproape toate tulpinile de *Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus vulgaris, Providencia* și *Morganella* produce rezistență la aminopeniciline, cefazolin și cefoxitin. În plus, anumite tulpini de *E. coli, K. pneumoniae* și alte Enterobacteriaceae au dobândit plasmide care conțin genele pentru β-lactamazele AmpC. Cefalosporina IV cefepim este stabilă în prezența β-lactamazelor AmpC și este o opțiune terapeutică adecvată, dacă se poate exclude prezența concomitentă a ESBL.

Carbapenemazele (de exemplu, familiile IMP, VIM, și KPC) conferă rezistență la aceleași antibiotice ca ESBL și, în plus, și împotriva cefamicinelor și a carbapenemilor. Rezistența la fluorochinolone și aminoglicozide este frecventă. Ocazional, rezistența la carbapenemi este determinată de anumite β-lactamaze și de scăderea permeabilității. Din nefericire, BGN enterici producători de carbapenemaze devin din ce în ce mai frecvenți, infecția cu aceste tulpini fiind asociată cu rate crescute de mortalitate. Sistemele automate de testare a sensibilității pot fi ineficiente în detectarea carbapenemazelor, mai ales a celor care conferă rezistență la imipenem și meropenem.

Rezistența la ertapenem este cel mai sensibil marker al rezistenței la carbapenemi în sistemele automatizate. O creștere a concentrației minime inhibitorii a carbapenemilor trebuie să conducă la efectuarea unor studii adiționale prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru identificarea genelor de rezistență sau la efectuarea unui test Hodge; aceste metode au o capacitate mai mare de a detecta tulpinile producătoare de carbapenemaze. Tigeciclina și polimixinele prezintă cea mai mare activitate *in vitro* împotriva acestor tulpini. Totuși, tigeciclina atinge concentrații reduse în ser și sânge, ceea ce trage un semnal de alarmă cu privire la utilizarea acesteia în caz de bacteriemie sau în infecțiile de tract urinar (ITU). Mai mult, apariția rezistenței la acești compuși aduce în discuție riscul apariției unei ere postantibioterapie în ceea ce privește BGN.

Rezistența la fluorochinolone este determinată, de obicei, de modificările sitului țintă (ADN girază și/sau topoizomeraza IV), cu sau fără scăderea permeabilității, eflux activ sau protecția situsului țintă. Rezistența la fluorochinolone este din ce în ce mai prevalentă la BGN și se asociază cu rezistența la alte clase de antibiotice; de exemplu, 20-80% din BGN enterici producători de ESBL sunt rezistente și la fluorochinolone. În prezent, fluorochinolonele nu ar trebui considerate eficiente în tratamentul empiric al infecțiilor cu BGN la pacienții aflați în stare critică.

Având în vedere creșterea prevalenței BGN MDR, este rezonabilă combinarea agenților pentru tratamentul empiric al infecțiilor cu BGN la pacienții în stare gravă (până la obținerea rezultatelor testelor de sensibilitate). Rezistența antimicrobiană poate uneori să nu fie evidentă la testele *in vitro*; astfel, este importantă evaluarea răspunsului clinic la tratament. În plus, rezistența poate să evolueze în cursul terapiei (de exemplu, prin dezinhibarea stabilă a β-lactamazelor AmpC). În plus, drenajul abceselor și îndepărtarea corpilor străini infectați sunt frecvent necesare pentru obținerea vindecării. BGN se izolează frecvent în cadrul unor infecții polimicrobiene, în care este greu de descifrat rolul fiecărui patogen în parte (cap. 69). Deși unii BGN sunt mai patogeni ca alții, este prudent ca, în măsura posibilităților, să se aleagă un regim antibiotic activ împotriva tuturor BGN identificați, întrucât toți aceștia au capacitate patogenă. În sfârșit, trebuie să se aibă mereu în vedere posibilitatea unei superinfecții (de exemplu, colita cu *Clostridium difficile*).

PROFILAXIE

(Vezi și cap. 14) Aderența strictă a personalului medical la protocoalele de igienă a mâinilor și evitarea utilizării inadecvate a antibioticelor sunt măsuri cheie în prevenirea infecțiilor și a dezvoltării adiționale a rezistenței la antibiotice. De asemenea, trebuie să se ia măsuri de precauție la contactul cu pacienții colonizați sau infectați cu BGN rezistenți la carbapenemi (și posibil și cu alte bacterii MDR). Este important să se evite utilizarea dispozitivelor implantabile (precum cateterele urinare sau intravasculare, tuburile endotraheale) și, atunci când acestea sunt necesare, plasarea acestora în conformitate cu protocoalele aflate în vigoare pentru a reduce riscul infecțiilor. Poziționarea (capul patului la un unghi de $\geq 30^0$) și igiena orală adecvată scad incidența pneumoniei la pacienții ventilați.

INFECȚIILE CU *ESCHERICHIA COLI*

TULPINILE COMENSUALE

În cea mai mare parte, variantele comensuale de *E. coli*, care reprezintă cea mai mare parte a florei intestinale normale facultative în cazul omului, conferă numeroase beneficii gazdei (de exemplu, rezistență la colonizarea cu microorganisme patogene). Acestor tulpini le lipsesc în mod normal factorii de virulență care le permit tulpinilor patogene extraintestinale și intestinale *E. coli* să producă boală în afara și la nivelul tractului gastrointestinal. Totuși, chiar și tulpinile comensuale de *E. coli* pot fi implicate în infecții extraintestinale în prezența unor factori agravanți, precum corpii străini (de exemplu, un cateter urinar), gazdele imunocompromise (de exemplu, anomalii locale anatomice sau funcționale, precum obstrucția de tract urinar sau biliar sau imunocompromiterea sistemică) sau un inocul care este de mari dimensiuni sau conține un amestec de specii bacteriene (de exemplu, contaminarea fecală a cavității peritoneale).

TULPINI PATOGENE EXTRAINTESTINALE (ExPEC)

Majoritatea tulpinilor de *E. coli* izolate în unele infecții simptomatice ale tractului urinar, ale sângelui, ale lichidului cefalorahidian, ale tractului respirator și ale peritoneului (peritonită bacteriană spontană) pot fi diferențiate de tulpinile patogene comensuale și intestinale ale *E. coli* prin profilul distinctiv alcătuit din factorii de virulență (tabelul 54-1) și prin contextul filogenetic. Tulpinile ExPEC pot produce și infecția plăgilor chirurgicale, osteomielită și miozită, însă numărul cazurilor evaluate până în prezent este prea mic pentru o estimare de calitate a proporțiilor.

Asemănător *E. coli* comensual (dar spre deosebire de *E. coli* patogen intestinal), tulpinile ExPEC se găsesc frecvent la nivelul florei intestinale a indivizilor sănătoși și nu produc gastroenterită la oameni. Deși dobândirea unei tulpini ExPEC de către gazdă este necesară înainte de producerea unei infecții cu ExPEC, această etapă nu este pasul de limitare a ratei; în schimb, constă în accesul tulpinii ExPEC de la nivelul sitului său de colonizare (de exemplu, colonul, vaginul sau orofaringele) spre un sit steril în mod normal, extraintestinal (de exemplu, tractul urinar, cavitatea peritoneală sau plămânii). Tulpinile ExPEC au dobândit gene care codifică diverși factori de virulență extraintestinali care permit bacteriilor să producă infecții în afara tractului gastrointestinal atât la gazdele normale, cât și la cele imunocompromise (tabelul 54-1). Aceste gene de virulență sunt, în mare parte, diferite de cele care le permit tulpinilor patogene intestinale să producă boala diareică. Toate grupele de vârstă, toate tipurile de gazde și aproape

toate organele și siturile anatomice sunt susceptibile la infecția cu ExPEC. Chiar și gazdele sănătoase anterior pot să devină grav bolnave sau chiar să decedeze consecutiv infecției cu ExPEC; totuși, prognosticul nefast este mai frecvent în cazul gazdelor cu comorbidități și deficite ale mecanismelor de apărare. *E. coli* este cel mai frecvent BGN enteric care produce infecție extraintestinală în ambulatoriu, în azile și în spitale. Diversitatea și impactul medical și economic al infecțiilor cu ExPEC devin evidente consecutiv studierii următoarelor sindroame specifice.

Sindroame infecțioase extraintestinale

Infecțiile de tract urinar

Tractul urinar este cea mai frecventă localizare a infecției cu ExPEC. O infecție excesiv de frecventă printre pacienții ambulatori, ITU este responsabilă de 1% din consultațiile medicale în ambulatoriu în SUA și pe locul doi ca motiv de spitalizare (pe locul întâi fiind infecțiile respiratorii). ITU sunt cel mai bine descrise în funcție de sindromul clinic (de exemplu, cistită necomplicată, pielonefrită și ITU asociată cateterelor) și în contextul unor gazde specifice (de exemplu, femeile în premenopauză, gazdele imunocompromise; cap. 28). *E. coli* este patogenul cel mai frecvent al tuturor sindroamelor de ITU/combinații de grup țintă. În fiecare an, în SUA, *E. coli* produce 85-90% din 6-8 milioane de episoade de cistită necomplicată la femeile în premenopauză, cu costuri directe pentru sistemul de sănătate estimate la 1,6 miliarde de dolari. Mai mult, 20% din femeile cu un episod inițial de cistită dezvoltă recurențe frecvente (de la 0,3 la > 20/an).

Cistita necomplicată, cel mai frecvent sindrom ITU acut, se manifestă prin disurie, polakiurie și durere suprapubiană. Febra și/sau lombalgiile sugerează progresia spre pielonefrită. Chiar și în prezența tratamentului adecvat al pielonefritei, febra poate persista 5-7 zile până la dispariția completă. Febra sau neutrofilele persistent crescute sau în creștere ar trebui să conducă la cercetarea prezenței unui abces intrarenal sau perirenal și/sau obstrucție renală. Modificările parenchimului renal și scăderea funcției renale în pielonefrită apar în primul rând din cauza obstrucției urinare. Femeile gravide au un risc neobișnuit de mare de a dezvolta pielonefrită, ceea ce poate să afecteze evoluția sarcinii. Prin urmare, screeningul prenatal pentru și tratamentul bacteriuriei asimptomatice reprezintă măsuri standard la gravide. Infecția prostatică reprezintă o complicație a ITU la bărbați. Diagnosticul și tratamentul ITU, așa cum este detaliat în cap. 28, trebuie adaptat gazdei, tipului de infecție și modelelor locale de sensibilitate la antibiotice.

Infecțiile abdominale și pelviene

Abdomenul/pelvisul este a doua cea mai frecventă locație a infecțiilor extraintestinale cu *E. coli*. La acest nivel, se descriu mai multe sindroame clinice, precum peritonita acută secundară contaminării fecale, peritonita bacteriană spontană, peritonita asociată dializei, diverticulita, apendicita, abcesele intraperitoneale sau viscerale (hepatice, pancreatice sau splenice), pseudochisturile pancreatice infectate, colangita septică și/sau colecistita. În cazul infecțiilor intraabdominale, *E. coli* poate fi izolat fie singur, fie împreună (cazul mai frecvent) cu alte bacterii facultative și/sau anaerobe ale florei intestinale (cap. 25).

Pneumonia

E. coli nu este considerat în mod obișnuit o cauză de pneumonie (cap. 18). BGN enterici sunt responsabili de doar 2-5% din cazurile de pneumonie comunitară (CAP), în parte datorită faptului că aceste bacterii colonizează orofaringele doar în mod tranzitoriu și doar la o minoritate dintre pacienții sănătoși. Totuși, ratele colonizării orale cu *E. coli* și cu alți BGN enterici cresc concomitent cu creșterea severității bolii de bază și cu utilizarea antibioticelor. În consecință, BGN reprezintă o cauză frecventă a pneumoniei în rândul rezidenților din azile și cea mai frecventă cauză de pneumonie nosocomială (HAP) (cap. 25), mai ales în cazul pacienților din postoperator sau din unitățile de terapie intensivă (de exemplu, pneumonia asociată utilizării ventilatoarelor). Infecția pulmonară este în mod normal achiziționată prin aspirarea unor volume mici, însă poate să apară și prin diseminare hematogenă, situație în care apar multiple infiltrate nodulare. Necroza tisulară, cauzată probabil de citotoxinele produse de BGN, este frecventă. În ciuda variațiilor instituționale semnificative, *E. coli* este al treilea sau al patrulea cel mai frecvent izolat BGN în cazul pneumoniei nosocomiale, fiind responsabil de 5-8% din cazurile de pneumonie atât în registrele din SUA, cât și în cele din Europa. Indiferent de condițiile individuale ale gazdei, pneumonia cu BGN enterici este o boală gravă, cu rate înalte ale mortalității brute și atribuibile (20-60% și, respectiv, 10-20%).

Meningita

(Vezi și cap. 31) *E. coli* este una dintre cele două cauze principale de meningită neonatală, cealaltă fiind streptococul de grup B. Majoritatea tulpinilor de *E. coli* care provoacă meningită neonatală posedă antigenul capsular K1 și derivă dintr-o grupă mică de clone bacteriene asociate cu meningita. După prima lună de viață, meningita cu *E. coli* este rară, apărând mai ales în contextul lezării meningelor prin craniotomie sau traumatisme, sau în prezența cirozei. La pacienții cu ciroză care dezvoltă meningită, se presupune că însămânțarea meningelor apare din cauza scăderii epurării hepatice a bacteriemiei din vena portă.

Celulita/infecțiile musculoscheletale

E. coli este o cauză frecventă a infecțiilor ulcerelor de decubit și, ocazional, a infecțiilor ulcerelor și plăgilor membrelor inferioare la pacienții diabetici și la alte gazde compromise neurovascular. În aceste condiții, poate să apară osteomielită secundară diseminării prin contiguitate. *E. coli* produce și celulită sau infecții ale plăgilor arse sau ale plăgilor chirurgicale (fiind responsabilă de 10% din infecțiile acestora), mai ales atunci când infecția debutează în proximitatea perineului. Osteomielita hematogenă, cu precădere cea a corpilor vertebrali, este cauzată mai frecvent de *E. coli* decât se consideră în mod normal; frecvența acestei etiologii ajunge la 10% din cazuri în unele serii (cap. 23). *E. coli* produce ocazional infecții asociate dispozitivelor ortopedice sau artrită septică și, rareori, miozită hematogenă. Miozita membrului superior sau fasceita produsă de *E. coli*

ar trebui să conducă la cercetarea unei cauze abdominale, cu diseminare prin continuitate.

Infecția endovasculară

Deși este una dintre cele mai frecvente cauze de bacteriemie, *E. coli* însămânțează rareori valvele cardiace native. Atunci când se întâmplă, infecția se suprapune de obicei unor leziuni valvulare preexistente. În schimb, infectarea anevrismelor sau a grefelor vasculare cu *E. coli* este frecventă.

Alte infecții

E. coli poate să infecteze aproape orice organ sau regiune anatomică. Produce ocazional mediastinită preoperatorie sau sinuzită complicată și, rareori, endoftalmită sau abcese cerebrale.

Bacteriemia

Bacteriemia cu *E. coli* poate să apară secundar infecției primare a oricărui sit extraintestinal. În plus, bacteriemia primară cu *E. coli* poate să aibă ca origine dispozitivele intravasculare implantate percutanat, procedurile de biopsiere transrectale sau creșterea permeabilității mucoasei intestinale care apare la nou-născuți în condiții de neutropenie, mucozită indusă de chimioterapie, traumatisme sau arsuri. Proporția cazurilor nosocomiale de bacteriemie primară cu *E. coli* este similară cu cea a cazurilor comunitare. În majoritatea studiilor, *E. coli* și *S. aureus* sunt cele mai frecvente tulpini relevante clinic izolate la nivelul hemoculturilor. *E. coli* este responsabil pentru 17-37% din cazurile de bacteriemie și este cel mai frecvent BGN izolat în hemoculturi în ambulatoriu și în cele mai multe azile și spitale. Izolarea *E. coli* din sânge este aproape mereu semnificativă clinic și este acompaniată tipic de sindrom septic, sepsis sever (disfuncția cel puțin a unui organ sau a unui sistem, indusă de sepsis) sau șoc septic (cap. 16). Luând în considerare calculele bazate pe estimări conservatoare ale incidenței sepsisului sever (0,76/1.000), contribuția proporțională a *E. coli* la sepsisul sever (17%) și rata de mortalitate asociată sepsisului de 30%, se ajunge la un total estimativ de 265.000 de decese anual la nivel mondial în urma acestei afecțiuni.

Tractul urinar este cea mai frecventă sursă a bacteriemiei cu *E. coli*, fiind responsabilă de cel puțin o jumătate și până la două treimi dintre episoade. Bacteriemia cu origine la nivelul tractului urinar este frecventă mai ales la pacienții cu pielonefrită, cu obstrucția tractului urinar sau cu instrumentare urinară în prezența urinei infectate. Abdomenul este a doua cea mai frecventă origine a bacteriemiei cu *E. coli*, fiind responsabilă de 25% din episoade. Deși obstrucția biliară (calculi, tumori) sau tulburările tractului gastrointestinal sunt responsabile pentru multe dintre aceste cazuri, unele surse abdominale (de exemplu, abcesele) sunt deosebit de silențioase clinic, necesitând identificare prin studii de imagistică (de exemplu, CT). Astfel, medicul ar trebui să fie precaut în declararea tractului urinar drept sursă a bacteriemiei cu *E. coli* în absența simptomelor și a semnelor caracteristice ale ITU. Alte surse ale bacteriemiei cu *E. coli* pot fi infecțiile țesuturilor moi, ale oaselor, ale plămânilor sau ale cateterelor intravasculare.

Diagnostic

Tulpinile de *E. coli* care provoacă infecții gastrointestinale cresc, de obicei, atât pe medii aerobe, cât și anaerobe standard în 24 de ore, fiind ușor de identificat de laboratorul de microbiologie clinică prin criterii biochimice de rutină. Peste 90% din tulpinile ExPEC fermentează rapid lactoza și sunt indol pozitivi.

TRATAMENT **Infecțiile extraintestinale cu *E. coli***

În trecut, majoritatea tulpinilor de *E. coli* erau înalt susceptibile la o gamă largă de antibiotice. Din nefericire, această situație s-a schimbat și, dintre enterobacterii, *E. coli* este specia la care rezistența a evoluat cel mai rapid. În general, prevalența înaltă a rezistenței împiedică utilizarea empirică a ampicilinei sau a amoxicilinei/clavulanat chiar și pentru infecțiile comunitare. Prevalența rezistenței la cefalosporinele I și la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) este în creștere printre tulpinile comunitare din SUA (cu rate de 10-40% în prezent) și chiar mai înalte de atât în afara Americii de Nord. Până de curând, TMP-SMX era antibioticul de elecție pentru tratamentul cistitei necomplicate. Deși utilizarea empirică în continuare a TMP-SMX va conduce probabil la scăderea ratelor de vindecare, schimbarea acestei clase cu o alta (de exemplu, cu fluorochinolone) va avea același efect de accelerare a rezistenței, o tendință care s-a observat deja în unele zone. Peste 90% din tulpinile care provoacă cistită necomplicată sunt în continuare susceptibile la nitrofurantoină și fosfomicină. Prevalența rezistenței la fluorochinolone a crescut treptat în ultima decadă (de la 5 la 20% în America de Nord între 2002 și 2005 și de la 8 la 25% în cazul tulpinilor izolate prin hemoculturi în Marea Britanie și Irlanda între 2001 și 2006) și este chiar mai înaltă în alte regiuni (Mexic, India). Prevalența este mai înaltă în zonele unde se utilizează pe scară largă profilaxia cu fluorochinolone (de exemplu, la pacienții cu leucemie, recipienții de transplant și pacienții cu ciroză) și printre tulpinile izolate din azile și din spitale. În ceea ce privește rezistența la cefalosporine, datele de la National Healthcare Safety Network (NHSN) din SUA arată că doar 6% din infecțiile cu *E. coli* asociate dispozitivelor implantabile sau plăgilor chirurgicale au fost cauzate de tulpini rezistente la cefalosporinele III în 2006-2007. Totuși, au fost raportate rate semnificativ mai mari în afara Americii de Nord; 54% din tulpinile izolate evaluate de către The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) în 2002-2007 s-au dovedit rezistente. Tulpinile producătoare de ESBL sunt din ce în ce mai prevalente, atât tulpinile asociate îngrijirilor medicale (5-10%), cât și cele asociate tratamentului în ambulatoriu (valorile diferă în funcție de regiune). Un număr din ce în ce mai mare de raportări declară tulpini de *E. coli* care provoacă ITU comunitare ce produc ESBL CTX-M. Datele sugerează că tulpinile CTX-M rezistente la fluorochinolone sunt contractate prin consumul pro-

duselor din carne provenite de la animale tratate cu cefalosporine III și IV și cu fluorochinolone. Opțiunile de tratament sunt limitate în cazul infecțiilor cu aceste tulpini; totuși, datele *in vitro* și datele clinice limitate sugerează că fosfomicina și – în cazul cistitei – și nitrofurantoina rămân opțiuni terapeutice adecvate. Carbapenemii (de exemplu, imipenem) și amikacina sunt cei mai activi agenți empirici, însă în prezent se înregistrează o creștere a frecvenței tulpinilor producătoare de carbapenemaze (între 1-5% din tulpinile asociate tratamentelor medicale). În cazul acestor tulpini pan-rezistente, cele mai frecvent utilizate sunt tigeciclina și polimixina B. Având în vedere aceste tendințe de apariție a rezistenței la antibiotice, este esențială utilizarea antibioticelor cu spectrul cel mai îngust posibil și evitarea tratării pacienților colonizați, dar neinfectați, astfel încât selecția permanent în creștere a unor bacterii din ce în ce mai rezistente să nu fie alimentată inutil.

TULPINILE PATOGENE INTESTINALE

Anumite tulpini de *E. coli* sunt capabile să producă boală diareică. Alți patogeni intestinali importanți sunt discutați în cap. 26, 46, 58 și 61. Cel puțin în țările industrializate, tulpinile intestinale patogene de *E. coli* sunt uneori întâlnite în flora fecală a persoanelor sănătoase, fiind cu o probabilitate mare strict patogene. Aceste tulpini au dezvoltat capacitatea de a produce enterită, gastroenterită, enterocolită și colită atunci când sunt ingerate în cantități suficiente de o gazdă naivă. Există cel puțin cinci patotipuri diferite de *E. coli* patogene intestinale. (1) *E. coli* producător de toxină Shiga (STEC), (2) *E. coli* enterotoxigen (ETEC), (3) *E. coli* enteropatogen (EPEC), (4) *E. coli* enteroinvaziv (EIEC) și (5) *E. coli* enteroagregativ (EAEC). *E. coli* difuz aderent (DAEC) și *E. coli* citodetașant sunt alte patotipuri posibile. Transmiterea apare predominant pe cale alimentară, prin alimente sau apă contaminate cu ETEC, STEC/EHEC, EIEC și EAEC, și prin transmitere interindividuală în cazul EPEC (și, ocazional, pentru STEC/EHEC). Aciditatea gastrică conferă un grad de protecție împotriva infecției; astfel, persoanele cu hipoaciditate gastrică au o susceptibilitate crescută la aceste infecții. Omul reprezintă principalul rezervor de boală (cu excepția STEC/EHEC, pentru care bovinele reprezintă principalul rezervor); gama de gazde care pot fi infectate pare să fie dictată de factorii de atașament specifici de specie. Deși există un grad de suprapunere, fiecare patotip posedă o combinație unică de trăsături de virulență, care alcătuiesc un mecanism patogenic intestinal distinctiv **(tabelul 54-2)**. Aceste tulpini sunt în mare parte incapabile de a produce boală în afara tractului digestiv. Cu excepția STEC/EHEC și a EAEC, bolile produse de acest grup apar în primul rând în țările în curs de dezvoltare.

TABELUL 54-2
***E. COLI* PATOGEN INTESTINAL**

PATOTIP[a]	EPIDEMIOLOGIE	SINDROM CLINIC[b]	TRĂSĂTURĂ MOLECULARĂ DEFINITORIE	ELEMENT GENETIC RESPONSABIL[c]
STEC/EHEC	Alimente, apă, interindividual; toate vârstele, țări industrializate	Colită hemoragică, sindrom hemolitic-uremic	Toxina Shiga	Stx1 lambda-like sau bacteriofagul care codifică Stx2
ETEC	Alimente, apă; copii mici și călătorii din țările în curs de dezvoltare	Diareea călătorului	Enterotoxinele termostabile sau termolabile, factorii de colonizare	Plasmide de virulență
EPEC	Interindividual; copii mici și nou-născuți în țările în curs de dezvoltare	Diaree apoasă, diaree persistentă	Aderență localizată, leziuni prin atașare sau prin ștergere la nivelul epiteliului intestinal	Insula de patogenicitate a plasmidei factorului de aderență EPEC [*locus for enterocyte effacemenet* (LEE)]
EIEC	Alimente, apă, copiii din și călătorii în țările în curs de dezvoltare	Dizenterie	Invazia celulelor epiteliale colonice, multiplicarea intracelulară, răspândirea de la celulă la celulă	Mai multe gene conținute în principal într-o plasmidă de virulență de mari dimensiuni
EAEC	?Alimente, apă; copiii din și călătorii în țările în curs de dezvoltare; toate vârstele, în țările industrializate	Diareea călătorului, diareea acută, diareea persistentă	Aderența difuză/agregativă, factorii de virulență reglați de AggR	Gene care codifică aderența sau toxine, cromozomiale sau plasmidice

[a]EAEC, *E. coli* enteroaderent; EHEC, *E. coli* enterohemoragic; EIEC, *E. coli* enteroinvaziv; EPEC, *E. coli* enteropatogen; ETEC, *E. coli* enterotoxigen; STEC, *E. coli* producătoare de toxină Shiga.
[b]Sindroamele clasice; vezi textul pentru detalii.
[c]Patogeneza include mai multe gene, inclusiv gene în plus față de cele listate.

E. coli producător de toxină Shiga și *E. coli* enterohemoragică

Tulpinile STEC/EHEC reprezintă un grup de patogeni care produc colită hemoragică și sindrom hemolitic-uremic (SHU). Au fost înregistrate mai multe epidemii de mari dimensiuni mediatizate intens, apărute consecutiv consumului de produse proaspete (de exemplu, salată, spanac, varză) și a cărnii de vită insuficient gătită. O157:H7 este serotipul cel mai frecvent, însă serogrupurile O6, O26, O55, O91, O103, O111, O113 și OX3 pot și ele produce aceste sindroame. Apariția manifestărilor clinice ale bolii depinde de capacitatea STEC/EHEC de a produce toxina Shiga (Stx2 și/sau Stx1). Tulpinile *Shigella dysenteriae*, care produc o toxină Shiga înrudită, pot induce același sindrom clinic. Stx2 și varianta Stx2C (care poate fi prezentă variabil în combinație cu Stx2 și/sau Stx1) par să fie mai importante ca Stx1 în determinarea SHU. Toate toxinele Shiga studiate până în prezent sunt multimeri care compun o subunitate A enzimatic activă și cinci subunități B identice, care mediază legarea la globozil ceramide (glicolipide asociate membranelor, exprimate pe anumite celule gazdă). Subunitatea A din Stx1 clivează o adenină de la subunitatea ribozomală 28S a celulelor gazdei, inhibând astfel în manieră ireversibilă funcția ribozomală, în timp ce subunitatea A din Stx2 inactivează *Bcl2*, inducând apoptoza.

Patogenitatea tulpinilor STEC necesită proprietăți adiționale, precum toleranța la acid și aderența. Majoritatea tulpinilor care produc boală posedă LEE (locusul cromozomial pentru *enterocyte effacement)*. Această insulă de patogenitate a fost descrisă pentru prima oară la tulpinile de EPEC și conține gene care mediază aderența la celulele epiteliale intestinale. Tulpinile EHEC alcătuiesc un subgrup de tulpini STEC care posedă *stx1* și/sau *stx2*, precum și LEE.

Animalele domestice rumegătoare, mai ales vacile și viţeii mici, servesc ca rezervor major pentru STEC/EHEC. Carnea de vită – cea mai frecventă sursă alimentară de tulpini STEC/EHEC – este adeseori contaminată în timpul procesării. În plus, fecalele provenite de la vite sau alte animale (inclusiv sub forma fertilizatoarelor) pot contamina anumite produse (cartofi, salată, spanac, varză, mere căzute), iar scurgerile de fecale din asemenea surse pot contamina sistemele de apă. Grădinile zoologice unde vizitatorii pot mângâia animalele reprezintă o altă sursă posibilă de infecție. Se estimează că < 10^2 UFC de STEC/EHEC pot produce îmbolnăvire. Astfel, pe lângă o contaminare redusă a alimentelor și a mediului (de exemplu, în apa înghițită în timpul înotului), transmiterea interindividuală (de exemplu, în instituții sau în centre de îngrijire precum creșele) reprezintă o importantă rută secundară de diseminare. S-au descris și infecții asociate laboratoarelor. Boala produsă de acest grup de patogeni apare atât sub forma epidemiilor, cât și a cazurilor sporadice, cu o incidență maximă în timpul verii.

Spre deosebire de celelalte patotipuri intestinale, STEC/EHEC produce mai frecvent infecții în țările industrializate decât în cele în curs de dezvoltare. Tulpinile O157:H7 se află pe locul patru ca etiologie a bolii diareice bacteriene în SUA (după *Campylobacter*, *Salmonella* și *Shigella*). Colonizarea colonului și, probabil, și a ileonului produce simptome după o perioadă de incubație de 3-4 zile. Edemul colonului și diareea inițial secretorie evoluează spre sindromul tipic STEC/EHEC, cu diaree invazivă sanguinolentă (detectată prin anamneză sau examinare) în > 90% din cazuri. Durerile abdominale semnificative și prezența leucocitelor în fecale sunt frecvente (70% din cazuri), în timp ce febra apare rareori; absența febrei poate să conducă la diagnosticul incorect al unor etiologii neinfecțioase (de exemplu, volvulus intestinal, sindromul intestinului iritabil sau boală inflamatoare intestinală). Ocazional, infecțiile produse de *C. difficile*, *K. oxytoca* (vezi „Infecții cu *Klebsiella*" în continuare în acest capitol), *Campylobacter* și *Salmonella* au o prezentare clinică similară. Boala STEC/EHEC este de obicei autolimitată, cu o durată între 5 și 10 zile. O complicație rară, dar de temut, a acestei infecții este SHU, care apare la 2-14 zile după diaree în 2-8% din cazuri, afectând cel mai frecvent pacienții foarte tineri și foarte vârstnici. Se estimează că > 50% din toate cazurile de SHU din SUA și 90% din cazurile de SHU la copii sunt produse de STEC/EHEC. Această complicație este cauzată probabil de translocarea sistemică a toxinei Shiga la nivel sistemic. Eritrocitele ar putea servi drept cărăuși ai Stx către celulele endoteliale din vasele mici din rinichi și creier. Dezvoltarea consecutivă a microangiopatiei trombotice (poate prin efecte toxice directe ale toxinei asupra celulelor neendoteliale) produce de obicei o combinație între simptomele de febră, trombocitopenie, insuficiență renală și encefalopatie. Deși rata de mortalitate în prezența dializei este de < 10%, pot persista deficite renale și neurologice.

E. coli enterotoxigen



În țările tropicale și în cele în curs de dezvoltare, ETEC reprezintă o cauză majoră a diareii endemice. După înțărcare, copiii din aceste zone prezintă frecvent mai multe episoade de infecție ETEC în primii trei ani de viață. Incidența bolii scade cu vârsta, ceea ce se corelează cu maturizarea imunității mucoase în prezența factorilor de colonizare (de exemplu, adezine). În țările industrializate, boala cu ETEC apare consecutiv călătoriilor în zonele endemice, deși au fost descrise epidemii ocazionale alimentare. ETEC este cel mai frecvent agent al diareii călătorului, producând 25-75% din aceste cazuri. Incidența infecției poate fi scăzută prin evitarea alimentelor și fluidelor potențial contaminate (cap. 5). Infecția ETEC este rară în SUA, dar au existat cazuri de epidemii cu punct de plecare reprezentat de alimente importate din zone endemice. Boala manifestă clinic apare doar după ingerarea unui inocul de mari dimensiuni (10^6-10^{10} UFC). După ingestia alimentelor sau a apei contaminate (mai ales alimentele insuficient preparate termic, nedecojite sau nerefrigerate), aderența intestinală mediată de factorul de colonizare apare în 12-72 de ore.

Boala este mediată în principal de toxina termolabilă LT-1 și/sau de toxina termostabilă Sta, care produce excreție netă de fluide secundar activării adenilat ciclazei (LT-1) și/sau a guanilat ciclazei (STa) în jejun și ileon. Rezultă o diaree apoasă, însoțită de crampe intestinale. LT-1 este alcătuită dintr-o subunitate A și una B, fiind asemănătoare structural și funcțional toxinei holerice. Legarea puternică a subunității B la gangliozidul GM_1 de pe suprafața celulelor epiteliale

intestinale conduce la translocarea intracelulară a subunității A, care funcționează ca o ADP-riboziltransferază. STa matură este un peptid alcătuit din 18-19 aminoacizi, a cărui activitate biologică este mediată de legarea la guanilat ciclaza C, prezentă la nivelul membranei în perie a enterocitelor. Lipsa modificărilor histopatologice intestinale, a mucusului, a sângelui și a celulelor inflamatoare în scaun și a febrei sunt tipice infecției cu ETEC. Spectrul bolii variază de la boală ușoară până la sindrom holeriform amenințător de viață. Deși simptomele sunt de obicei autolimitate (durează de obicei trei zile), infecția poate conduce la morbiditate și mortalitate semnificative (mai ales secundar depleției volemice severe) atunci când accesul la servicii medicale sau rehidratarea sunt limitate și atunci când sunt afectați copii mici și/sau subnutriți.

E. coli enteropatogen



EPEC provoacă boală mai ales la copii mici, inclusiv la nou-născuți. EPEC a fost primul patotip *E. coli* descris ca agent al bolii diareice, fiind responsabil pentru epidemii de diaree infantilă (inclusiv unele epidemii în creșele din spitale) în țări industrializate în anii 1940 și 1950. În prezent, infecția EPEC reprezintă o cauză rară de diaree în țările industrializate, însă produce frecvent diaree (atât sporadică, cât și epidemică) în rândul sugarilor din țările în curs de dezvoltare. Alăptatul scade incidența infecției EPEC. Transmiterea de la persoană la persoană apare rapid. Consecutiv colonizării intestinului subțire, simptomele apar după o perioadă scurtă de incubație (1-2 zile). Aderența inițial localizată distruge microvilii, în urmă rămânând excavații în formă de cupă, pe fundul cărora se găsesc filamente de actină. Mecanismele care stau la baza apariției diareii se află în curs de cercetare în prezent. Scaunele diareice conțin frecvent mucus, dar nu sânge. Deși este de obicei autolimitată (5-15 zile), diareea EPEC poate să persiste mai multe săptămâni.

E. coli enteroinvaziv



EIEC este o cauză relativ rară de diaree și este rareori izolat în SUA, deși au fost descrise câteva epidemii alimentare. În țările în curs de dezvoltare, boala sporadică apare rareori, la copii sau la turiști. EIEC și *Shigella* prezintă multe trăsături genetice și clinice comune; totuși, spre deosebire de *Shigella*, EIEC produce boală doar în cazul ingerării unui inocul voluminos (10^8-10^{10} UFC), debutul apărând după 1-3 zile de incubație. Inițial, enterotoxinele induc diaree secretorie cu punct de plecare la nivelul intestinului subțire. Ulterior, colonizarea și invazia mucoasei colonice, urmate de replicare și diseminarea de la celulă la celulă, conduc la apariția colitei inflamatoare, caracterizată prin febră, durere abdominală, tenesme și scaune reduse cantitativ, care conțin mucus, sânge și celule inflamatoare. Simptomele sunt în general autolimitate (7-10 zile).

E. coli enteroagregativ și difuz aderent



EAEC este un agent infecțios care apare mai ales în țările în curs de dezvoltare și la copiii mici. Totuși, studiile mai recente sugerează că EAEC ar putea fi o cauză relativ frecventă de diaree la toate grupele de vârstă în țările dezvoltate. EAEC reprezintă și o cauză din ce în ce mai frecventă de diaree a călătorului. Infecția necesită un inocul de mari dimensiuni și se manifestă sub forma scaunelor diareice sau, uneori, ca diaree persistentă, atât la persoanele sănătoase anterior, cât și la gazdele HIV-pozitive. *In vitro*, această bacterie prezintă un model de aderență la celulele epiteliale difuz sau în formă de „cărămizi stivuite". Factorii de virulență de care depinde producerea bolii se află sub controlul activatorului transcripțional AggR și includ fimbriile de aderență agregativă (AAF/I-III), adezina Hda, dispersia proteinelor de suprafață și enterotoxinele Pet, EAST-1, ShET1 și ShET2. Unele tulpini DAEC sunt capabile de a produce boală diareică, mai ales la copiii de 2-6 ani în unele țări în curs de dezvoltare și ar putea reprezenta o etiologie a diareii călătorului. Adezinele Afa/Dr ar putea contribui la patogeneza infecției.

Diagnostic

O abordare practică în evaluarea diareii constă în realizarea diferenței dintre cauzele neinflamatoare și cele inflamatoare (cap. 26). ETEC, EPEC și DAEC sunt cauze puțin frevente de diaree neinflamatoare în SUA; incidența infecției EAEC în această țară ar putea fi subestimată. Diagnosticul acestor infecții necesită teste specializate (de exemplu, teste bazate pe tehnica PCR pentru identificarea genelor specifice fiecărui patotip), teste care nu sunt disponibile de rutină și sunt rareori necesare, având în vedere natura autolimitată a diareii. ETEC provoacă majoritatea, în timp ce EAEC doar o minoritate dintre cazurile de diaree a călătorului neinflamatoare. De cele mai multe ori, nu este necesar diagnosticul definitiv. Tratamentul antimicrobian empiric (sau simptomatic) împreună cu rehidratarea sunt, de obicei, suficiente. Dacă diareea persistă în pofida tratamentului, ar trebui exclusă prezența *Giardia* sau a *Cryptosporidium* (sau, la gazdele imunocompromise, alți câțiva agenți antibiotici). Totuși, depistarea infecției STEC/EHEC este necesară mai ales în prezența diareii sanguinolente. Deși, în prezent, cea mai frecventă tehnică de depistare a STEC/EHEC este screeningul pentru tulpini de *E. coli* care nu fermentează sorbitolul, cu serotipare consecutivă pentru O157, depistarea toxinelor Shiga sau a genelor care codifică toxinele este mai sensibilă, mai specifică și mai rapidă. Această abordare oferă beneficiul adăugat de a detecta atât tulpinile non-O157 STEC/EHEC, cât și tulpinile O157: H7 ce fermentează sorbitolul, care sunt dificil de identificat prin alte metode. Alte teste diagnostice, precum cele bazate pe detectarea de ADN, teste ELISA și teste de citotoxicitate, se află în diferite stadii de dezvoltare și vor deveni probabil metode de diagnostic de elecție pentru aceste infecții.

TRATAMENT **Infecțiile intestinale cu *E. coli***

(Vezi și cap. 26) Terapia primordială a tuturor sindroamelor diareice este compensarea pierderilor de apă și electroliți. Utilizarea antibioticelor profilactice în profilaxia diareii călătorului trebuie evitată, mai ales având

în vedere ratele ridicate de rezistență antimicrobiană. Totuși, administrarea rifaximinei (care nu se absoarbe și este bine tolerată) este rezonabilă la unii pacienți, precum cei care au o susceptibilitate crescută la infecții sau la care nu este tolerabilă o perioadă scurtă de boală. Când scaunele nu prezintă mucozități sau sânge, tratamentul precoce inițiat de pacient cu fluorochinolone sau azitromicină ar putea scădea durata simptomelor, în timp ce utilizarea loperamidului conduce la dispariția simptomelor în câteva ore. Deși dizenteria produsă de EIEC este autolimitată, tratamentul grăbește rezoluția simptomelor, mai ales în cazurile severe. Spre deosebire de această situație, tratamentul antibiotic în caz de infecție STEC/EHEC (care provoacă diaree sanguinolentă fără febră) ar trebui evitat, întrucât antibioticele cresc incidența SHU (posibil prin creșterea producerii sau a eliberării de Stx).

INFECȚIILE CU *KLEBSIELLA*



K. pneumoniae este cea mai importantă specie de *Klebsiella* din punct de vedere medical, producând infecții comunitare, infecții asociate azilelor și infecții nosocomiale. *K. oxytoca* reprezintă un agent infecțios important, mai ales în azile și în spitale. Speciile de *Klebsiella* sunt prevalente în mediu, colonizând suprafețele mucoaselor mamiferelor. La persoanele sănătoase, prevalența colonizării colonice cu *K. pneumoniae* este de 5-35%, iar a celei orofaringiene, 1-5%; pielea este de obicei colonizată doar tranzitor. În azile și în spitale, acolo unde *K. oxytoca* apare frecvent, ratele de portaj sunt semnificative, atât la personal, cât și la pacienți. Diseminarea interindividuală reprezintă modalitatea principală de contractare a acestor bacterii. Majoritatea infecțiilor cu *Klebsiella* cauzate de formele „clasice" de *K. pneumoniae* (cKP) apar acum în spitale și în azile. Cele mai frecvente sindroame clinice produse de cKP sunt: pneumonia, ITU, infecțiile abdominale, infecția asociată dispozitivelor intravasculare, infecția siturilor chirurgicale, infecția țesuturilor moi și bacteriemia care apare consecutiv acestora. Dezvoltarea multidrog rezistenței (MDR) a reprezentat un factor esențial prin care cKP a devenit un patogen de temut asociat îngrijirilor medicale. Tulpinile MDR de cKP au produs mai multe epidemii de infecții nosocomiale în unitățile de terapie intensivă și în cele de îngrijire a nou-născuților. În trecut, cKP producea pneumonie comunitară severă, mai ales la alcoolici; acest sindrom este în continuare frecvent în Africa și Asia, însă este din ce în ce mai rar în SUA sau în Europa. Tulpinile de cKP par să fie diferite din punct de vedere genomic de tulpinile hipervirulente de *K. pneumoniae* (hvKP), un patogen cu prevalență în creștere, care a devenit o cauză importantă de infecții în ultimii 20 de ani (vezi „Infecții abdominale" în continuare în text). Este posibil ca cKP și hvKP să prezinte factori de virulență comuni. *K. pneumoniae* subspecia *rhinoscleromatis* este agentul cauzal al rinoscleromului, o infecție granulomatoasă a mucoasei tractului respirator superior care progresează încet (pe parcursul mai multor luni sau ani) și care provoacă necroză și ocazional obstrucția narinelor. *K. pneumoniae* subspecia *ozaenae* produce rinită cronică atrofică și doar rareori boală invazivă, la gazdele imunodeprimate. Aceste două subspecii de *K. pneumoniae* sunt izolate de obicei de la pacienți care provin din climatul tropical și sunt diferite din punct de vedere genetic atât de cKP, cât și de hvKP.

SINDROAME INFECȚIOASE

Pneumonia

K. pneumoniae produce o mică parte dintre CAP (cap. 18); totuși, CAP produsă de *K. pneumoniae* este mai frecventă în Africa și în Asia decât în Europa și SUA. Această infecție apare mai ales la gazdele cu boli subiacente (de exemplu, alcoolism, diabet sau boală pulmonară cronică). Infecția pulmonară este frecventă mai ales în rândul rezidenților azilelor și al pacienților spitalizați, din cauza ratei crescute a colonizării orofaringiene la această categorie de persoane. Ventilația mecanică reprezintă și ea un factor de risc important. Ca în toate pneumoniile cauzate de BGN enterici, apar tipic spută purulentă și semne de boală respiratorie. Mai frecvent, boala se manifestă mai precoce, cu infecție mai puțin extinsă și, mai rar, cu sindromul clasic de infiltrat lobar cu bombarea fisurii. Necroza țesutului pulmonar, revărsatul pleural și empiemul pot să apară odată cu progresia bolii.

ITU

K. pneumoniae este responsabilă de doar 1-2% din toate episoadele de ITU apărute la adulți sănătoși, dar de 5-17% din cazurile de ITU complicate, inclusiv infecțiile asociate cateterismului urinar.

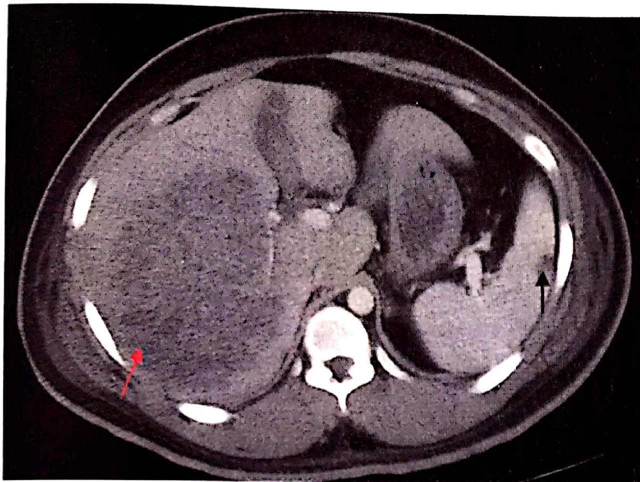
Infecțiile abdominale



Klebsiella produce o gamă de infecții abdominale similare celor produse de *E. coli*, însă este mai rar izolat decât *E. coli* în cazul acestor infecții. Tulpina hipervirulentă (hvKP) recent descoperită a fost inițial descrisă în Cercul de Foc al Pacificului, pentru ca mai apoi să fie depistată și în SUA, Canada, Europa și în alte zone. În primă fază, infecția hvKP se caracteriza și se diferenția de infecțiile obișnuite cu cKP prin: (1) prezentare ca abces hepatic comunitar, (2) apariția la pacienți fără istoric de boală hepatobiliară și (3) o tendință de a disemina metastatic spre organe îndepărtate (de exemplu, ochi, sistem nervos central, plămâni) în 11-80% din cazuri (**fig. 54-1, stânga**). Mai recent, această variantă a fost identificată ca fiind cauza unor infecții sau abcese extrahepatice severe. Indivizii afectați prezintă frecvent diabet și au origine asiatică; totuși, pot fi afectați și pacienții nediabetici, precum și cei care aparțin altor etnii. Gazdele pot fi persoane tinere și sănătoase. Supraviețuitorii cazurilor cu diseminare metastatică rămân frecvent cu sechele importante, precum pierderea vederii sau sechele neurologice.

Alte infecții

Celulita cu *Klebsiella* sau infecțiile țesuturilor moi afectează cel mai frecvent țesuturile devitalizate (de



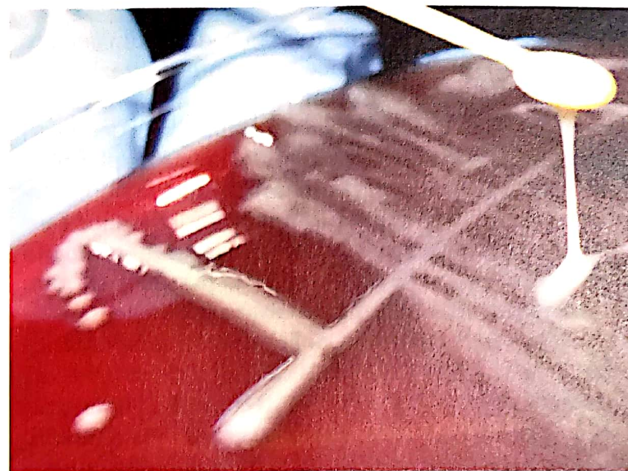


FIGURA 54-1
Noua tulpină hipervirulentă de *K. pneumoniae* (hvKP). *Stânga:* imagine CT abdominal, la un pacient vietnamez în vârstă de 24 de ani, sănătos anterior, care demonstrează un abces hepatic primar (*săgeată roșie*) cu diseminare metastatică în splină (*săgeata neagră*). (Prin amabilitatea dr. Chiu-Bin Hsaio și dr. Diana Pomakova.) *Dreapta:* s-a izolat tulpina de hvKP prin hemocultură și prin cultura unei biopsii din abces. Tulpinile de hvKP care provoacă abcese hepatice primare comunitare se asociază cu un fenotip hipermucovâscos. Acest fenotip este definit în manieră semicantitativă prin „testul cordonului" pozitiv (formarea unui cordon vâscos > 5 mm lungime atunci când coloniile bacteriene de pe mediul agar sunt întinse cu ajutorul unei anse de inoculare).

exemplu, ulcerele diabetice sau de decubit) și gazdele imunocompromise. *Klebsiella* poate provoca și infecția plăgilor chirurgicale, endoftalmită pe cale hematogenă (mai ales în prezența abceselor hepatice) și sinuzită nosocomială, pe lângă cazurile ocazionale de osteomielită prin contiguitate de la o infecție învecinată a țesutului moale, de miozită netropicală și de meningită (atât în perioada neonatală, cât și consecutiv intervențiilor neurochirurgicale). Tulpinile de *K. oxytoca* producătoare de citotoxine au fost implicate în colita hemoragică (dar nu și în cea nehemoragică) asociată antibioterapiei, în absența *C. difficile*.

Bacteriemia

Infecțiile cu *Klebsiella* pot să producă în orice sit bacteriemie secundară. Infecțiile tractului urinar, respirator și ale abdomenului (mai ales abcesele hepatice) sunt responsabile fiecare de 15-30% din episoadele de bacteriemie cu *Klebsiella*. Infecțiile asociate dispozitivelor intravasculare sunt responsabile de alte 5-15% din episoade, iar infecțiile plăgilor chirurgicale sau ale altor situri provoacă restul cazurilor de bacteriemie cu *Klebsiella*.

DIAGNOSTIC

Tulpinile de *Klebsiella* sunt ușor de izolat și identificat în laborator. Aceste bacterii fermentează de obicei lactoza, deși subspeciile *rhinoscleromatis* și *ozaenae* sunt nefermentative și indol negative. Noua variantă hipervirulentă prezintă cel mai frecvent serotipul capsular K1 sau K2 și fenotipul hipermucovâscos **(fig. 54-1, dreapta)**.

TRATAMENT Infecțiile cu *Klebsiella*

K. pneumoniae și *K. oxytoca* prezintă profile similare de rezistență la antibiotice. Aceste specii prezintă rezistență intrinsecă la ampicilină și ticarcilină, iar nitrofurantoina este slab activă împotriva acestora. Datele de la NHSN arată că 24% din infecțiile cu *K. pneumoniae* asociate dispozitivelor medicale între anii 2006-2007 au fost cauzate de tulpini rezistente la cefalosporine III. Rate mai înalte au fost înregistrate în afara Americii de Nord, 68% din tulpinile izolate de INICC în perioada 2002-2007 fiind rezistente. Această creștere a rezistenței este mediată în primul rând de ESBL codificate prin genom plasmidic. În plus, astfel de plasmide codifică în mod obișnuit rezistența la aminoglicozide, tetracicline și TMP-SMX. Mai mult, tulpinile de *K. pneumoniae* izolate care conțin ESBL CTX-M au fost obținute de la pacienți fără contact recent cu sistemul sanitar (vezi. *E. coli* pentru opțiuni terapeutice). Rezistența independentă de plasmidele care codifică ESBL la combinațiile dintre antibiotice β-lactamice/inhibitori ai β-lactamazelor și la cefamicine este descrisă din ce în ce mai frecvent, mai ales în America Latină. Prevalența rezistenței la fluorochinolone este 15-20% global și 50% în rândul tulpinilor care produc ESBL. Având în vedere ineficiența tratării acestor tulpine cu peniciline sau cefalosporine și faptul că producerea de ESBL se asociază frecvent și cu rezistența la fluorochinolone, tratamentul empiric al infecțiilor severe cu *Klebsiella* sau al celor asociate îngrijirilor medicale ar trebui realizat cu amikacină sau carbapenemi. Totuși, această conduită

a dus la creşterea selecţiei tulpinilor de *Klebsiella* care posedă carbapenemaze, acestea conferind rezistenţă atât la substraturile ESBL, cât şi la cefamicine şi carbapenemi. În SUA, unele tulpini de *Klebsiella* posedă carbapenemaze aparţinând familiei KPC, aflate pe plasmide transferabile; acestea prezintă şi rezistenţă la fluorochinolone şi aminoglicozide. Tratamentul infecţiilor cauzate de tulpini posesoare de carbapenemaze este foarte dificil, aceste tulpini fiind din ce în ce mai frecvent panrezistente. Terapia optimă în aceste cazuri este incertă. Tigeciclina, polimixina B şi polimixina E (colistina) sunt agenţii cei mai activi *in vitro* şi cei mai frecvent utilizaţi. Totuşi, există rezistenţă şi la aceşti compuşi, fiind raportate tulpini de *Klebsiella* rezistente la toţi agenţii antibiotici cunoscuţi, atât în SUA, cât şi la nivel global. Atunci când infecţia este produsă de o tulpină de *Klebsiella* fără rezistenţă semnificativă la antibiotice, este esenţială utilizarea antibioticului cu cel mai restrâns spectru ori de câte ori este posibil.

INFECŢIILE CU *PROTEUS*

P. mirabilis produce 90% din infecţiile cu *Proteus*, fie ele comunitare, asociate azilelor sau nosocomiale. *P. vulgaris* şi *P. penneri* se asociază în primul rând cu infecţiile dobândite în LCTF sau cu infecţiile nosocomiale. Speciile de *Proteus* fac parte din flora colonică a multor mamifere, păsări, peşti şi reptile. Capacitatea acestor BGN de a genera histamină din peştele contaminat a condus la implicarea lor în intoxicaţiile cu scombroid (peşte) (cap. 131). *P. mirabilis* colonizează persoanele sănătoase (prevalenţă de 50%), în timp ce *P. vulgaris* şi *P. penneri* se izolează predominant de la indivizii cu boli subiacente. Tractul urinar este de departe cel mai frecvent sit al infecţiei cu *Proteus*, principalii factori de virulenţă descrişi fiind adezinele, flagelii, proteazele IgA şi ureaza. *Proteus* produce mai rar infecţii ale altor situri extraintestinale.

SINDROAME INFECŢIOASE

ITU

Majoritatea infecţiilor cu *Proteus* apar la nivelul tractului urinar. *P. mirabilis* produce doar 1-2% din cazurile de ITU la femeile sănătoase anterior, în timp ce speciile de *Proteus* produc împreună doar 5% din cazurile de ITU nosocomiale. Totuşi, *Proteus* este responsabil pentru 10-15% din cazurile de ITU complicate, în principal cele asociate cateterismului urinar; prevalenţa izolării *Proteus* de la pacienţii cateterizaţi cronic este 20-45%. Această prevalenţă înaltă este determinată parţial de producerea de urează de către bacterie, care hidrolizează ureea la amoniu, producând alcalinizarea urinei. Alcalinizarea urinei conduce la precipitarea compuşilor organici şi anorganici, care contribuie la formarea struvitului, a cristalelor de carbonat-apatit, a biofilmului pe catetere şi/sau a calculilor. *Proteus* se va asocia calculilor şi biofilmului; din acest punct, infecţia poate fi eradicată doar consecutiv îndepărtării calculilor sau cateterului. În timp, la nivelul pelvisului renal, pot să apară calculi coraliformi, care produc obstrucţie cronică şi insuficienţă renală. Astfel, probele de urină cu alcalinitate neobişnuită trebuie să fie plasate pe medii de cultură pentru *Proteus*, iar identificarea unei asemenea specii ar trebui să conducă la cercetarea promptă a prezenţei urolitiazei.

Alte infecţii

Proteus produce ocazional pneumonie (în principal la rezidenţii azilelor sau la pacienţii spitalizaţi), sinuzită nosocomială, abcese intraabdominale, infecţii ale tractului biliar, infecţii ale plăgilor chirurgicale, infecţii ale ţesuturilor moi (mai ales în cazul ulcerelor de decubit sau al ulcerelor diabetice) şi osteomielită (mai ales prin contiguitate); rareori, poate să producă miozită netropicală. În plus, *Proteus* produce uneori meningită neonatală, ombilicul reprezentând frecvent sursa; această boală este frecvent complicată de apariţia unui abces cerebral. Au fost descrise şi abcese cerebrale otogene.

Bacteriemia

Majoritatea episoadelor de bacteriemie cu *Proteus* îşi au originea la nivelul tractului urinar; totuşi, oricare dintre siturile mai puţin frecvente de infecţie, precum şi dispozitivele intravasculare reprezintă surse potenţiale de infecţie. Infecţia endovasculară este rară. Speciile de *Proteus* produc ocazional sepsis la nou-născuţi şi bacteriemie la pacienţi neutropenici.

DIAGNOSTIC

Proteus este uşor de izolat şi de identificat în laborator. Majoritatea tulpinilor sunt lactozo-negative, produc H_2S şi au o mobilitate deosebit de mare pe plăcile de agar. *P. mirabilis* este indol-negativ, în timp ce *P. vulgaris* şi *P. penneri* sunt indol-pozitivi.

TRATAMENT Infecţiile cu *Proteus*

P. mirabilis este în mod normal susceptibil la majoritatea antibioticelor, cu excepţia tetraciclinei, a nitrofurantoinei, a polimixinei B şi a tigeciclinei. Rezistenţa la ampicilină şi cefalosporine I apare la 10-50% din tulpini. Per total, 10-15% din tulpinile de *P. mirabilis* izolate în SUA produc ESBL. Mai mult decât atât, au fost izolate tulpini de *P. mirabilis* care conţin ESBL CTX-M de la pacienţi trataţi în ambulatoriu, care nu veniseră în contact cu serviciile medicale anterior îmbolnăvirii (vezi secţiunea despre *E. coli* pentru opţiunile de tratament). *P. vulgaris* şi *P. penneri* prezintă un grad mai mare de rezistenţă la antibiotice decât *P. mirabilis*. Rezistenţa la ampicilină şi cefalosporine I reprezintă regula, 30-40% din tulpini fiind rezistente şi la fluorochinolone. Dezinhibarea unei β-lactamaze mpC cromozomiale inductibile (care nu este prezentă la *P. mirabilis)* apare până la 30% din tulpinile de *P. vulgaris*. Imipenemul, cefalosporinele IV (de

exemplu, cefepim), amikacina și TMP-SMX au o activitate excelentă împotriva speciilor de *Proteus* (90-100% din tulpinile izolate).

INFECȚIILE CU *ENTEROBACTER*

E. cloacae și *E. aerogenes* sunt responsabile de majoritatea infecțiilor cu *Enterobacter* (65-75% și, respectiv, 15-25%); *E. sakazakii* (recent redenumită *Cronobacter sakazakii*) și *E. gergoviae* sunt izolate mai rar (1% și, respectiv, < 1%). Speciile de *Enterobacter* produc în primul rând infecții nosocomiale și alte infecții aflate în legătură cu serviciile de îngrijiri medicale. Aceste bacterii sunt înalt prevalente pe alimente, în mediu (inclusiv pe echipamentele din îngrijire medicală) și la mai multe specii de animale. Persoanele sănătoase sunt rareori colonizate, însă acest procent crește semnificativ la rezidenții din azile sau la pacienții spitalizați. Deși colonizarea este o importantă condiție premergătoare infecției, introducerea directă prin intermediul cateterelor venoase apare, de asemenea (de exemplu, prin fluide sau monitoare de presiune contaminate). Speciile de *Enterobacter* au dobândit o rezistență deosebită la antibiotice, ceea ce a transformat-o într-un patogen nosocomial de temut. Indivizii tratați anterior cu antibiotice, precum și cei cu comorbidități sau cei care sunt tratați în unități de terapie intensivă se află la cel mai înalt risc de infecție. *Enterobacter* provoacă o gamă largă de infecții extraintestinale, similare celor descrise în cazul altor BGN.

SINDROAME INFECȚIOASE

Pneumonia, ITU (mai ales cele asociate cateterelor), infecțiile dispozitivelor intravasculare, infecțiile plăgilor chirurgicale și infecțiile abdominale (mai ales cele postoperatorii sau cele asociate unor dispozitive, precum stenturile biliare) sunt cele mai frecvente sindroame. Sinuzita nosocomială, meningita legată de procedurile neurochirurgicale (inclusiv utilizarea monitoarelor de presiune intracraniană), osteomielita și endoftalmita apărută consecutiv chirurgiei ochiului sunt infecții care apar mai rar. *E. (C.) sakazakii* produce meningita sau sepsisul neonatal (mai ales la prematuri); formulele de lapte contaminat au fost considerate sursa acestor infecții, care se complică frecvent cu abcese cerebrale sau ventriculită. Bacteriemia poate să apară consecutiv infecției oricărui sit anatomic. În cazul bacteriemiei cu *Enterobacter* fără punct de plecare cunoscut, ar trebui luate în considerare surse precum fluide IV sau medicamente, produse de sânge, fluidele de spălare a cateterelor, monitoarele de presiune sau echipamente de dializă contaminate, mai ales în context epidemic. *Enterobacter* poate să producă bacteriemie și la pacienții neutropenici. Endocardita cu *Enterobacter* este rară, apărând mai ales la toxicomanii care utilizează ruta intravenoasă sau pe proteze valvulare.

DIAGNOSTIC

Enterobacter este ușor de izolat și de identificat în laborator. Majoritatea tulpinilor sunt lactozo-pozitive și indol-negative.

TRATAMENT **Infecțiile cu *Enterobacter***

Tulpinile de *Enterobacter* prezintă un grad înalt de rezistență la antibiotice. Ampicilina și cefalosporinele I și II au o activitate slabă sau absentă împotriva acestei specii. Utilizarea pe scară largă a cefalosporinelor III a condus la selectarea unor tulpini la care s-a dezinhibat gena pentru producerea β-lactamazelor AmpC, conferindu-le rezistență la cefalosporine, monobactami (de exemplu, aztreonam) și – în multe cazuri – la combinațiile de β-lactamine/inhibitori de β-lactamaze. Rezistența poate să apară în cursul terapiei; într-un studiu, apariția rezistenței a fost descrisă la 20% din pacienți. Apariția rezistenței *de novo* ar trebui luată în considerare atunci când un răspuns clinic inițial favorabil este urmat de deteriorarea stării pacientului, iar cefalosporinele III ar trebui să fie evitate în tratamentul infecțiilor grave cu *Enterobacter*. Datele obținute de National Nosocomial Infections Surveillance System în 2003 arată că tulpinile de *Enterobacter* izolate din UTI erau rezistente la cefalosporine III în proporție de 31%, iar datele INICC pentru 2002-2007 au raportat un procent al rezistenței de 57%. Cefepimul este stabil în prezența β-lactamazelor AmpC; astfel, reprezintă o variantă adecvată de tratament al infecțiilor cu *Enterobacter*, atât timp cât tulpina nu este producătoare de ESBL. Totuși, prevalența producerii de ESBL în cadrul speciilor de *Enterobacter* (mai ales în caz de *E. cloacae*) este în creștere, fiind acum 5-30%. Astfel de tulpini, care sunt rezistente și la cefepim, reprezintă o provocare terapeutică. Din fericire, în SUA, carbapenemii, amikacina și fluorochinolonele și-au păstrat activitatea împotriva acestei specii (90-99% din tulpinile izolate). Deși nu există suficiente date clinice, tigeciclina este înalt activă *in vitro*. Și în această situație este esențială utilizarea antibioticului activ cu spectrul cel mai îngust posibil ori de câte ori este posibil.

INFECȚIILE CU *SERRATIA*

S. maracescens produce majoritatea (> 90%) infecțiilor cu *Serratia*; *S. liquefaciens, S. rubidaea, S. fonticola* și *S. odorifera* sunt izolate ocazional. *Serratia* se întâlnește în primul rând în mediu (inclusiv în unitățile de îngrijiri medicale), mai ales în condiții de umezeală. Deși această specie poate fi izolată de la o varietate de animale, oamenii sănătoși sunt rareori colonizați. În azile și în spitale, exemple de rezervoare ale acestui microorganism sunt: personalul medical, alimentele, laptele (în unitățile neonatale), chiuvetele, echipamentele respiratorii, monitoarele de presiune, fluidele IV sau medicamentele cu administrare parenterală (mai ales cele preparate direct în farmacie), produsele de sânge (de exemplu, trombocite), săpunul sau alte loțiuni pentru mâini, soluțiile de irigare și chiar dezinfectanții. Infecția apare fie consecutiv inoculării directe (de exemplu, prin intermediul fluidelor IV), fie prin colonizare (în principal a tractului respirator) și infecție consecutivă. Infecțiile apar cel mai frecvent sporadic, însă uneori apar și epidemii (frecvent cu tulpini MDR, în UTI adulte sau neonatale)

sau serii de cazuri de boală cu un punct de plecare comun. Gama de infecții extraintestinale cu *Serratia* este similară celor produse de alți BGN. *Serratia* este de obicei agentul cauzal al infecțiilor asociate îngrijirilor medicale, fiind responsabilă de 1-3% din infecțiile nosocomiale. Totuși, studiile populaționale de supraveghere de laborator în Canada și în Australia au demonstrat că infecțiile comunitare sunt mai frecvente decât se cunoștea anterior.

SINDROAME INFECȚIOASE

Tractul respirator, tractul genitourinar, dispozitivele intravasculare și plăgile chirurgicale reprezintă cele mai frecvente situri infectate de *Serratia* și cele mai frecvente surse de bacteriemie. Cu o frecvență mai redusă apar și infecții ale țesuturilor moi (inclusiv miozita), osteomielita, infecțiile abdominale și de tract biliar (postprocedurale), keratita asociată lentilelor de contact, endoftalmita, artrita septică (mai ales secundar injecțiilor intraarticulare) și bacteriemia apărută secundar unor perfuzii. *Serratia* produce rareori meningită neonatală sau postchirurgicală, bacteriemie la pacienții neutropenici sau endocardită.

DIAGNOSTIC

Serratia este ușor de cultivat și de identificat în laborator, fiind de obicei lactozo- și indol-negative. Unele tulpini de *S. marascens* și de *S. rubidaea* prezintă pigment roșu.

TRATAMENT Infecțiile cu *Serratia*

Majoritatea tulpinilor de *Serratia* (> 80%) sunt rezistente la ampicilină, cefalosporine I, nitrofurantoină și polimixină B. În general, > 90% din tulpinile de *Serratia* sunt susceptibile la celelalte antibiotice active împotriva BGN. Dezinhibarea stabilă a β-lactamazelor AmpC cromozomiale inductibile poate precede sau pot să apară în timpul terapiei. În ceea ce privește tulpinile producătoare de ESBL, prevalența acestora atât în SUA, cât și la nivel global este < 5%.

INFECȚIILE CU *CITROBACTER*

C. freundii și *C. koseri* produc majoritatea infecțiilor umane cu *Citrobacter*; acestea sunt similare infecțiilor cu *Enterobacter* atât din punct de vedere epidemiologic, cât și clinic. Speciile de *Citrobacter* sunt responsabile de 1-2% din infecțiile nosocomiale. Gazdele afectate sunt în general imunocompromise sau prezintă comorbidități. *Citrobacter* produce infecții extraintestinale similare celor descrise în cazul altor BGN.

SINDROAME INFECȚIOASE

Infecțiile de tract urinar reprezintă 40-50% din infecțiile cu *Citrobacter*. Zone mai rar implicate sunt: tractul biliar (mai ales în caz de calculi sau obstrucție), tractul respirator, plăgile chirurgicale, țesutul moale (de exemplu, ulcerele de decubit), peritoneul și dispozitivele intravasculare. Și mai rar apar osteomielita (de obicei, prin contiguitate), infecțiile asociate neurochirurgiei și miozita. *Citrobacter* (mai ales *C. koseri*) produce uneori meningită neonatală, aceste cazuri fiind complicate de abcese cerebrale în 50-80% din cazuri. Bacteriemia este determinată cel mai frecvent de ITU, de infecții biliare sau abdominale sau de dispozitive intravasculare. Această specie produce ocazional bacteriemie la pacienții neutropenici. Endocardita și infecțiile endovasculare apar rareori.

DIAGNOSTIC

Speciile de *Citrobacter* sunt ușor de izolat și identificat; 35-50% din tulpinile izolate sunt lactozo-pozitive și 100% sunt oxidazo-negative. *C. freundii* este indol-negativ, în timp ce *C. koseri* este indol-pozitiv.

TRATAMENT Infecțiile cu *Citrobacter*

C. freundii este mai rezistent la antibiotice decât *C. koseri*. Ampicilina și cefalosporinele I și II sunt slab active împotriva acestor bacterii. Speciile de *Citrobacter* posedă o β-lactamază AmpC inductibilă; dezinhibarea stabilă poate fi preexistentă sau poate să apară în cursul terapiei. Rezistența la penicilinele antipseudomonas, aztreonam, fluorochinolone, gentamicină și cefalosporinele III, este variabilă, însă se află în creștere. Prevalența tulpinilor producătoare de ESBL este < 5%. Carbapenemii, amikacina, cefepimul, tigeciclina (cu care există experiență clinică limitată), ceftobiprolul (care așteaptă aprobarea FDA), fosfomicina (disponibilă în SUA doar în formulă orală) și polimixinele (antibioticele de ultimă linie, având în vedere toxicitatea potențială semnificativă) sunt cele mai active, peste 90% din tulpini fiind sensibile.

INFECȚIILE CU *MORGANELLA* ȘI *PROVIDENCIA*

M. morganii, *P. stuartii* și (mai rar) *P. rettgeri* sunt bacteriile din aceste specii care provoacă infecții umane. În funcție de asocierile epidemiologice, proprietățile patogenice și manifestările clinice, aceste bacterii sunt foarte asemănătoare cu specia *Proteus*; totuși, *Morganella* și *Providencia* sunt patogeni mai frecvenți în rândul rezidenților din azile; într-o măsură mai mică, ei infectează și pacienții spitalizați.

SINDROAME INFECȚIOASE

Aceste specii sunt în principal patogeni ai tractului urinar, producând ITU, care sunt cel mai frecvent asociate cu cateterizarea urinară pe termen lung (> 30 de zile). Astfel de infecții conduc în mod normal la formarea de biofilm și la acoperirea cateterului (uneori ducând la obstrucția acestuia) sau la dezvoltarea calculilor de struvit în vezică sau intrarenal (producând uneori obstrucție renală și servind ca

rezervor pentru infecții ulterioare). Alte sindroame infecțioase mai rare sunt infecțiile plăgilor chirurgicale, ale țesuturilor moi (infectând mai ales ulcerele de decubit și cele diabetice), ale plăgilor arse, pneumonie (mai ales cea asociată ventilatoarelor), infecția dispozitivelor intravasculare și infecțiile intraabdominale. Rareori, pot apărea și alte infecții extraintestinale, descrise pentru alți BGN. Bacteriemia apare rareori; deși orice infecție poate servi ca punct de plecare, tractul urinar reprezintă cel mai frecvent originea, următoarele infecții ca frecvență fiind plăgile chirurgicale, țesuturile moi și sursa hepatobiliară.

DIAGNOSTIC

M. morganii și *Providencia* sunt ușor de izolat și identificat. Majoritatea tulpinilor izolate sunt lactozo-negative și indol-pozitive.

TRATAMENT Infecțiile cu *Morganella* și *Providencia*

Morganella și *Providencia* pot prezenta rezistență la multe antibiotice. Majoritatea tulpinilor sunt rezistente la ampicilină, cefalosporine I, nitrofurantoină, fosfomicină, tigeciclină și polimixină B; 40% sunt rezistente la chinolone. *Morganella* și *Providencia* prezintă β-lactamaze AmpC inductibile; dezinhibarea stabilă poate fi preexistentă sau poate să apară în cursul tratamentului. Rezistența la penicilinele antipseudomonice aztreonam, gentamicină, TMP-SMX și cefalosporinele II și III este în creștere, însă prevalența este variabilă. Inhibitorul β-lactamazelor tazobactam crește susceptibilitatea acestor bacterii la antibioticele β-lactamice, însă nu și sulbactamul sau acidul clavulanic. Cele mai active antibiotice sunt imipenemul, amikacina și cefepimul (> 90% din tulpinile izolate). Îndepărtarea cateterului urinar colonizat sau a calculilor este esențială pentru eradicarea ITU.

INFECȚIILE CU *EDWARDSIELLA*

E. tarda este singurul membru al genului *Edwardsiella* care produce boală la om. Această bacterie se găsește mai ales în apele dulci, în habitatele marine și la speciile animale din aceste medii. Transmiterea la om se face în principal prin interacțiunea cu aceste rezervoare. Infecția cu *E. tarda* este rară în SUA; cazurile raportate recent provin mai ales din Asia de Sud-Est. Acest patogen se aseamănă atât cu specia *Salmonella* (ca agent etiologic al diareei, cap. 58), cât și cu *Vibrio vulnificus* (ca agent etiologic al infecțiilor extraintestinale, cap. 61).

SINDROAME INFECȚIOASE

Gastroenterita este principalul sindrom infecțios (50–80% din infecții). Diareea secretorie autolimitată este cea mai frecventă manifestare, dar poate să apară și colita severă. Cea mai frecventă infecție extraintestinală este infecția plăgii, determinată prin inoculare directă; aceste infecții apar în condițiile producerii unor leziuni tegumentare în ape dulci, în mediul marin sau prin mușcătura de șarpe. Alte sindroame infecțioase apar consecutiv invaziei tractului gastrointestinal, rezultând bacteriemie. Gazdele cu afectare severă prezintă de obicei comorbidități (de exemplu, boală hepatobiliară, supraîncărcare cu fier, cancer sau diabet zaharat). Sindromul bacteriemic primar înregistrează o rată de mortalitate de 40%. Pot să apară și abcese viscerale (mai ales hepatice) și intraperitoneale.

DIAGNOSTIC

Deși *E. tarda* poate fi ușor izolat și identificat, majoritatea laboratoarelor nu cercetează prezența acestui patogen în probele de materii fecale. Bacteria produce în mod caracteristic sulfură de hidrogen.

TRATAMENT Infecțiile cu *Edwarsiella*

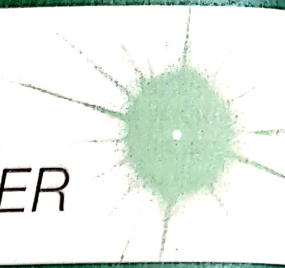
E. tarda este susceptibilă la majoritatea antibioticelor utilizabile în tratamentul BGN. Gastroenterita este, de obicei, autolimitată, dar tratamentul cu fluorochinolone poate grăbi rezoluția simptomelor. În prezența sepsisului sever, fluorochinolonele, cefalosporinele III și IV, carbapenemii și amikacina – singure sau în combinație – reprezintă cele mai sigure opțiuni terapeutice empirice.

INFECȚIILE PRODUSE DE ALTE GENURI

Specii precum *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedeceae*, *Pantoea*, *Ewingella*, *Leclercia* și *Photorhabdus* sunt uneori izolate în hemoculturi, din spută, lichid cefalorahidian, lichid articular, bilă sau de la nivelul plăgilor. Aceste bacterii sunt rare, producând infecții fie la pacienți imuncompromiși, fie în contextul unei proceduri invazive sau al unui corp străin.

CAPITOLUL 55

INFECȚIILE CU *ACINETOBACTER*



David L. Paterson ■ Anton Y. Peleg

Infecțiile produse de bacteriile din genul *Acinetobacter* au deveni o problemă de sănătate la nivel global. *Acinetobacter baumannii* se evidențiază prin capacitatea sa de a dobândi rezistență la antibiotice. Epidemiile cu *A. baumannii* rezistent la multiple clase de antibiotice, inclusiv la carbapeneme, sunt de temut în multe unități spitalicești specializate, inclusiv în unitățile de terapie intensivă (UTI). În prezența rezistenței la carbapeneme, este necesară utilizarea antibioticelor de „ultimă linie", precum colistina, polimixina B sau tigeciclina; apariția rezistenței și la aceste antibiotice ar face aceste bacterii rezistente la toate antibioticele disponibile în prezent.

DEFINIȚIE

Specia *Acinetobacter* este alcătuită din bacili gram-negativi scurți, oxidazo-negativi, imobili, non-fermentativi și care cresc la 37^{0}C în condiții aerobe pe mai multe tipuri de medii de laborator (de exemplu, pe sânge-agar). Unele specii pot să nu crească pe agar MacConkey. Este dificil de diferențiat între speciile de *Acinetobacter* prin tehnici uzuale de laborator, inclusiv cu ajutorul sistemelor de identificare semiautomate disponibile comercial. Metoda utilizată pe scară largă pentru identificarea speciei este hibridizarea ADN-ADN. Identificarea speciei cea mai relevantă clinic, *A. baumannii*, se poate face și prin detectarea genei intrinseci pentru carbapenemaze bla_{OXA-51}-like.

ETIOLOGIE



Prezente pe scară largă în natură, speciile de *Acinetobacter* se pot găsi în apă, pământ și pe legume. *Acinetobacter* reprezintă o componentă a florei tegumentelor umane, fiind uneori identificat ca un contaminant în hemoculturi. Portajul fecal poate să apară atât la persoanele sănătoase, cât și la cele spitalizate. În pofida prezenței ubicuitare a unor specii de *Acinetobacter*, habitatul natural al *A. baumannii* nu este bine cunoscut.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu *A. baumannii* au fost diagnosticate la pacienți de pe toate continentele locuite. Majoritatea infecțiilor apar la pacienții spitalizați și la alți pacienți care vin în contact cu serviciile medicale. Epidemiile cu *A. baumannii* rezistent la carbapeneme sunt deosebit de problematice. Aceste tulpini de *A. baumannii* pot fi introduse într-un anumit spital prin intermediul transferurilor medicale.

Americile

În 1991 și 1992, au fost descrise epidemii cu *A. baumannii* rezistente la carbapeneme într-un spital din New York. După aceea, aceste epidemii au apărut în multe alte spitale din SUA și America de Sud. Incidența infecțiilor cu *A. baumannii* la personalul militar din SUA și Canada a fost în creștere din 2002; 102 persoane au prezentat infecții hematogene în cadrul unităților medicale care tratau militarii americani răniți în Irak sau Afghanistan între 1 ianuarie 2002 și 31 august 2004. O investigație epidemiologică a demonstrat că *A. baumannii* poate fi izolat din mediul spitalelor de campanie și că aceste tulpini aveau un grad mare de asemănare genotipică cu tulpinile izolate în context clinic. Și tulpinile de *A. baumannii* provenite de la personalul militar din SUA și din Marea Britanie erau asemănătoare din punct de vedere genotipic; această descoperire a oferit dovezi suplimentare că *A. baumannii* provenea într-adevăr din spitalele de campanie.

Europa

Infecțiile cu *A. baumannii* reprezintă o provocare terapeutică semnificativă în multe părți din Europa încă de la începutul anilor 1980. Trei clone (clonele europene I, II și III) au reprezentat principalele cauze ale infecției cu *A. baumannii* în spitalele din Europa. Rezistența la carbapeneme reprezintă o problemă semnificativă în multe țări europene, mai ales în Marea Britanie, Grecia, Italia, Spania și Turcia.

Asia, Australia, Orientul Mijlociu și Africa

Deși nu există suficiente date de supraveghere în aceste zone, *A. baumannii* rezistent la carbapeneme reprezintă o problemă semnificativă. Au fost descrise infecții comunitare

în nordul Australiei și în unele zone din Asia. Aceste infecții sunt mai frecvente la bărbații >45 de ani fumători, alcoolici, cu diabet zaharat sau cu boli pulmonare obstructive cronice. Tulpinile comunitare prezintă o sensibilitate crescută la antibiotice comparativ cu cele nosocomiale.

PATOGENEZĂ

A. baumannii colonizează pacienții aflați în medii spitalicești intens contaminate sau pacienții care vin în contact cu mâinile personalului provenit din astfel de medii spitalicești. Colonizarea căilor respiratorii superioare la pacienții ventilați mecanic poate conduce la pneumonie nosocomială. Colonizarea pielii poate conduce la infecții hematogene asociate cateterelor centrale, infecții de tract urinar (ITU) asociate cateterelor, infecții ale plăgilor sau meningită postneurochirurgicală. Portajul orofaringian și microaspirația pot fi implicate în patogeneza pneumoniei comunitare cauzate de *A. baumannii*.

Mecanismul virulenței și răspunsul gazdei la *A. baumannii* sunt mult mai puțin cunoscute decât în cazul altor bacterii gram-negative. Având în vedere emergența tulpinilor multidrog rezistente (MDR), inclusiv a celor rezistente la toate antibioticele disponibile, a crescut foarte mult interesul pentru cercetarea patogenezei *A. baumannii*. Sunt neapărat necesare noi ținte pentru acțiunea antibioticelor, iar medicamentele care acționează prin mecanisme antivirulență ar putea oferi noi opțiuni terapeutice. Printre mecanismele specifice de virulență ale *A. baumannii* se numără sistemele de captare a fierului, proteina A a membranei externe (OmpA), care mediază adeziunea la celulele mamiferelor, invazia și citotoxicitatea mediată prin lezarea mitocondriilor și inițierea apoptozei dependente de caspaze, lipopolizaharidul (LPZ) și capacitatea de a forma biofilm pe suprafețe biologice sau nebiologice. Formarea biofilmului pe suprafețe nebiologice depinde de un sistem de asamblare a pilusului, care, la rândul său, este controlat de un sistem reglator clasic alcătuit din două componente și mediat de *bfmR*. Un rol important în formarea biofilmului este jucat și de proteina asociată biofilmului, OmpA, gena *quorum-sensing abaI*, care controlează secreția lactonei 3-hidroxi-C_{12}-homoserină și locusul *pga*, care este esențial pentru producerea polizaharidului poly-β-1,6-*N*-acetilglucozamină.

Au fost descrise noi modele pentru studiul infecției cu *A. baumannii*, inclusiv modele nevertebrate și mamifere. În plus, utilizarea bibliotecilor de mutanți *A. baumannii* generați prin transpozomi pentru screeningul tulpinilor mutante cu creștere atenuată în fluidele biologice umane (în ser sau în lichidul de ascită) a permis identificarea unor noi mecanisme de virulență. Acestea includ fosfolipaza D, producerea capsulei mediate de *ptk* și *epsA*, proteina de legare a penicilinei 7/8, codificată de gena *pbpG*, și glicoziltransferaza, importantă în biozinteza LPZ codificată de gena *lpsB*.

LPZ al *A. baumannii* pare să joace un rol semnificativ în stimularea unui răspuns al gazdei. În cadrul studiilor pe șoareci knock-out, receptorul Toll-like 4 și CD14 s-au dovedit importanți în recunoașterea bacteriei de către gazdă, în semnalizare și în producerea de citokine ca răspuns la infecția cu *A. baumannii*. Au fost descrise și răspunsuri umorale care țintesc proteinele membranei externe dependente de fier și componenta O-polizaharid a LPS.

ABORDAREA PACIENTULUI Infecția cu *Acinetobacter*

Acinetobacter trebuie luat în considerare în diagnosticul diferențial al pneumoniei nosocomiale, al infecțiilor hematogene asociate cateterelor centrale, al infecțiilor de plagă posttraumatice la personalul militar întors din Irak sau Afghanistan și al meningitei postneurochirurgicale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pneumonia

Poate fi dificilă diferențierea între colonizarea căilor respiratorii superioare cu *A. baumannii* și pneumonia nosocomială. Aproximativ 5-10% din cazurile de pneumonie asociată ventilării mecanice sunt cauzate de *A. baumannii*, deși există variabilitate regională semnificativă. De obicei, pacienții cu pneumonie *A. baumannii* asociată ventilării mecanice au fost internați o perioadă lungă în UTI; pe de altă parte, în context epidemic, pacienții pot contracta infecția cu *A. baumannii* în doar câteva zile de la sosirea în UTI.



Pneumonia comunitară asociată *A. baumannii* a fost descrisă în regiunile tropicale din Australia și Asia. Boala apare în mod tipic în sezonul umed în rândul persoanelor care prezintă istoric de abuz de alcool. Infecția poate conduce la pneumonie fulminantă, necesitând internarea într-o UTI, rata de mortalitate fiind de aproximativ 50%.

Infecțiile hematogene

Deși *A. baumannii* produce doar 1-2% din infecțiile hematogene nosocomiale, ratele brute de mortalitate descrise ajung până la 40%. Aceste infecții au ca origine un cateter central infectat, pneumonia, o ITU sau o plagă infectată.

Plăgile traumatice de pe câmpul de luptă sau alte plăgi

A. baumannii este un patogen frecvent întâlnit în cadrul unităților de îngrijire a arșilor. Această bacterie este frecvent izolată de la nivelul plăgilor persoanelor rănite în timpul luptelor din Irak sau Afghanistan; într-un studiu, s-a dovedit bacteria cea mai frecventă în cazul fracturilor tibiale deschise, dar nu pare să contribuie direct la lipsa persistentă de unire a osului sau la necesitatea amputației.

Meningita

A. baumannii poate produce meningită consecutiv procedurilor neurochirurgicale. Acești pacienți prezintă de obicei tub de dren ventricular.

Infecțiile de tract urinar

A. baumannii reprezintă o cauză ocazională a ITU asociate cateterelor. Este foarte rar ca această bacterie să producă ITU necomplicată la femeile tinere.

Alte manifestări clinice

Endocardita pe protezele valvulare și endoftalmita/keratita cu *A. baumannii* au fost descrise în câteva raportări de cazuri. Endoftalmita/keratita apare uneori asociată purtării lentilelor de contact sau chirurgiei oculare.

DIAGNOSTIC

Infecția cu *A. baumannii* ar trebui suspicionată atunci când se pot observa cocobacili în formă de „gogoașă" pe frotiul Gram realizat din secrețiile respiratorii, din hemoculturi sau din lichidul cefalorahidian. Uneori, aceste bacterii sunt dificil de decolorat. Având în vedere dimensiunile lor reduse, ele ar putea fi greșit identificate drept coci gram-negativi sau gram-pozitivi.

TRATAMENT ***Infecția cu Acinetobacter*** **(tabelul 55-1)**

Tratamentul este îngreunat de capacitatea remarcabilă pe care o are *A. baumannii* de a-și activa sau de a-și crește sinteza de determinanți ai rezistenței sau de a-i dobândi de la alte bacterii. Cel mai frecvent exemplu este cel al β-lactamazelor, inclusiv al celor capabile să inactiveze carbapeneme, cefalosporine și peniciline. Aceste enzime, care includ β-lactamazele de tip OXA (de exemplu, OXA-23) și metalo-β-lactamazele, sunt în mod normal rezistente la inhibitori ai β-lactamazelor, precum clavulanatul sau tazobactamul. Plasmidele care conțin gene ce codifică aceste β-lactamaze ar putea conține și gene care codifică rezistența la aminoglicozide sau la antibioticele sulfidice. În consecință, *A. baumannii* rezistent la carbapeneme ar putea deveni cu adevărat MDR.

Alegerea unui regim antibiotic empiric, atunci când se suspicionează infecția cu *A. baumannii*, reprezintă o provocare terapeutică, fiind necesară o cunoaștere aprofundată a modelelor locale de rezistență la antibiotice. Intervalul de la diagnosticul infecției la inițierea terapiei empirice adecvate influențează decisiv prognosticul. Având în vedere multitudinea mecanismelor de rezistență ale *A. baumannii*, tratamentul ulterior trebuie să se bazeze pe rezultatele testelor de susceptibilitate la antibiotice. Carbapenemele (imipenem, meropenem și doripenem, însă nu și ertapenem) sunt considerate agenți de elecție în tratamentul infecțiilor grave cu *A. baumannii* de multă vreme. Totuși, utilitatea clinică a acestor compuși este din ce în ce mai redusă din cauza producerii de carbapenemaze. Sulbactamul ar putea fi o alternativă la carbapeneme. Spre deosebire de alți inhibitori ai β-lactamazelor (de exemplu, acidul clavulanic sau tazobactamul), sulbactamul prezintă activitate intrinsecă împotriva *Acinetobacter*; această activitate depinde mai degrabă de capacitatea antibioticului de a se lega la proteina 2 de legare a penicilinei, decât de capacitatea acestuia de a inhiba β-lactamazele. Sulbactamul este disponibil comercial într-o formulă combinată cu ampicilină sau cefoperazonă în SUA și este posibil să existe singur în formulele din alte țări. În ciuda absenței testelor clinice randomizate, sulbactamul pare să aibă eficiență echivalentă cu carbapenemele împotriva tulpinilor susceptibile.

Tratamentul *A. baumannii* rezistent la carbapeneme este deosebit de dificil. Singurele opțiuni terapeutice disponibile în prezent sunt polimixinele (colistina și polimixina B) sau tigeciclina. Niciuna dintre aceste două opțiuni nu este perfectă. Polimixinele prezintă nefro- și neurotoxicitate; nu se cunosc dozele optime sau schemele de administrare terapeutică adecvate pacienților vulnerabili (de exemplu, la pacienții pe dializă consecutiv insuficienței renale terminale). Dozele obișnuite de tigeciclină ar putea să nu producă concentrații serice adecvate tratamentului infecțiilor hematogene. Poate să apară rezistența *A. baumannii* la tigeciclină în cursul tratamentului. În mod cert, sunt necesare noi opțiuni terapeutice pentru infecțiile severe cu *A. baumannii*.

TABELUL 55-1

OPȚIUNI DE TRATAMENT ÎN CAZUL INFECȚIILOR CU *ACINETOBACTER*

ANTIBIOTIC	COMENTARII
Sulbactam	Activitate intrinsecă împotriva *Acinetobacter*, fără legătură cu inhibarea β-lactamazelor
Trimetoprim-sulfametoxazol	Ar putea fi o opțiune în cazul ITU sau al infecțiilor plăgilor
Meropenem	Utilizat pe scară largă în caz de pneumonie asociată ventilării mecanice, însă rezistența la carbapeneme este răspândită
Amikacină	Poate fi o opțiune în cazul tulpinilor rezistente la carbapeneme
Tigeciclină	Poate fi o opțiune în cazul tulpinilor rezistente la carbapeneme, însă este neadecvată în cazul ITU, al infecțiilor hematogene sau al meningitei
Colistină sau polimixină B	Poate fi o opțiune în cazul tulpinilor rezistente la carbapeneme, însă farmacocinetica acestor antibiotice nu este bine cunoscută

COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Având în vedere tendința *A. baumannii* de a produce infecții mai ales la pacienții grav bolnavi din UTI, nu este surprinzător că aceste infecții se asociază cu o rată crescută

de mortalitate. Astfel, rămâne de stabilit dacă infecția cu *A. baumannii* se asociază cu o rată de mortalitate ridicată ce îi poate fi atribuită exclusiv după ce se elimină mortalitatea dependentă de severitatea bolii de bază. Există mai multe studii care au abordat această dilemă, însă rezultatele acestora au fost contradictorii, nefiind clar dacă aceste diferențe pot fi explicate doar prin diferențele de metodologie.

PROFILAXIE

A. baumannii MDR produce cu certitudine epidemii, din cadrul cărora sunt izolate de obicei una sau două tipuri de tulpini. Chiar și în context epidemic, predomină un număr redus de tipuri de tulpini. De exemplu, în epidemiile din New York, două tipuri de tulpini au reprezentat > 80% din tulpinile rezistente la carbapeneme. Această „oligoclonalitate" demonstrează importanța potențială a măsurilor de control a infecțiilor ca răspuns la epidemiile infecțioase cu *A. baumannii* MDR.

Mediul spitalicesc reprezintă un rezervor important de bacterii capabile să colonizeze pacienții și să producă infecții. Sursele de *A. baumannii* din mediu pot fi tastaturile calculatoarelor, glucometrele, fiolele care conțin mai multe doze de tratament, nutriția IV, transductorii de presiune arteriali sterilizați inadecvat, tuburile ventilatoarelor, cateterele de sucțiune, umidificatoarele de aer, recipientele pentru apă distilată, borcanele de colectare a urinei și articolele de lenjerie de pat umede. De asemenea, una dintre epidemii a fost asociată cu utilizarea tratamentului plăgilor în sistem de lavaj pulsatil (un sistem de irigare cu presiune ridicată, utilizat pentru debridarea rănilor).

Obiectele inerte contaminate ar trebui îndepărtate din mediul pacientului sau supuse unor proceduri avansate de curățare. Deși procedurile de evitare a contactului (prin utilizarea mănușilor și a halatelor în timpul interacțiunii cu pacienții colonizați și cu mediul acestora), plasarea pacienților singuri în cameră și practicile stricte de igienă a mâinilor sunt esențiale, este posibil ca intervențiile asupra mediului de îngrijire a pacienților să fie singura modalitate prin care să se poată realiza controlul epidemiilor infecțioase cu *A. baumannii.*

CAPITOLUL 56

INFECȚIILE CU *HELICOBACTER PYLORI*

John C. Atherton ■ Martin J. Blaser

DEFINIȚIE



Helicobacter pylori colonizează stomacul la aproximativ 50% din populația globală în cursul vieții. Colonizarea cu acest microorganism reprezintă principalul factor de risc pentru ulcerul peptic, precum și pentru adenocarcinomul gastric și limfomul MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, țesutul limfoid asociat mucoaselor) gastric. Tratamentul infecției cu *H. pylori* a revoluționat managementul ulcerului peptic, ducând de cele mai multe ori la o vindecare permanentă. Astfel de tratamente reprezintă terapia de primă linie în cazul pacienților cu limfom MALT cu grad redus de malignitate. În schimb, tratamentul infecției cu *H. pylori* nu este util în adenocarcinomul gastric, însă profilaxia colonizării cu *H. pylori* ar putea teoretic să prevină neoplazia gastrică și ulcerul peptic. Pe de altă parte, există unele dovezi care sugerează că o colonizare pe toată durata vieții cu *H. pylori* ar putea să protejeze împotriva unor complicații ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), inclusiv împotriva adenocarcinomului esofagian. Studii mai recente au studiat rolul colonizării cu *H. pylori* ca factor de risc pentru unele manifestări extragastrice, precum și dacă aceasta are rol protector împotriva unor probleme medicale de interes curent, precum astmul sau obezitatea.

AGENTUL ETIOLOGIC

H. pylori este un bacil gram-negativ care colonizează omul de cel puțin 50.000 de ani – și, probabil, pe parcursul întregii evoluții umane. Aceste bacterii se află la nivelul mucusului gastric, o mică parte dintre ele fiind aderente la mucoasă și probabil foarte puține penetrând mucoasa și ajungând la nivel intracelular; distribuția lor nu este niciodată sistemică. Forma spiralată și flagelată conferă motilitate lui *H. pylori* în mediul mucos. Aceste bacterii prezintă

multiple mecanisme de rezistență la mediile acide, cel mai important dintre acestea fiind ureaza intens exprimată, care catalizează hidroliza ureei la amoniac, acesta din urmă acționând ca tampon în mediul acid. *H. pylori* este microaerofil (necesită concentrații scăzute de oxigen), crește încet și necesită medii de cultură complexe *in vitro*. Înțelegerea biologiei *H. pylori* a fost mult îmbunătățită de secvențierea completă a genomului acestuia începând cu anul 1997.

Foarte puține dintre infecțiile gastrice cu *Helicobacter* sunt cauzate de alte specii decât *H. pylori*, putând fi vorba despre niște zoonoze. Este incert dacă aceste microorganisme gastrice non-*pylori* produc boală. La gazdele imunocompromise, diferite specii de *Helicobacter* non-gastrice (intestinale) pot produce sindroame asemănătoare celor produse de infecțiile cu *Campylobacter;* descrierea acestei specii se găsește la cap. 60.

EPIDEMIOLOGIE



Prevalența *H. pylori* în rândul adulților este aproximativ 30% în SUA și în alte țări dezvoltate, spre deosebire de > 80% în majoritatea țărilor în curs de dezvoltare. În SUA, prevalența variază cu vârsta: aproximativ 50% din persoanele în jur de 60 de ani, aproximativ 20% din persoanele de 30 de ani și < 10% din copii sunt colonizați. De obicei, *H. pylori* este dobândit în perioada copilăriei. Asocierea cu vârsta este determinată de efectul de cohortă de la naștere, conform căruia persoanele în vârstă de 60 de ani în prezent erau mai frecvent colonizați când erau copii decât copiii din prezent. Dobândirea sau eliminarea spontană a acestei infecții la vârsta adultă apare rareori. Alți factori de risc puternici pentru colonizarea cu *H. pylori* sunt aglomerarea și colonizarea maternă. Incidența redusă în prezent la copiii din țările dezvoltate se datorează parțial reducerii colonizării materne și creșterii utilizării antibioticelor.

Oamenii reprezintă singurul rezervor important de *H. pylori*. Copiii pot să contracteze această bacterie de la părinți (mai frecvent de la mame) sau de la alți copii. Este incert dacă transmiterea are loc mai frecvent pe cale fecal-orală sau oral-orală, însă *H. pylori* este ușor de cultivat din vomă sau din lichidul de reflux gastroesofagian, însă este mai dificil de cultivat din fecale.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Colonizarea cu *H. pylori* induce un răspuns tisular la nivelul stomacului, producând gastrită cronică superficială – aceasta se definește prin prezența infiltrării mucoasei cu celule atât mononucleare, cât și polimorfonucleare. (Termenul de *gastrită* ar trebui utilizat pentru a descrie modificările histologice; în schimb, acesta a fost utilizat și în descrierile aspectelor endoscopice și chiar și a simptomelor, care nu se corelează nici cu modificările histologice, nici cu prezența infecției cu *H. pylori*.) Deși *H. pylori* este capabil de numeroase adaptări care previn stimularea excesivă a sistemului imunitar, colonizarea declanșează un răspuns imun persistent considerabil, inclusiv producerea de anticorpi la nivel local și sistemic, precum și răspunsuri mediate celular. Totuși, acestea nu reușesc să elimine bacteria; acest clearance ineficient pare să fie cauzat, măcar parțial, de capacitatea microorganismului de a scădea activarea răspunsului imun, asigurându-și astfel propria persistență.

Majoritatea persoanelor colonizate cu *H. pylori* nu dezvoltă sechele clinice. Faptul că unele persoane dezvoltă boala manifestă clinic, în timp ce altele nu, se datorează unei combinații de factori: diferențele între tulpinile bacteriene, susceptibilitatea gazdei la boală și factori de mediu.



Există un număr de factori de virulență ai *H. pylori* care se întâlnesc mai frecvent la tulpinile capabile să producă boală. Insula *cag* reunește un grup de gene care codifică sistemul bacterian de secreție, prin intermediul căruia o proteină specifică, CagA, este translocată în celulele epiteliale. CagA afectează transmiterea semnalelor în celula gazdă, conducând la modificări proliferative, de citoschelet și inflamatoare; o parte din șoarecii transgenici care exprimă CagA în stomac dezvoltă adenocarcinoame gastrice. Sistemul de secreție produce și translocarea unor componente solubile ale peptidoglicanului din peretele celular în celulele epiteliale; aceste componente sunt recunoscute de receptorul bacterian intracelular de urgență Nod1, care stimulează un răspuns citokinic proinflamator, conducând la creșterea inflamației gastrice. Pacienții cu ulcer peptic sau adenocarcinom gastric sunt mai susceptibili să fie colonizați de tulpini *cag*-pozitive decât persoanele fără aceste boli. Proteina VacA secretată de *H. pylori* apare sub mai multe forme. Tulpinile care posedă formele mai active sunt mai frecvent izolate de la pacienții cu ulcer peptic sau cu carcinom gastric decât de la pacienții fără aceste afectări. Alți factori bacterieni asociați cu un risc crescut de boală sunt adezinele BabA și SabA sau gene incomplet caracterizate precum *dupA*.

Determinanții de afectare ai gazdei cel mai bine caracterizați sunt polimorfismele genetice, care conduc la creșterea activării răspunsului imunitar înnăscut, precum polimorfismele genelor care codifică citokinele sau proteinele care recunosc bacteriile [de exemplu, receptorii Toll-like (TLR)]. De exemplu, persoanele colonizate cu polimorfisme ale genei interleukinei 1 (IL1) produc această citokină în cantități mari ca răspuns la infecția cu *H. pylori*; ei se află la risc crescut de adenocarcinom gastric. În plus, factorii de mediu sunt importanți în patogeneză. Fumatul crește riscul de ulcer și cancer la persoanele colonizate cu *H. pylori*. Dietele bogate în sare și alimente conservate cresc riscul de cancer, în timp ce dietele bogate în antioxidanți și vitamina C sunt protective.

Modelul inflamației gastrice se asociază cu riscul de boală: gastrita predominant antrală se asociază cel mai strâns cu ulcerul duodenal, în timp ce pangastrita se asociază cu ulcerul gastric și cu adenocarcinomul. Această diferență explică probabil de ce pacienții cu ulcer duodenal nu prezintă risc crescut de a dezvolta adenocarcinom gastric într-un moment ulterior în viață, în ciuda colonizării cu *H. pylori*.

Mecanismele prin care colonizarea gastrică conduce la apariția ulcerațiilor duodenale încep să fie elucidate. Inflamația indusă de *H. pylori* scade numărul celulelor D producătoare de somatostatină. Întrucât somatostatina inhibă eliberarea de gastrină, nivelul de gastrină este mai ridicat la persoanele *H. pylori*-pozitive decât la cele *H. pylori*-negative; aceste niveluri ridicate conduc la creșterea secreției acide, care apare ca răspuns la stimulul alimentar de la nivelul corpului gastric, acesta fiind doar ușor inflamat în gastrita predominant antrală. Este încă incert cum crește acest mecanism riscul de ulcer duodenal, însă creșterea secreției

acide ar putea contribui la formarea unei metaplazii gastrice potențial protectoare la nivelul duodenului; acest țesut metaplaziat ar putea să devină colonizat cu *H. pylori* și, în consecință, să fie inflamat și ulcerat.

Patogeneza ulcerului și cea a adenocarcinomului gastric sunt mai puțin cunoscute, deși ambele afecțiuni apar în conexiune cu pangastrita sau cu gastrita care predomină la nivelul corpului. Modificările hormonale descrise anterior apar și ele, însă inflamația de la nivelul corpului gastric se traduce prin scăderea secreției gastrice de la acest nivel (hipoclorhidrie), în ciuda hipergastrinemiei. De obicei, ulcerele gastrice apar la joncțiunea dintre mucoasa antrului și a corpului gastric, această zonă fiind în mod special inflamată. Cancerul gastric își are cel mai probabil originile în deteriorarea progresivă a ADN-ului și în supraviețuirea unor clone de celule epiteliale anormale. Se consideră că lezarea ADN-ului este cauzată, în principal, de speciile reactive de oxigen și nitrogen, produse de celulele inflamatoare și poate induse și de alte bacterii care supraviețuiesc în stomacul hipoclorhidric. Analizele longitudinale ale specimenelor de biopsie gastrică obținute la ani distanță de la același pacient arată că tipul obișnuit *intestinal* de adenocarcinom gastric apare consecutiv unor modificări histologice treptate, de la gastrită simplă la atrofie gastrică, la metaplazie intestinală și apoi la displazie. Un al doilea tip de adenocarcinom gastric, cel *difuz*, poate să apară direct în cadrul gastritei cronice.

MANIFESTĂRI CLINICE

În principiu, toate persoanele colonizate cu *H. pylori* prezintă răspuns tisular la nivelul stomacului, însă < 15% dintre acestea dezvoltă ulcer peptic, adenocarcinom gastric sau limfom gastric (**fig. 56-1**).



La nivel mondial, > 80% din ulcerele duodenale și > 60% din ulcerele gastrice apar în prezența colonizării cu *H. pylori*, deși proporția ulcerelor cauzate de aspirină și de agenții antiinflamatori nesteroidieni (AINS) este în creștere, mai ales în țările dezvoltate. Principalele dovezi care susțin afirmația că *H. pylori* promovează apariția ulcerelor sunt: (1) prezența bacteriei este un factor de risc pentru apariția ulcerelor, (2) ulcerele induse de AINS se dezvoltă rareori în absența lui *H. pylori*, (3) eradicarea colonizării cu *H. pylori* reduce semnificativ rata de recidivare a ulcerelor și (4) infecția experimentală cu *H. pylori* a gerbililor produce ulcerații gastrice.

Studiile prospective caz-martor de tip cuib au demonstrat rolul lui *H. pylori* ca factor de risc în adenocarcinoamele distale (non-cardiale) ale stomacului. De asemenea, infecția experimentală pe termen lung la gerbili poate să producă adenocarcinom gastric. În plus, prezența *H. pylori* este strâns asociată cu limfomul gastric primar, deși această afecțiune este mult mai rară. Multe limfoame gastrice cu celule B de grad mic cu originea în MALT sunt cauzate de proliferarea celulelor T, care, la rândul lor, sunt stimulate de antigenele *H. pylori*. Tumorile care au la bază stimularea antigenică prin *H. pylori* pot regresa complet sau parțial după eradicarea acestei bacterii, însă necesită monitorizare atentă pe termen lung.

Mulți pacienți prezintă simptome gastrointestinale, însă endoscopia gastrointestinală este normală (dispepsie funcțională sau neulceroasă). Întrucât *H. pylori* este frecvent întâlnit, unii dintre acești pacienți vor prezenta colonizare cu această bacterie. Eradicarea *H. pylori* conduce la dispariția

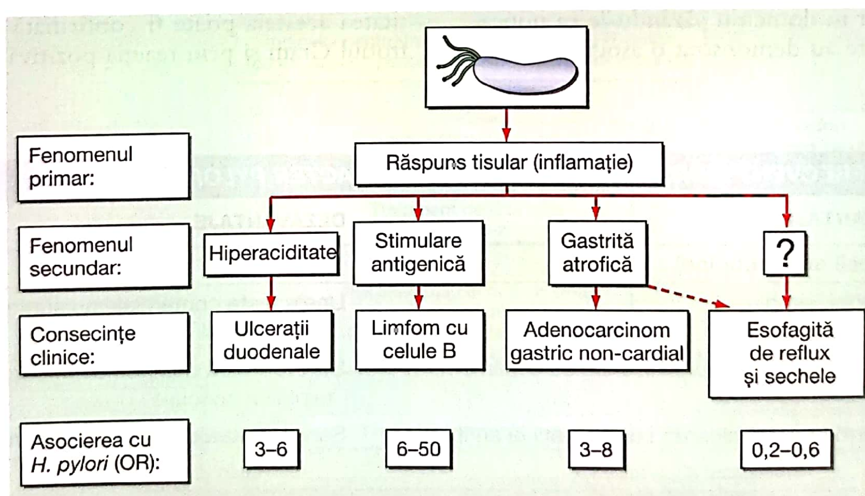


FIGURA 56-1
Schema relației dintre colonizarea cu *Helicobacter pylori* și bolile tractului gastrointestinal înalt în rândul persoanelor din țările dezvoltate. Aproape toate persoanele colonizate cu *H. pylori* dezvoltă un răspuns, acesta fiind denumit în general gastrită cronică. Natura interacțiunilor dintre gazdă și populația bacteriană determină consecințele clinice. Colonizarea cu *H. pylori* crește pe viață riscul de ulcer peptic, de cancer gastric non-cardial și de limfom gastric non-Hodgkin cu celule B [odds ratio (OR) pentru toate, > 3]. Pe de altă parte, din ce în ce mai multe dovezi arată că o colonizare cu *H. pylori* (mai ales cu tulpini *cagA*+) poate fi protectivă împotriva adenocarcinomului esofagian (și, uneori, a celui gastric cardial) și a leziunilor premaligne, precum esofagul Barrett (OR, < 1). În timp ce incidența ulcerului peptic (care nu este cauzat de utilizarea cronică de AINS) și a cancerului gastric non-cardial sunt în scădere în țările dezvoltate, incidența adenocarcinomului esofagului este în creștere rapidă. (Adaptat după MJ Blaser: Hypothesis: The changing relatioships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis* 179:1523, 1999, cu permisiune.)

simptomelor cu puțin mai mult (7%) decât tratamentul placebo. Este încă incert dacă asemenea pacienți prezintă ulcer peptic în remisiune la momentul endoscopiei sau dacă un mic grup de pacienți cu dispepsie funcțională reală răspund la tratamentul anti-*H. pylori*.

S-a acordat mult interes unui posibil rol protector al *H. pylori* împotriva BRGE, a esofagului Barret și a adenocarcinomului esofagului și al cardiei gastrice. Principalele dovezi în acest sens sunt: (1) există o relație temporală între prevalența în scădere a colonizării gastrice cu *H. pylori* și incidența în creștere a acestor afecțiuni și (2) în majoritatea studiilor, prevalența colonizării cu *H. pylori* (mai ales în cazul tulpinilor *cagA*⁺) este semnificativ mai scăzută la pacienții care prezintă aceste boli esofagiene decât în populația martor. Unul dintre mecanismele care ar putea explica această asociere este hipoclorhidria indusă de *H. pylori*. Deoarece simptomele de BRGE pot să scadă, să se agraveze sau să rămână neschimbate în urma tratamentului împotriva *H. pylori*, prezența BRGE nu ar trebui să afecteze decizia referitoare la administrarea tratamentului pentru infecția cu *H. pylori*.

H. pylori este implicat și în alte patologii gastrice; ar putea reprezenta factorul precipitant inițial al gastritei autoimune și al anemiei pernicioase; alți pacienți ar putea fi predispuși la deficite de fier prin sângerări oculte și/sau prin reducerea fierului consecutivă hipoclorhidriei. În plus, există mai multe patologii extraintestinale care au fost asociate cu infecția *H. pylori*, deși dovezile de cauzalitate sunt mai slabe. Mai multe studii de mici dimensiuni cu privire la tratamentul *H. pylori* în caz de purpură trombocitopenică idiopatică au descris ameliorarea sau chiar normalizarea titrului de trombocite. Alte asocieri potențial semnificative, dar și mai controversate, sunt cele cu boala ischemică cardiacă și boala cerebrovasculară. Totuși, puterea acestor asocieri este redusă dacă sunt luați în considerare factorii de confuzie, majoritatea autorităților în domeniu văzându-le ca noncauzale. Studii mai recente au demonstrat o asociere inversă între *H. pylori cagA*+ și apariția în copilărie a unor boli precum astmul, febra fânului și bolile atopice. Dacă *H. pylori* reprezintă doar un marker sau dacă statusul său se asociază cauzal cu protecția împotriva acestor boli, rămâne de stabilit pe viitor.

DIAGNOSTIC

Testele pentru depistarea *H. pylori* pot fi împărțite în două grupuri: teste invazive, care necesită endoscopie gastrointestinală și care se bazează pe analiza specimenelor de biopsie gastrică, și testele neinvazive (tabelul 56-1). Endoscopia nu este practicată în faza inițială a managementului pacienților dispeptici tineri fără simptome de alarmă, însă este frecvent utilizată pentru excluderea malignității la pacienții mai vârstnici. Dacă se practică endoscopia, cel mai util test bazat pe biopsie este testul ureazei, în care o biopsie antrală de dimensiuni mari sau două probe de dimensiuni mai mici sunt plasate într-un gel care conține uree și un indicator. Prezența ureazei *H. pylori* conduce la modificarea pH-ului și, în consecință, și la o modificare de culoare, care frecvent durează doar câteva minute, însă poate să necesite până la 24 de ore. Se poate utiliza și examenul histologic al specimenelor de biopsie pentru *H. pylori*, atât timp cât se utilizează o colorație specială (Giemsa modificată sau cu pigmenți de argint) care să permită vizualizarea optimă a bacteriilor. Dacă specimenele bioptice sunt obținute atât de la nivelul antrului, cât și al corpului gastric, studiile histologice pot oferi informații adiționale, de exemplu, despre gradul și modelul inflamației, prezența atrofiei, metaplaziei sau a displaziei. Culturile microbiologice au specificitatea cea mai bună, dar pot fi puțin sensibile din cauza dificultății izolării *H. pylori*. Odată ce bacteria a fost cultivată, identitatea acesteia poate fi confirmată prin aspectul tipic pe frotiul Gram și prin reacția pozitivă cu oxidază, catalază și

TABELUL 56-1

TESTELE UTILIZATE FRECVENT PENTRU DETECTAREA *HELICOBACTER PYLORI*

TEST	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Invaziv (bazat pe biopsii endoscopice)		
Testul bioptic cu urează	Rapid, simplu	Unele teste comerciale nu sunt pe deplin sensibile înainte de 24 de ore
Histologie	Poate oferi informații histologice suplimentare	Sensibilitatea depinde de experiență și de utilizarea tulpinilor speciale
Cultură	Permite determinarea sensibilității la antibiotice	Sensibilitatea depinde de experiență
Neinvaziv		
Serologie	Ieftină și convenabilă; nu este afectată de terapia antibiotică recentă sau de IPP (inhibitori ai pompei de protoni) în aceeași măsură ca probele de materii fecale	Nu poate fi utilizată în reevaluarea precoce după tratament; unele kituri comerciale sunt inexacte și toate sunt mai puțin exacte decât testul respirator
Testul respirator cu ^{13}C	Ieftin și mai simplu ca endoscopia; util pentru reevaluarea după tratament	Necesită post; nu este la fel de convenabil ca testele din sânge sau din materiile fecale
Testul antigenului din materiile fecale	Ieftin și convenabil; util pentru reevaluarea după tratament; ar putea fi util la copii	Poate fi incomod pentru persoanele care aparțin anumitor culturi; poate avea o acuratețe inferioară testului respirator cu uree, mai ales atunci când este utilizat pentru determinarea succesului la tratament

urează. În plus, culturile permit și determinarea sensibilității bacteriilor la antibiotice, această informație fiind utilă clinic la cazurile dificile. Specimenele bioptice ocazionale care conțin *Helicobacter* gastric non-*pylori* prezintă rezultate slab pozitive la testul cu urează. Identificarea acestor bacterii necesită vizualizarea spiralelor caracteristice lungi și strânse pe secțiunile histologice.

Testarea neinvazivă pentru *H. pylori* reprezintă regula în cazul în care nu se impune excluderea neoplasmului gastric prin endoscopie. Testul cu cea mai mare acuratețe este testul respirator cu uree. Acesta este un test simplu, în cadrul căruia pacientul bea o soluție de uree marcată cu un trasor neradioactiv al izotopului ^{13}C și apoi suflă într-un tub. Dacă este prezentă ureaza *H. pylori*, ureea este hidrolizată, dioxidul de carbon marcat fiind detectat în probele expiratorii. Testul antigenului din scaun este mai convenabil și potențial mai ieftin decât testul respirator cu uree, însă, în unele studii comparative, s-a demonstrat o acuratețe ușor inferioară. Cel mai simplu test pentru depistarea statusului *H. pylori* este testul serologic, care măsoară nivelul de IgG specific în ser prin teste ELISA sau imunoblot. Cele mai bune astfel de teste sunt la fel de precise ca alte metode diagnostice, însă multe teste comerciale – mai ales testele rapide – nu au o precizie foarte bună.

Testul respirator cu uree, testul antigenului din materiile fecale și testele bazate pe biopsii pot fi toate utilizate pentru evaluarea succesului tratamentului (**fig. 56-2**). Totuși, întrucât aceste teste sunt dependente de încărcarea cu *H. pylori*, utilizarea lor la mai puțin de patru săptămâni după instituirea tratamentului poate conduce la rezultate fals negative. În plus, aceste teste nu sunt precise dacă sunt efectuate în patru săptămâni de la un tratament cu antibiotice sau de la consumul de preparate cu bismut sau în două săptămâni după oprirea tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP). Se preferă testele neinvazive pentru evaluarea răspunsului terapeutic; totuși, în caz de ulcerații gastrice, endoscopia ar trebui repetată pentru a certifica vindecarea și a exclude carcinomul gastric prin repetarea biopsiilor.

Testele serologice nu sunt folosite în monitorizarea eficienței tratamentului, întrucât scăderea treptată a titrului de anticorpi specifici anti-*H. pylori* apare foarte încet, făcând această testare inutilizabilă în practică.

TRATAMENT **Infecțiile cu *H. pylori***

Indicațiile cele mai clare de tratament ale infecției cu *H. pylori* sunt ulcerul gastric sau duodenal în prezența *H. pylori* sau limfomul gastric cu celule B de grad mic. *H. pylori* ar trebui eradicat la pacienții cu boală ulceroasă documentată, indiferent dacă ulcerul este activ în prezent, cu scopul de a reduce probabilitatea recidivării (fig. 56-2). Multe ghiduri recomandă eradicarea *H. pylori* în dispepsia simplă neinvestigată după un diagnostic neinvaziv; altele recomandă și tratamentul dispepsiei funcționale, în eventualitatea în care pacientul face parte din cei 7% (în afara efectului placebo) care beneficiază de pe urma acestui tratament. Indivizii cu un istoric sugestiv de cancer gastric trebuie tratați pentru eradicarea *H. pylori* în speranța că, astfel, se va reduce riscul de neoplasm gastric. În prezent, screeningul comunitar extensiv pentru depistarea *H. pylori* și tratamentul împotriva acestuia

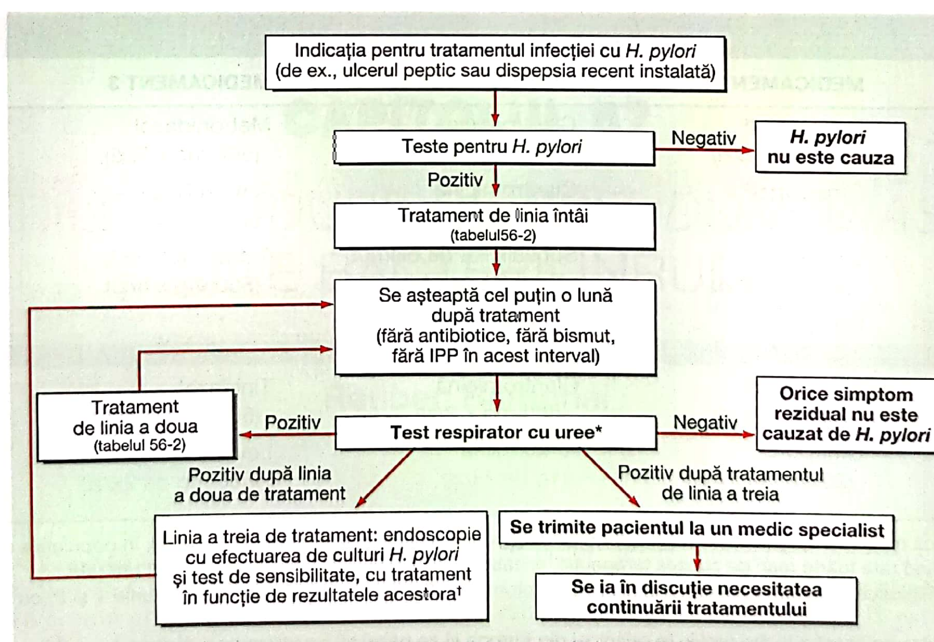


FIGURA 56-2
Algoritm pentru managementul infecției cu *Helicobacter pylori*. *Ocazional, se utilizează un test endoscopic și un test bazat pe biopsii în loc de testul respirator cu uree în reevaluarea după tratament. Indicația principală pentru aceste teste invazive este reprezentată de ulcerul gastric; în această situație, spre deosebire de ulcerația duodenală, este importantă certificarea vindecării și excluderea unui adenocarcinom gastric subiacent. **Unele autorități recomandă utilizarea empirică a regimurilor de linia a treia, unele dintre acestea fiind descrise anterior.

ca profilaxie primară pentru cancerul gastric și ulcerul peptic nu sunt recomandate, în mare parte pentru că nu este clar dacă tratamentul reduce riscul cancerului până la nivelul riscului persoanelor care nu au contractat microorganismul. Cel mai mare studiu randomizat controlat efectuat până în prezent (realizat în China) nu a demonstrat scăderea riscului de cancer pe perioada de șapte ani de urmărire, deși o analiză post-hoc de subgrup a arătat o îmbunătățire în grupul participanților care nu prezentau anterior atrofie gastrică sau metaplazie intestinală. Alte studii au demonstrat un risc redus de cancer după tratament, însă dimensiunea acestui efect în diferite populații este incertă, în prezent fiind în derulare mai multe studii prospective intervenționale la scară mare. Alte argumente care pledează împotriva tratamentului *H. pylori* în cadrul populațiilor asimptomatice sunt: (1) reacțiile adverse posibile ale regimurilor cu mai multe antibiotice (acestea sunt frecvente, însă rareori sunt severe), (2) dobândirea rezistenței la antibiotice, atât în cazul *H. pylori*, cât și în cazul altor bacterii de la nivelul tractului digestiv, (3) anxietatea provocată persoanelor tratate, mai ales dacă tratamentul nu reușește înlăturarea simptomelor, persoane care, de altfel, sunt în bună stare de sănătate, și (4) posibila existență a unui subgrup de persoane care vor dezvolta simptome de BRGE după tratament, chiar dacă, per total, *H. pylori* nu afectează simptomele de BRGE sau severitatea acestora.

Deși *H. pylori* este susceptibil la multe antibiotice *in vitro*, monoterapia este ineficientă în mod normal, posibil din cauza accesului inadecvat al antibioticului la nivelul nișei de colonizare. Eșecul monoterapiei a condus la dezvoltarea unor regimuri alcătuite din mai multe medicamente, cele mai eficiente fiind terapiile triple sau cvadruple. Inițial, aceste regimuri reușeau eradicarea *H. pylori* în > 90% din cazuri; în ultimii ani, rezistența la antibioticele principale a devenit mai frecventă, o tendință care conduce la rate de eradicare a *H. pylori* de doar 75-80% în cazul combinațiilor cel mai des utilizate. Regimurile terapeutice actuale conțin un IPP sau ranitidină bismut citrat și două sau trei antibiotice, administrate 7-14 zile (**tabelul 56-2**). Cercetările privind optimizarea combinațiilor medicamentoase pentru creșterea eficienței terapeutice sunt în derulare și este probabil ca ghidurile să se schimbe pe măsură ce acest domeniu se dezvoltă și țările individualizează din ce în ce mai mult tratamentul în funcție de tendințele de rezistență locală la antibiotice și de condițiile economice locale.

Cei mai importanți doi factori în tratamentul cu succes al *H. pylori* sunt complianța pacientului și utilizarea unor medicamente la care tulpina de *H. pylori* a pacientului nu este rezistentă. Eșecul tratamentului în cazul unei complianțe ușor scăzute este frecvent, ducând de cele mai multe ori la apariția rezistenței *H. pylori* la metronidazol și claritromicină. Pentru a accentua importanța aderenței totale la tratament, pacienților trebuie să li se ofere instrucțiuni scrise și să li se explice reacțiile adverse minore ale tratamentului. Rezistența la claritromicină și, într-o proporție mai mică, la metronidazol, este îngrijorătoare. Deși

TABELUL 56-2

REGIMURI TERAPEUTICE RECOMANDATE PENTRU ERADICAREA *HELICOBACTER PYLORI*

REGIM (DURATĂ)	MEDICAMENT 1	MEDICAMENT 2	MEDICAMENT 3	MEDICAMENT 4
Regimul 1: OCM (7-14 zile)[a]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Metronidazol (500 mg x 2/zi)	—
Regimul 2: OCA (7-14 zile)[a]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Amoxicilină (1 g x 2/zi)	—
Regimul 3: OBTM (14 zile)[c]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Subsalicilat de bismut (2 tablete x 4/zi)	Tetraciclină HCl (500 mg x 4/zi)	Metronidazol (500 mg x 3/zi)
Regimul 4[d]: secvențial (5 zile + 5 zile)	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Amoxicilină (1 g x 2/zi)		
	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Tinidazol (500 mg x 2/zi)	
Regimul 5[e]: OAL (10 zile)	Omeprazol[b] (20 mg de 2x/zi)	Amoxicilină (1g de 2x/zi)	Levofloxacină (500 mg de 2x/zi)	

[a]Meta-analizele arată că o cură terapeutică de 14 zile este discret superioară unei cure de șapte zile. Totuși, în populațiile unde cura de șapte zile este cunoscută ca având rate foarte mari de succes terapeutic, această cură mai scurtă este (încă) frecvent utilizată.
[b]Omeprazolul poate fi înlocuit cu orice inhibitor al pompei de protoni la o doză echivalentă sau, în regimurile 1 și 2, cu ranitidină bismut citrat (400 mg).
[c]Datele care susțin utilizarea acestui regim provin în principal din Europa și se bazează pe utilizarea subcitratului de bismut și a metronidazolului (400 mg x 3/zi). Acesta este regimul terapeutic de linia a doua utilizat cel mai frecvent.
[d]Datele care susțin utilizarea acestui regim provin din Europa. Deși cele două regimuri de câte cinci zile din combinații medicamentoase diferite sunt administrate secvențial, cercetările recente sugerează că această abordare nu aduce un beneficiu suplimentar. Astfel, administrarea combinației din cele patru medicamente pentru 10 zile ar putea fi la fel de eficientă și ar putea fi asociată cu o complianță superioară.
[e]Datele care susțin utilizarea acestui regim de linia a doua sau a treia provin din Europa. Acest regim ar putea fi mai puțin eficient în regiunile unde se înregistrează rate înalte de utilizare a chinolonelor. Teoretic, ar fi favorabil de evitat în populațiile unde infecția cu *Clostridium difficile* apare frecvent după administrarea antibioticelor cu spectru larg.

Deși rezistența la claritromicină nu are o prevalență mare, prezența acesteia conduce de obicei la eșecul tratamentului. Tulpinile de *H. pylori* care sunt aparent rezistente la metronidazol sunt mai frecvente, însă acestea sunt de multe ori eliminate consecutiv tratamentului care conține și metronidazol, acesta având o eficiență doar ușor scăzută. Ar fi utilă determinarea sensibilității la antibiotice, însă acest lucru este dificil, având în vedere că obținerea de *H. pylori* pentru culturi se poate face doar prin endoscopie și biopsie a mucoasei, iar majoritatea laboratoarelor de microbiologie nu au experiență în cultivarea acestei bacterii. În absența informațiilor referitoare la sensibilitate, este necesară obținerea istoricului pacientului de consum de antibiotice (chiar îndepărtat) pentru alte afecțiuni; utilizarea agenților folosiți anterior ar trebui evitată în măsura posibilităților, mai ales în cazul claritromicinei (de exemplu, utilizarea anterioară pentru o infecție de căi respiratorii superioare). În caz de eșec al tratamentului inițial al *H. pylori*, poate fi folosită una dintre următoarele două strategii (fig. 56-2). Abordarea cea mai frecventă este repetarea tratamentului empiric cu alt regim medicamentos, de obicei cu terapie cvadruplă (tabelul 56-2). A doua abordare posibilă constă în endoscopie, biopsie și cultură plus tratament bazat pe studiile de sensibilitate la antibiotice. Dacă și acest tratament eșuează, se recomandă evaluarea susceptibilității, deși frecvent se optează pentru administrarea terapiei empirice de linia a treia.

Tratamentul cu compuși de bismut sau cu regimurile medicamentoase combinate poate să conducă la clearance-ul helicobacteriilor gastrice non-*pylori*. Totuși, în absența studiilor, este incert dacă acest rezultat semnifică un tratament de succes sau clearance-ul natural al bacteriei.

PROFILAXIE



Portajul *H. pylori* este o problemă semnificativă de sănătate publică în țările dezvoltate, unde acesta se asociază cu ulcerul peptic și adenocarcinomul gastric, dar și în țările în curs de dezvoltare, unde cancerul gastric ar putea fi o cauză chiar mai frecventă de mortalitate la vârste înaintate. Dacă s-ar dori profilaxia în masă, vaccinarea ar fi metoda cea mai adecvată, iar imunizarea experimentală a animalelor oferă rezultate promițătoare. Totuși, având în vedere că *H. pylori* a co-evoluat cu gazda sa umană timp de milenii, prevenirea sau eliminarea colonizării la nivel populațional ar putea să fie urmată de anumite dezavantaje. De exemplu, absența infecției cu *H. pylori* este un factor de risc pentru apariția complicațiilor BRGE, inclusiv a adenocarcinomului esofagian. În plus, dispariția *H. pylori* ar putea să se asocieze și cu creșterea riscului anumitor boli cu frecvențe deja în creștere în țările vestice, precum astmul, obezitatea și poate și diabetul zaharat tip 2.

CAPITOLUL 57

INFECȚIILE PRODUSE DE *PSEUDOMONAS* SPP. ȘI ALTE BACTERII ÎNRUDITE

Reuben Ramphal

Bacteriile din genul *Pseudomonas* reprezintă un grup eterogen de bacterii gram-negative, care au în comun incapacitatea de a fermenta lactoza. Clasificate anterior în genul *Pseudomonas*, membrii acestui grup sunt acum încadrați în trei genuri importante din punct de vedere medical: *Pseudomonas, Burkholderia* și *Stenotrophomonas,* ale căror comportamente biologice prezintă atât similarități, cât și diferențe importante și al căror genom diferă din multe puncte de vedere. Patogeneza majorității bacteriilor are la bază oportunismul; excepția de la această regulă este reprezentată de bacteriile care produc melioidoza (*B. pseudomallei)* și morva (*B. mallei)*, acestea putând fi considerate patogeni primari.

P. aeruginosa, patogenul major al acestui grup, este o cauză semnificativă a infecțiilor la pacienții spitalizați și la cei cu fibroză chistică (FC). Chimioterapia citotoxică, ventilația mecanică și terapia cu antibiotice cu spectru larg au favorizat colonizarea și infecția pe scară largă cu această bacterie. Odată cu implementarea acestor tehnici avansate de îngrijire medicală, majoritatea condițiilor care predispun la infecțiile cu *P. aeruginosa* sunt reprezentate

de imunocompromitere și de utilizarea terapiei antibiotice cu spectru larg. Ceilalți membri ai genului *Pseudomonas* – *P. putida*, *P. fluorescens* și *P. stutzeri* – infectează rareori oamenii.

Genul *Burkholderia* este alcătuit din peste 40 de specii, dintre care *B. cepacia* apare mai frecvent în țările vestice. Asemenea lui *P. aeruginosa*, *B. cepacia* este atât un patogen nosocomial, cât și o cauză de infecție în FC. Ceilalți membri importanți din punct de vedere medical ai acestui gen sunt *B. pseudomallei* și *B. mallei*, care, așa cum s-a menționat anterior, produc melioidiza și, respectiv, morva.

Genul *Stenotrophomonas* conține o specie importantă din punct de vedere medical, *S. maltophilia* (clasificată anterior în genul *Pseudomonas* și *Xanthomonas*). Această bacterie este strict oportunistă, dezvoltându-se abundent în cazul terapiei cu antibiotice cu spectru larg.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGIE

P. aeruginosa se întâlnește în majoritatea mediilor umede. Pământul, plantele, legumele, apa de la robinet sau blaturile de bucătărie pot fi toate rezervoare pentru această bacterie, întrucât prezintă cerințe nutriționale simple. Având în vedere caracterul ubicuitar al *P. aeruginosa*, contactul bacteriei cu organismul nu este suficient pentru a produce colonizarea sau infecția. Observațiile clinice sau experimentale sugerează că infecția cu *P. aeruginosa* apare frecvent odată cu scăderea imunității gazdei, cu traumatismele mucoaselor, cu tulburări fiziologice sau cu supresia florei normale prin administrarea de antibiotice. Astfel, nu este surprinzător că majoritatea infecțiilor cu *P. aeruginosa* apar în unitățile de terapie intensivă (UTI), unde acești factori se suprapun frecvent. Se consideră că bacteria este inițial dobândită din mediu, însă în spitale și familii apare și diseminarea interindividuală.

În trecut, pacienții arși păreau neobișnuiți de susceptibili la *P. aeruginosa*. De exemplu, între 1959-1963, sepsisul cu *Pseudomonas* cu originea de la nivelul plăgii arse a reprezentat principala cauză de mortalitate la 60% din pacienții care au decedat la Army Institute of Surgical Research din SUA. Din motive neclare, infecția arsurilor cu *P. aeruginosa* nu mai reprezintă o problemă majoră așa cum a fost în anii 1950-1960. Similar, în anii 1960, *P. aeruginosa* era un patogen frecvent la pacienții sub tratament chimioterapic citotoxic în multe instituții din SUA, însă importanța infecțiilor a scăzut în timp. În ciuda acestor scăderi, *P. aeruginosa* rămâne unul dintre cei mai temuți patogeni din această populație, dată fiind rata mare de mortalitate atribuibilă.

În unele părți din Asia și America Latină, *P. aeruginosa* este în continuare cea mai frecventă cauză de bacteriemie cu bacterii gram-negative la pacienții neutropenici.

Spre deosebire de tendințele observate la pacienții arși și la cei neutropenici în SUA, incidența infecțiilor cu *P. aeruginosa* la pacienții cu FC nu s-a schimbat, această bacterie rămânând cel mai important factor contribuitor la insuficiența respiratorie, responsabil de majoritatea deceselor.

CARACTERISTICI DE LABORATOR

P. aeruginosa este un bacil gram-negativ mobil, nepretențios, care crește pe majoritatea mediilor de cultură obișnuite, inclusiv pe sânge și agar MacConkey. Este ușor de identificat pe plăcile cu agar pentru izolare primară, după producerea de pigment, care conferă coloniilor o culoare galben-verde închis sau chiar albăstrui. Coloniile au un aspect lucios, metalic și un miros caracteristic fructat. Două dintre caracteristicile de identificare biochimică ale *P. aeruginosa* sunt incapacitatea de a fermenta lactoza pe agar MacConkey și o reacție pozitivă la testul oxidazei. Majoritatea tulpinilor sunt identificate pe baza acestor trăsături de laborator ușor de evidențiat, chiar înainte de alte teste biochimice mai sofisticate. Unele tulpini izolate de la pacienți cu FC sunt ușor de identificat după aspectul lor mucoid, care se datorează producerii unor cantități mari de exopolizaharidă mucoidă sau de alginat.

PATOGENEZĂ

Descrierea mecanismelor care stau la baza patogenezei produse de *P. aeruginosa* s-a dovedit dificilă. Nicio altă bacterie dintre cele gram-negative obișnuite nu produce un număr atât de mare de factori presupuși de virulență (**tabelul 57-1**). Totuși, *P. aeruginosa* rareori inițiază un proces infecțios în absența imunocompromiterii sau a lezării gazdei și puțini dintre factorii presupuși de virulență ai acesteia s-au dovedit cu certitudine a juca un rol în boală la om. În ciuda versatilității sale metabolice și a posesiei unor factori de colonizare multipli, *P. aeruginosa* nu prezintă un avantaj competitiv față de bacteriile enterice de la nivelul tractului digestiv uman; nici nu reprezintă o bacterie saprofită obișnuită la nivelul tractului gastrointestinal uman, în pofida expunerii continue a mediului la această bacterie.

TABELUL 57-1

PRINCIPALII FACTORI PRESUPUȘI DE VIRULENȚĂ AI *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

SUBSTANȚĂ / ORGANEL	FUNCȚIE	VIRULENȚA ÎN BOALA LA ANIMAL
Pili	Adeziune la celule	?
Flageli	Adeziune, motilitate, inflamație	Da
Lipopolizaharidă	Activitate antifagocitozică, inflamație	Da
Sistem de secreție de tipul III	Activitate citotoxică (ExoU)	Da
Proteaze	Activitate proteolitică, citotoxicitate	?
Fosfolipaze	Citotoxicitate	?
Exotoxina A	Citotoxicitate	?

Caracteristicile de virulență implicate în infecția acută cu P. aeruginosa

Motilitatea și colonizarea

O dogmă centrală a patogenezei bacteriene este că majoritatea bacteriilor trebuie să adere la suprafețele sau să colonizeze o nișă a gazdei pentru a iniția boala. Majoritatea patogenilor examinați până în prezent posedă factori de aderență, denumiți *adezine*, acest lucru fiind valabil și pentru *P. aeruginosa*. Printre adezinele acesteia sunt pilii, care pot adera la mai multe tipuri de celule, dar cu precădere la celulele supuse unei traume. În flagelul bacteriei, molecula de flagelină se leagă la celule și capătul flagelului se atașează la mucine prin recunoașterea lanțurilor de glicani. Mutanții de *P. aeruginosa* neflagelați au o virulență redusă sau pot fi chiar lipsiți de virulență în unele modele animale, dar nu în toate. Totuși, este neclar dacă această virulență scăzută este determinată de pierderea adeziunii sau a altor funcții flagelare. Alte adezine ale *P. aeruginosa* sunt miezul extern al moleculei de lipopolizaharidă (LPZ), care se leagă la reglatorul transmembranar de conductanță al fibrozei chistice (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CFTR) și contribuie la internalizarea bacteriei, și învelișul alginat al tulpinilor mucoide, care crește adeziunea la celule și mucine. În plus, proteinele membranare și lectinele au fost propuse ca factori de colonizare. Se pare că deleția oricărei adezine nu este suficientă pentru a anula capacitatea *P. aeruginosa* de a coloniza suprafețele.

Evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei

Tranziția de la colonizare bacteriană la boală necesită evitarea mecanismelor de apărare ale gazdei de către un număr semnificativ de bacterii. *P. aeruginosa* pare să fie bine echipată pentru evitarea acestor mecanisme. Bacteriile atașate injectează patru toxine cunoscute (ExoS, ExoU, ExoT și ExoY) prin intermediul unui sistem de secreție de tipul III, care permite bacteriei să evadeze din celulele fagocitare, fie prin citotoxicitate, fie prin inhibarea fagocitozei. Mutanții cu defecte la nivelul acestui sistem eșuează în diseminarea în anumite animale a unor modele de infecție. Toxinele secretate, precum exotoxina A și leucocidina, au capacitatea de a distruge celulele fagocitare, iar multiplele proteaze secretate pot degrada molecule efectoare ale gazdei, precum citokinele și chemokinele care sunt eliberate ca răspuns la infecție.

Lezarea tisulară

În rândul bacteriilor gram-negative, *P. aeruginosa* produce, probabil, cel mai mare număr de substanțe care sunt toxice pentru celule și, deci, pot să producă lezare tisulară. Toxinele secretate de sistemul de secreție de tipul III sunt capabile de distrucții tisulare. Totuși, transportul acestora necesită aderarea bacteriei la celulele gazdei. Astfel, efectele acestor toxine sunt cel mai probabil locale sau depind de prezența unui număr foarte mare de bacterii. Pe de altă parte, toxinele difuzabile, secretate de sistemul de secreție de tipul II al microorganismelor, pot acționa liber oricând vin în contact cu celule. Printre substanțele secretate de *P. aeruginosa* care au capacitatea de a produce injurii tisulare se numără exotoxina A, patru proteaze diferite, cel puțin două fosfolipaze, rhamnolipidele, piocianina și acidul hidrocianic.

Componentele inflamatoare

Componentele inflamatoare ale *P. aeruginosa* (de exemplu, răspunsul inflamator la lipidul A din LPZ și la flagelină, mediate prin receptorii Toll-like [mai ales TLR 4 și TLR 5]) sunt considerate cei mai importanți factori cauzatori de boală. Deși aceste răspunsuri inflamatoare sunt necesare pentru o protecție eficientă a gazdei împotriva *P. aeruginosa* (în absența lor, animalele sunt lipsite de apărare în fața infecției cu *P. aeruginosa*), un răspuns de intensitate exagerată produce, de asemenea, boală. Astfel, apariția sindromului septic sau a șocului septic în cadrul infecției cu *P. aeruginosa* este cauzată, probabil, de un răspuns exagerat al gazdei la una dintre aceste substanțe sau la ambele, însă, în sindroame septice, pot să apară și leziunile pulmonare produse de toxinele *Pseudomonas*, posibil prin provocarea morții celulare și prin eliberarea unor componente celulare (de exemplu, proteine de șoc termic), care pot activa TLR și alte sisteme proinflamatoare.

Infecțiile cronice cu P. aeruginosa

Infecția cronică cu *P. aeruginosa* apare mai ales în plămâni, în contextul preexistenței bolii pulmonare structurale. Exemplul clasic este fibroza chistică; alte exemple sunt bronșiectaziile și panbroșiolita cronică cu remisiuni, o boală întâlnită în Japonia și în unele insule ale Pacificului. Aceste boli au în comun alterarea clearance-ului mucociliar, cu stază consecutivă a mucusului și acumulare de mucus în plămâni. Există, probabil, un factor comun care selectează *P. aeruginosa* pentru colonizare în aceste boli pulmonare – posibil adezivitatea crescută a *P. aeruginosa* la mucus, un fenomen care nu apare la majoritatea tipurilor frecvente de bacterii gram-negative, și/sau capacitatea *P. aeruginosa* de a evita mecanismele de apărare ale gazdei în mucus. În plus, *P. aeruginosa* pare să evolueze într-o manieră care permite supraviețuirea sa prelungită în plămân fără o consecință fatală timpurie. Tulpinile întâlnite la pacienții cu FC prezintă producție minimă de factori de virulență. Unele tulpini chiar își pierd capacitatea de a produce pili și flageli și majoritatea devin sensibile la complement prin pierderea lanțului O din cadrul moleculelor de LPZ. Un exemplu al impactului acestor schimbări este producerea discontinuă de flagelină a microorganismului (probabil, molecula cu cel mai puternic efect proinflamator) atunci când întâlnește mucus purulent. Acest răspuns conduce probabil la atenuarea răspunsului gazdei, permițând bacteriei să supraviețuiască în mucus. Se consideră că *P. aeruginosa* își pierde abilitatea de a secreta multe dintre toxinele sale injectabile în timpul creșterii în mucus. Deși se consideră că învelișul alginat joacă un rol în supraviețuirea bacteriei, alginatul nu este esențial, astfel că, tulpinile nemucoide pot fi predominante intervale lungi de timp. Pe scurt, virulența în cadrul infecțiilor cronice este posibil să fie mediată în principal de atenuarea răspunsului inflamator al gazdei, care alterează plămânii în decursul decadelor de infecție.

MANIFESTĂRI CLINICE

P. aeruginosa poate produce infecții în aproape orice sit anatomic, însă are o predilecție puternică pentru plămâni.

Infecțiile cele mai frecvente la pacienții spitalizați sunt descrise în continuare.

Bacteriemia

Bacteriemia cu *P. aeruginosa* produce rate de mortalitate brută care depășesc 50%. În consecință, aceasta este o entitate clinică de temut, utilizându-se multiple antibiotice pentru tratamentul ei. Publicații mai recente raportează o rată a mortalității atribuibile de 28–44%, cifra exactă depinzând de administrarea tratamentului adecvat și de severitatea bolii subiacente. În trecut, pacienții cu bacteriemie cu *P. aeruginosa* erau neutropenici sau prezentau plăgi arse. În prezent, doar o mică parte dintre acești pacienți prezintă bacteriemie cu *P. aeruginosa*, care în prezent este cel mai des întâlnită la pacienții din UTI.

Modalitatea clinică de prezentare a bacteriemiei cu *P. aeruginosa* este de cele mai multe ori asemănătoare cu cea a sepsisului în general. Pacienții sunt de obicei febrili, dar cei cu afectarea cea mai severă pot fi în șoc sau chiar hipotermici. Singurul aspect care diferențiază această entitate clinică de sepsisul cu alte bacterii gram-negative constă în leziunile cutanate caracteristice (ecthyma gangrenosum), care apar exclusiv la pacienții cu neutropenie importantă și la pacienții cu SIDA. Aceste leziuni maculopapulare pot fi mici sau mari, dureroase și eritematoase, cu margini neregulate care dau un aspect de „hartă geografică"; acestea sunt inițial roz, apoi se închid la culoare până la mov, devenind în cele din urmă negre și necrotice **(fig. 57-1)**. Studiile histopatologice demonstrează că aceste leziuni sunt cauzate de invazia vasculară, la acest nivel fiind prezente numeroase bacterii. Deși pot să apară leziuni similare și în aspergiloză sau în mucormicoză, prezența lor sugerează bacteriemia cu *P. aeruginosa* cu un grad mai mare de probabilitate.

TRATAMENT **Bacteriemia**

(Tabelul 57-2) Tratamentul antibiotic al bacteriemiei cu *P. aeruginosa* este controversat. Înainte de 1971, prognosticul pacienților febrili neutropenici cu bacteriemie *Pseudomonas* tratați cu gentamicină și polimixine era foarte nefast. Studiile publicate în acea perioadă sugerează că tratamentul cu carbenicilină, cu sau fără o aminoglicozidă, îmbunătățea semnificativ prognosticul.

În prezent, există mai multe analize retrospective care sugerează că utilizarea a două antibiotice cu acțiune sinergică împotriva bacteriilor gram-negative *in vitro* produce rezultate terapeutice superioare la pacienții neutropenici. Astfel, terapia combinată a devenit standardul terapeutic, întâi pentru bacteriemia cu *P. aeruginosa* la pacienții febrili netropenici și apoi pentru toate infecțiile cu *P. aeruginosa*.

Odată cu introducerea noilor antibiotice antipseudomonas, mai multe studii au reevaluat necesitatea tratamentului combinat. Deși majoritatea experților sunt în favoarea terapiei combinate, cele mai multe studii observaționale arată că un singur agent β-lactamic modern antipseudomonas la care tulpina izolată este sensibilă se dovedește la fel de eficient ca o combinație. Chiar și la pacienții cu cel mai mare risc de moarte precoce consecutiv bacteriemiei cu *P. aeruginosa* (de exemplu, pacienții febrili neutropenici), monoterapia empirică antipseudomonas este considerată de ghidurile de bună practică ale Infectious Diseases Society of America ca fiind la fel de eficientă ca terapia empirică combinată. O concluzie certă este că monoterapia cu aminoglicozide nu este eficientă.



Există instituții și țări unde ratele de susceptibilitate ale *P. aeruginosa* la antibioticele de primă linie sunt < 80%. Astfel, un pacient septic cu o probabilitate înaltă de infecție *P. aeruginosa* într-un asemenea context ar trebui să fie tratat cu terapie empirică combinată până la identificarea bacteriei și sosirea rezultatelor studiilor de sensibilitate la antibiotice. Apoi, utilizarea unui singur agent sau a mai multora în continuare rămâne la latitudinea medicului curant.



FIGURA 57-1
Ecthyma gangrenosum la un pacient neutropenic, la trei zile de la debut.

Pneumonia acută

Infecțiile respiratorii sunt cele mai frecvente infecții produse de *P. aeruginosa*. Această bacterie este pe locul întâi sau al doilea în etiologia pneumoniei asociate ventilatoarelor (VAP). Totuși, rolul *P. aeruginosa* în cadrul VAP nu este complet clar. Multe dintre datele relevante se bazează pe culturi din spută sau din materialul aspirat de pe sondele endotraheale, putând reprezenta o simplă colonizare a tractului traheobronșic, biofilm pe tubul endotraheal sau traheobronșită simplă.

Raportări mai vechi ale pneumoniei cu *P. aeruginosa* descriau un tablou clinic acut, cu febră, frison, tuse și pneumonie necrotizantă imposibil de diferențiat de pneumonia produsă de alți bacili gram-negativi. Descrierea clasică era cea a unei infecții fulminante, cu cianoză, tahipnee, spută abundentă și toxicitate sistemică. Radiografiile toracice demonstrau pneumonie bilaterală, frecvent cu opacități nodulare, cu sau fără cavitație. Acest tablou este foarte rar în prezent. Astăzi, pacientul tipic este cel ventilat mecanic și care prezintă un infiltrat cu progresie lentă, consecutiv unei colonizări cu *P. aeruginosa* mai multe zile. Deși unele cazuri pot progresa rapid în 48–72 de ore, acestea sunt excepții. Opacitățile nodulare sunt rareori observate. Totuși, infiltratele pot să evolueze până la necroză. Pneumonia

TABELUL 57-2

ANTIBIOTERAPIA PENTRU INFECȚIILE CAUZATE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ȘI DE SPECII ÎNRUDITE

INFECȚIE	ANTIBIOTICE ȘI DOZE	ALTE CONSIDERAȚII
Bacteriemia		
Gazdele fără neutropenie	Monoterapie: Ceftazidim (2 g la 8 ore IV) sau cefepim (2g la 12 ore IV) Terapia combinată: Piperacilină/tazobactam (3,375 g la 4 ore IV) imipenem (500 mg la 6 ore IV) sau meronem (1 g la 8 ore IV) sau doripenem (500 mg la 8 ore IV) *plus* Amikacină (7,5 mg/kg la 12 ore sau 15 mg/kg la 24 ore IV)	Se adaugă o aminoglicozidă la pacienții în șoc, în regiunile sau spitalele unde ratele de rezistență la antibioticul β-lactamic de primă linie sunt înalte. Tobramicina poate fi utilizată în locul amikacinei (în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate).
Gazde neutropenice	Cefepim (2 g la 8 ore IV) sau toți ceilalți agenți (cu excepția doripenemului) în dozele de mai sus	
Endocardita	Același regim antibiotic recomandat în caz de bacteriemie, pentru 6-8 săptămâni	Este frecventă rezistența în cursul terapiei. Recăderile impun intervenția chirurgicală.
Pneumonia	Antibioticele și dozele utilizate în cazul bacteriemiei, cu excepția carbapenemilor, care nu ar trebui utilizați în monoterapie ca agenți de primă linie din cauza ratelor mari de rezistență apărută în cursul terapiei	Ghidurile IDSA recomandă adăugarea unei aminoglicozide sau a cirpofloxacinei. Durata tratamentului este de 10-14 zile.
Infecțiile oaselor, otita externă malignă	Cefepimul sau ceftazidimul în aceleași doze ca pentru bacteriemie; aminoglicozidele nu sunt neapărat necesare; se poate utiliza ciprofloxacină (500-750 mg la 12 ore PO)	Durata tratamentului variază în funcție de antibioticul utilizat (de exemplu, 6 săptămâni în caz de β-lactamină; cel puțin 3 luni în caz de terapie orală, cu excepția osteomielitei plăgilor înțepate, pentru care se recomandă 2-4 săptămâni de antibiotic).
Infecția sistemului nervos central	Ceftazidim sau cefepim (2 g la 8 ore IV) sau meropenem (1 g la 8 ore IV)	Abcesele sau alte infecții în compartimente anatomice închise pot necesita drenaj. Durata tratamentului este ≥ 2 săptămâni.
Infecția oculară		
Keratită/ulcer	Terapie topică cu picături cu tobramicină/ciprofloxacină/levofloxacină	A se utiliza dozele maxime disponibile sau rețete magistrale
Endoftalmită	Ceftazidim sau cefepim ca la infecția sistemului nervos central *plus* Terapie topică	
Infecția de tract urinar	Ciprofloxacină (500 mg la 12 ore PO) sau levofloxacină (750 mg la 24 ore) sau orice aminoglicozidă (doză zilnică totală administrată o singură dată în zi)	Pot apărea recăderi în prezența unui corp străin sau a obstrucției.
Infecția cu *P. aeruginosa* multidrog rezistent	Colistină (100 mg la 12 ore IV) pentru cel mai scurt interval în care se obține răspuns clinic	Dozele utilizate variază. Este necesară ajustarea dozelor în insuficiența renală. În caz de pneumonie, se poate adăuga colistină sub formă inhalatorie (100 mg la 12 ore).
Infecția cu *Stenotrophomonas maltophila*	TMP-SMX (1.600/320 mg la 12 ore IV, 14 zile) Ticarcilină/clavulanat (3,1 g la 4 ore IV, 14 zile)	Rezistența la toți agenții disponibili este în creștere. Levofloxacina ar putea reprezenta o alternativă, însă nu există o experiență clinică semnificativă cu acest antibiotic.
Infecția cu *Burkholderia cepacia*	Meronem (1 g la 8 ore IV, 14 zile) TMP-SMX (1.600/320 mg la 12 ore IV, 14 zile)	Rezistența la ambii agenți este în creștere. Nu trebuie utilizați în combinație, întrucât pot avea acțiune antagonistă.
Melioidoza, marva	Ceftazidim (2 g la 6 ore, 2 săptămâni) sau meropenem (1 g la 8 ore, 2 săptămâni) *urmat de* TMP-SMX (1.600/320 mg la 12 ore PO, 3 luni)	

Abrevieri: IDSA, Infectious Disease Society of America; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

necrotizantă apare și în comunitate (de exemplu, după inhalarea apei din jacuzzi contaminată cu *P. aeruginosa*). Prezentarea tipică este un pacient cu febră, leucocitoză și spută purulentă, iar radiografiile de torace prezintă un nou infiltrat sau extinderea unui infiltrat preexistent. Examenul clinic al toracelui depistează raluri sau matitate. Desigur, astfel de semne sunt frecvente la pacienții ventilați mecanic în UTI. Diagnosticul de pneumonie acută cu *P. aeruginosa* este sugerat de aceste semne asociate cu un frotiu colorat Gram din spută care prezintă leucocite polimorfonucleare (PMN) împreună cu rezultatele culturilor, care sunt pozitive pentru *P. aeruginosa*. Nu este clar dacă procedurile invazive (de exemplu, lavajul bronhoalveolar sau recoltarea distală protejată) sunt superioare aspirației traheale pentru obținerea probelor pentru culturi.

TRATAMENT Pneumonia acută

(Tabelul 57-2) Rezultatele tratamentului pneumoniei cu *P. aeruginosa* nu sunt excelente. Raportările sugerează rate de mortalitate de 40-80%, dar nu se cunoaște câte din aceste decese sunt cauzate de comorbidități. Antibioticele de elecție în tratamentul pneumoniei cu *P. aeruginosa* sunt aceleași cu cele administrate în caz de bacteriemie cu *P. aeruginosa* și anume o β-lactamină antipseudomonas potentă. Ratele de eșec al tratamentului sunt înalte dacă se administrează aminoglicozide în monoterapie, posibil din cauza penetrării slabe în căile aeriene și a legării acestora la secrețiile de la acest nivel. Astfel, nu se recomandă administrarea de aminoglicozide nici măcar în cadrul tratamentelor combinate, chiar dacă tulpina izolată este sensibilă la acestea, mai ales având în vedere dovezile care arată că aminoglicozidele nu ating concentrații optime în plămân după administrarea IV. Totuși, aminoglicozidele sunt frecvent utilizate în practica medicală clinică. Unii experți sugerează că asocierea unei fluorochinolone la o β-lactamină este o variantă mai bună în cazul în care se dorește efectuarea terapiei combinate.

Infecțiile cronice ale tractului respirator

P. aeruginosa produce infecții cronice ale căilor aeriene în prezența unor comorbidități predispozante, mai ales în prezența fibrozei chistice în populația caucaziană. Colonizarea cronică a căilor aeriene debutează încă din copilăria mică în unele populații asiatice afectate de panbronșiolită difuză sau cronică, o boală de etiologie necunoscută. *P. aeruginosa* este una dintre bacteriile care colonizează bronșiile în prezența bronșiectaziilor, o boală care apare secundar unei pleiade de cauze în cadrul cărora modificările structurale severe ale căilor aeriene favorizează staza mucoasă.

TRATAMENT Infecțiile cronice ale căilor respiratorii

Tratamentul optim al infecției pulmonare cu *P. aeruginosa* nu a fost stabilit. Pacienții răspund clinic la terapia antipseudomonas, însă bacteria este rareori eradicată. Întrucât eradicarea este puțin probabilă, scopul tratamentului infecției cronice este reducerea frecvenței exacerbărilor. Regimurile utilizate sunt similare celor utilizate în tratamentul pneumoniei, însă se adaugă aproape întotdeauna o aminoglicozidă pentru că rezistența este frecventă în cadrul bolii cronice. Totuși, este preferabilă administrarea acesteia pe cale inhalatorie pentru a obține concentrații eficiente la nivelul căilor respiratorii.

Infecțiile endovasculare

Endocardita infecțioasă cu *P. aeruginosa* este o boală a utilizatorilor de droguri IV ale căror valve native sunt implicate. Aceste bacterii nidează probabil la nivelul unor leziuni preexistente ale valvelor native, apărute consecutiv injectării de material străin, precum talc sau fibre. Manifestările clinice ale endocarditei cu *P. aeruginosa* sunt similare celor ale endocarditei acute de alte cauze la utilizatorii de droguri IV, cu excepția faptului că boala este mai puțin zgomotoasă decât în cazul etiologiei cu *Staphylococcus aureus*. În timp ce majoritatea pacienților prezintă endocardită a cordului drept, poate apărea și endocardita cordului stâng, fiind frecventă afectarea multivalvulară. Febra este o manifestare frecventă, ca și afectarea pulmonară (din cauza embolilor septici care apar la nivelul plămânilor). Astfel, pacienții pot prezenta și durere toracică și hemoptizii. Afectarea cordului stâng poate produce simptome de insuficiență cardiacă, embolii sistemice și afectare cardiacă locală, cu abcese de sinus Valsalva și defecte de conducere. Manifestările cutanate apar rareori, iar ecthyma gangrenosum nu este caracteristică. Diagnosticul se bazează pe obținerea hemoculturilor pozitive pentru *P. aeruginosa*, împreună cu semnele clinice de endocardită.

TRATAMENT Infecțiile endovasculare

(Tabelul 57-2) Frecvent se utilizează combinații antibiotice sinergice pentru tratamentul endocarditei cu *P. aeruginosa*, întrucât apare frecvent rezistența atunci când se utilizează monoterapia antipseudomonică cu β-lactamine. Nu este clar care este combinația antibiotică cea mai eficientă, întrucât toate regimurile disponibile se pot solda cu eșec terapeutic. Cazurile endocarditei cu *P. aeruginosa* care recidivează în timpul tratamentului sau care nu răspund la tratament sunt cauzate de cele mai multe ori de bacterii rezistente; acestea pot necesita intervenția chirurgicală. Alte discuții referitoare la înlocuirea valvulară sunt similare celor din celelalte forme de endocardită (cap. 20).

Infecțiile oaselor și ale articulațiilor

Deși *P. aeruginosa* este o cauză rară de infecții ale oaselor și ale articulațiilor, se cunoaște că bacteriemia sau endocardita infecțioasă cu *Pseudomonas* produsă secundar injectării drogurilor ilegale contaminate se poate complica cu osteomielită vertebrală și artrită a articulațiilor sternoclaviculare.

Prezentarea clinică a osteomielitei vertebrale cu *P. aeruginosa* este mai puțin zgomotoasă decât cea a osteomielitei stafilococice. Durata simptomelor pacienților consumatori de droguri ilegale IV cu osteomielită vertebrală produsă de *P. aeruginosa* variază de la săptămâni la luni. Febra nu este prezentă în toate cazurile; atunci când este prezentă, are tendința de a fi de mică intensitate. Poate să existe sensibilitate discretă în proximitatea zonei infectate. Hemoculturile sunt negative de cele mai multe ori, în absența endocarditei concomitente. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este în general ridicată. Osteomielita cu *P. aeruginosa* poate să apară și la vârstnici, la care punctul de plecare este reprezentat de infecțiile tractului urinar (ITU). În general, infecțiile apar la nivelul zonei lombosacrate, din cauza drenajului venos comun (plexul Batson) între coloana vertebrală lombosacrată și pelvis. Artrita septică sternoclaviculară cu *P. aeruginosa* apare aproape exclusiv la utilizatorii de droguri IV. Această boală poate să apară atât în prezența, cât și în absența endocarditei, frecvent fără să se poată stabili un sit primar al infecției. Radiografiile simple demonstrează afectarea articulațiilor sau a oaselor. Tratamentul acestor forme de boală este de obicei un succes.

Osteomielita piciorului cu *Pseudomonas* apare cel mai frecvent în urma plăgilor înțepate, produse prin încălțămintea sport, mai ales la copii. Manifestările principale sunt durere la nivelul piciorului, uneori cu celulită superficială în jurul plăgii și sensibilitate la palparea profundă a rănii. Pot să fie afectate mai multe articulații sau oase ale piciorului. Simptomele sistemice sunt în general absente, iar hemoculturile sunt de cele mai multe ori negative. Radiografiile pot să fie sau nu anormale, însă scintigrafia osoasă sau studiile RMN decelează de cele mai multe ori modificări. Puncția aspirativă tranșează de obicei diagnosticul. De cele mai multe ori, se recomandă intervenția chirurgicală precoce în asociere la tratamentul antibiotic, cu explorarea traseului plăgii înțepate și debridarea oaselor și a cartilajelor afectate.

Infecțiile sistemului nervos central (SNC)

Infecțiile SNC cu *P. aeruginosa* sunt relativ rare. Infecția SNC apare aproape mereu secundar unei proceduri chirurgicale sau a traumatismelor cerebrale. Entitatea cea mai frecventă este meningita postoperatorie sau posttraumatică. Infecțiile subdurale sau epidurale apar ocazional, consecutiv contaminării acestor zone. Abcesele cerebrale pot să apară și consecutiv embolizării în prezența endocarditei infecțioase la utilizatorii de droguri IV. Modificările lichidului cefalorahidian (LCR) în cazul meningitei cu *P. aeruginosa* nu diferă de modificările înregistrate în cazul meningitelor piogene de alte etiologii.

TRATAMENT **Infecțiile sistemului nervos central**

(Tabelul 57-2) Tratamentul meningitei cu *Pseudomonas* este dificil; există puține informații publicate pe acest subiect și niciun studiu clinic controlat. Totuși, sunt valabile principiile generale aplicabile în tratamentul meningitei, precum administrarea antibioterapiei în doze suficient de mari pentru a obține concentrații ridicate în LCR. Agentul cu care există cea mai multă experiență clinică în meningita cu *P. aeruginosa* este ceftazidimul, însă au fost utilizate cu succes și alte antibiotice β-lactamice antipseudomonas care ating concentrații înalte în LCR, precum cefepimul și meropenemul. Alte forme de infecții ale SNC cu *P. aeruginosa*, precum abcesele cerebrale și epidurale și empiemul subdural, necesită de obicei drenaj chirurgical împreună cu tratamentul antibiotic.

Infecțiile oculare

Infecțiile oculare cu *P. aeruginosa* apar mai ales consecutiv inoculării directe în țesut în timpul traumatismelor sau al leziunilor de suprafață produse de lentilele de contact. Keratita și ulcerele corneene sunt cele mai frecvente afecțiuni oculare și sunt asociate frecvent cu lentilele de contact (mai ales cele de port extins). Keratita poate fi lent sau rapid progresivă, însă descrierea tipică este de boală care progresează pe parcursul a 48 de ore, cu afectarea întregii cornee, cu opacifiere și uneori perforație. Keratita cu *P. aeruginosa* este considerată o urgență medicală din cauza rapidității cu care poate progresa la pierderea vederii. Endoftalmita cu *P. aeruginosa*, care apare secundar bacteriemiei, este cea mai gravă infecție cu acestă bacterie. Boala are o evoluție fulminantă, cu durere severă, chemozis, acuitate vizuală scăzută, uveită anterioară, afectare vitroasă și panoftalmită.

TRATAMENT **Infecțiile oculare**

(Tabelul 57-2) Tratamentul obișnuit pentru keratită constă în administrarea antibioticelor topice. Tratamentul endoftalmitei constă în antibiotice în doză mare, administrate local și sistemic (pentru a atinge concentrații mai mari la nivelul ochiului), și vitrectomie.

Infecțiile auriculare

Infecțiile auriculare cu *P. aeruginosa* variază din punct de vedere al severității de la cele ușoare, precum „urechea înotătorului", la cele severe, amenințătoare de viață și care se complică cu sechele neurologice. Urechea înotătorului sau otita externă apare frecvent la copii și rezultă din infecția tegumentelor umede și macerate ale urechii externe. Majoritatea cazurilor se vindecă fără tratament, însă unii pacienți dezvoltă otoree cronică. Otita externă se tratează cu antibiotice topice (soluții otice). Cea mai serioasă infecție *Pseudomonas* a urechii este otita externă necrotizantă (în prezent, aceasta fiind considerată aceeași entitate ca otita malignă). Această boală a fost descrisă inițial la pacienții vârstnici diabetici, majoritatea cazurilor apărând în continuare tot la această categorie. Totuși, a fost descrisă și la pacienții cu SIDA sau la pacienți vârstnici imunocompetenți, fără diabet. Simptomele uzuale la prezentare sunt scăderea acuității auditive și durerea auriculară, care poate fi severă și lancinantă. Pina este, de obicei, dureroasă, iar canalul auditiv extern poate fi sensibil la palpare. Canalul auditiv extern

prezintă aproape întotdeauna simptome de inflamație, cu țesut de granulație și exsudat. Sensibilitatea anterior de tragus poate să se extindă până la nivelul articulației temporomandibulare și a mastoidei. O mică parte dintre pacienți prezintă simptome sistemice. Pacienții la care diagnosticul este stabilit tardiv se pot prezenta cu pareze de nervi cranieni sau cu tromboză de sinus venos cavernos. VSH este mereu crescut (≥ 100 mm/oră). Diagnosticul este stabilit clinic în cazurile severe; totuși, standardul de aur în diagnostic este reprezentat de scintigrafia osoasă cu technetium-99 la pacienții cu otită externă cauzată de *P. aeruginosa*. La pacienții diabetici, o scintigrafie pozitivă crește probabilitatea acestui diagnostic și ar trebui să conducă fie la efectuarea unei biopsii, fie la administrarea terapiei empirice.

TRATAMENT Infecțiile auriculare

(Tabelul 57-2) Întrucât otita externă malignă (necrotizantă) afectează cartilajul urechii, uneori extinzându-se la mastoidă și la stânca osului temporal, această infecție este tratată asemenea osteomielitei.

Infecțiile de tract urinar

ITU cauzate de *P. aeruginosa* apar în mod normal secundar prezenței unui corp străin în tractul urinar, precum o obstrucție la nivelul sistemului genito-urinar, instrumentarea tractului urinar sau după o intervenție chirurgicală la acest nivel. Totuși, ITU produse de *P. aeruginosa* pot apărea și la copiii tratați în ambulatoriu, fără calculi sau altă cauză evidentă de obstrucție a tractului urinar.

TRATAMENT Infecțiile de tract urinar

(Tabelul 57-2) Majoritatea ITU cu *P. aeruginosa* sunt considerate infecții complicate, impunându-se un tratament mai îndelungat decât în cazul cistitei simple. În general, este suficientă o cură terapeutică de 7-10 zile, ajungându-se până la două săptămâni în cazul pielonefritei. Cateterele urinare, stenturile sau calculii trebuie îndepărtați pentru a preveni recăderile, care sunt frecvente; acestea pot să fie cauzate nu de rezistența la antibiotice, ci de prezența unui corp străin infectat care nu a fost îndepărtat sau a altei obstrucții persistente.

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi

Aceste infecții cuprind atât pioderma gangrenosum la pacienții neutropenici, cât și *dermatita* cu *P. aeruginosa*, în cadrul căreia pot apărea leziuni precum foliculita, leziuni papulare sau veziculare. Mai multe asemenea epidemii au fost descrise în conexiune cu jacuzzi, piscinele sau centrele de înfrumusețare. Pentru a preveni asemenea epidemii este necesară împiedicarea dezvoltării *P. aeruginosa* prin clorinarea apei. Majoritatea cazurilor de foliculită apărute secundar utilizării de jacuzzi au o evoluție autolimitată, necesitând doar evitarea expunerii la sursa de apă contaminată.



Infecțiile interdigitale apar foarte frecvent, mai ales la tropice, „sindromul unghiei verzi" constând în paronichia cu *P. aeruginosa*; aceasta apare consecutiv introducerii frecvente a mâinilor în apă. Culoarea verde provine din difuzia piocianinei la nivelul patului unghial. *P. aeruginosa* rămâne o etiologie majoră a infecțiilor plăgilor arse în unele părți ale lumii. Managementul acestor infecții trebuie condus de specialiștii în îngrijirea plăgilor arse.

Infecțiile la pacienții neutropenici febrili



În cazurile de neutropenie febrilă, *P. aeruginosa* a fost întotdeauna una dintre bacteriile care trebuiau să fie cuprinse neapărat în spectrul terapiei antibiotice empirice. În anii 1960 și la începutul anilor 1970, infecția cu *P. aeruginosa* era frecventă la pacienții neutropenici febrili, cu rate de mortalitate asociate înalte. Deși în țările vestice aceste infecții sunt acum mai puțin frecvente, importanța lor nu a scăzut pentru că ratele de mortalitate sunt la fel de înalte ca în trecut. În alte părți ale lumii, *P. aeruginosa* continuă să fie o problemă semnificativă în cadrul neutropeniei febrile, această specie producând mai multe infecții decât orice altă specie bacteriană la această categorie de pacienți. De exemplu, *P. aeruginosa* a reprezentat etiologia a 28% din infecțiile documentate la 499 de pacienți febrili neutropenici într-un studiu derulat pe subcontinentul indian și a 31% din aceste infecții într-un alt studiu. Într-un studiu de mari dimensiuni asupra infecțiilor la pacienții leucemici, *P. aeruginosa* a fost cea mai frecventă cauză de infecție bacteriană. În cadrul studiilor derulate în America de Nord, nordul Europei și Australia, incidența bacteriemiei cu *P. aeruginosa* la pacienții neutropenici febrili a fost variabilă. Într-o revizie a 97 de raportări publicate între 1987 și 1994, incidența a fost între 1 și 2,5% în rândul pacienților neutropenici febrili tratați cu antibioterapie empirică și 5-12% în rândul pacienților cu infecții documentate microbiologic. Sindroamele infecțioase cele mai frecvente au fost bacteriemia, pneumonia și infecțiile țesuturilor moi (mai ales ecthyma gangrenosum).

TRATAMENT Infecțiile pacienților neutropenici febrili

(Tabelul 57-2) Comparativ cu ratele înregistrate cu trei decade în urmă, în prezent se raportează rate mult mai bune de răspuns la antibiotic. Un studiu pe 127 de pacienți a demonstrat reducerea ratei de mortalitate de la 71% la 25% odată cu introducerea ceftazidimului și a imipenemului. Având în vedere absența neutrofilelor – mecanismul principal de apărare al gazdei împotriva acestei bacterii – la pacienții neutropenici, se recomandă utilizarea unor doze maxime de antibiotice β-lactamice antipseudomonas în tratamentul bacteriemiei cu *P. aeruginosa* la această categorie de pacienți.

Infecțiile pacienților cu SIDA

La pacienții cu SIDA au fost descrise infecții cu *P. aeruginosa* atât comunitare, cât și nosocomiale înaintea erei

terapiei antiretrovirale. După introducerea inhibitorilor proteazelor, infecțiile cu *P. aeruginosa* la pacienții cu SIDA sunt mult mai rare, însă apar și în prezent (mai ales sinuzita). În pofida prezentării clinice atenuate a infecției cu *P. aeruginosa* (mai ales pneumonie și bacteriemie), aceasta poate fi fatală. Pacienții cu bacteriemie pot să prezinte doar febră mică și ecthyma gangrenosum. Bacteriemia în sine poate fi indicatoare de infecție subiacentă la un alt nivel (frecvent pneumonie sau sinuzită). Pneumonia, cu sau fără bacteriemie, este probabil cea mai frecventă infecție cu *P. aeruginosa* la pacienții cu SIDA; acești pacienți prezintă tabloul clinic clasic de pneumonie, cu febră, tuse productivă și durere toracică. Infecția poate fi lobară sau multilobară, fără a avea predispoziție pentru o locație anume. Trăsătura caracteristică este reprezentată de tendința mare la apariția cavitației.

TRATAMENT **Infecțiile pacienților cu SIDA**

Tratamentul acestor infecții la pacienții cu SIDA este același ca în cazul pacienților imunocompetenți. Totuși, la aceștia, rata recăderilor reprezintă regula, dacă nivelul celulelor T CD4+ nu crește > 50/μL sau dacă se administrează antibioterapie supresivă. În încercarea de a obține vindecarea și de a preveni recidivele, tratamentul la această categorie de pacienți este mai prelungit comparativ cu pacienții imunocompetenți.

Infecțiile multidrog-rezistente



(Tabelul 57-2) *P. aeruginosa* este notoriu pentru rezistența sa la antibiotice. Pe timpul a trei decade, impactul rezistenței a fost minimizat de dezvoltarea rapidă a agenților antipseudomonas potenți. Totuși, în prezent, există la nivel mondial tulpini purtătoare de determinanți ai rezistenței care mediază rezistența la β-lactamine, fluorochinolone și aminoglicozide. Această situație este determinată și de absența dezvoltării unei noi clase de antibiotice în ultimii 20 de ani. Medicii apelează acum la antibiotice precum colistina și polimixina, antibiotice care fuseseră scoase din utilizare în trecut. Aceste alternative terapeutice au fost pentru prima oară utilizate în infecțiile cu *P. aeruginosa* multirezistent la pacienții cu FC, cărora li se administrează colistină (polimixină E) IV și în aerosoli, în pofida toxicității renale semnificative. Colistina devine rapid ultima alternativă terapeutică, chiar și în cazul pacienților neafectați de FC, dar care prezintă infecții MDR cu *P. aeruginosa*.

Rezultatul clinic al tratamentului cu colistină în caz de infecție cu *P. aeruginosa* MDR este greu de judecat după raportările de caz, mai ales având în vedere multitudinea de medicamente administrate în managementul complicat al acestor pacienți. Deși raportările anterioare relatau o eficiență marginală și nefrotoxicitate și neurotoxicitate semnificative, raportările mai recente sunt mai încurajatoare. Întrucât colistina prezintă sinergie cu alți compuși antibiotici *in vitro*, ar putea fi posibilă reducerea dozei – și, deci, și a toxicității – în cadrul folosirii în combinații antibiotice, cu rifampicină sau β-lactamine, însă nu există studii clinice sau pe modele animale care să sprijine această abordare.

ALTE PSEUDOMONE

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

S. maltophilia este singurul patogen care are potențialul de a infecta omul dintre bacteriile ubicuitare întâlnite la nivelul rizosferei (solul care înconjoară rădăcinile plantelor). Prezentând un comportament oportunist, această bacterie este contractată din mediu, însă are o capacitate și mai redusă decât *P. aeruginosa* de a coloniza pacienții sau de a produce infecții. Imunocompromiterea nu este suficientă pentru apariția acestor evenimente; sunt necesare perturbări majore ale florei umane pentru apariția colonizării cu *S. maltophilia*. Astfel, majoritatea infecțiilor umane apar în contextul administrării antibioterapiei de spectru ultralarg, cu agenți precum cefalosporinele de generație recentă sau carbapenemi, care au capacitatea de a eradica flora normală și alți patogeni. Capacitatea remarcabilă a *S. maltophilia* de a fi rezistentă la aproape toate clasele de antibiotice se datorează posesiunii unor pompe care exteriorizează antibioticele și a două β-lactamaze (L1 și L2) care mediază rezistența la β-lactamine și la carbapenemi. Având în vedere aceste caracteristici, virulența aparent limitată a *S. maltophilia* este un caz fericit. Deși unele tulpini posedă o serin protează, virulența este determinată, cel mai probabil, de răspunsul inflamator al gazdei, declanșat ca răspuns la anumite componente bacteriene, precum LPZ sau flagelina. *S. maltophilia* se întâlnește cel mai frecvent la nivelul tractului respirator al pacienților ventilați, unde este dificil de diferențiat între colonizarea și infecția cu această bacterie. Totuși, *S. maltophilia* produce pneumonie și bacteriemie și chiar șoc septic la acești pacienți. Sunt frecvente și infecțiile asociate cateterelor venoase centrale (cu sau fără bacteriemie), care apar mai ales la pacienții neoplazici. *S. maltophilia* este o cauză rară de ecthyma gangrenosum la pacienții neutropenici. Deși a fost izolat de la aproximativ 5% din pacienții cu FC, nu este considerat un patogen semnificativ în acest context.

TRATAMENT **Infecțiile cu *S. maltophilia***

Rezistența intrinsecă a *S. maltophilia* la majoritatea antibioticelor face această infecție dificil de tratat. Antibioticele la care este cel mai frecvent susceptibilă (deși nu mereu) sunt trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ticarcilina/clavulanat și levofloxacina (tabelul 57-2). Tratamentul inițial recomandat este combinația dintre TMP-SMX și ticarcilină/clavulanat. Cateterele trebuie îndepărtate în caz de bacteriemie, pentru a grăbi vindecarea și a preveni recăderile. Tratamentul VAP cauzată de *S. maltophilia* este mult mai dificil decât cel al bacteriemiei, apărând frecvent rezistență la antibiotice în cursul tratamentului.

BURKHOLDERIA CEPACIA



B. cepacia a devenit notorie prin producerea unui sindrom de detresă respiratorie și septicemie rapid fatal („sindromul cepacia") la pacienții cu FC. Anterior era cunoscut ca un patogen nosocomial, rezistent

la antibiotice (denumit *P. cepacia*) la pacienții din UTI. Pacienții cu boală granulomatoasă cronică sunt și ei predispuși la boala pulmonară cu *B. cepacia*. Bacteria a fost reclasificată în nouă subgrupuri, doar câteva dintre acestea producând infecții la pacienții cu FC. *B. cepacia* este o bacterie ambientală, întâlnită mai ales în mediile umede, la nivelul rizosferei. Această bacterie deține atât factori de virulență multipli, care pot să contribuie la patogeneza bolii, cât și factori colonizanți, capabili să se lege la mucusul din plămâni – ceea ce ar putea explica predilecția *B. cepacia* pentru plămâni în FC. *B. cepacia* secretă elastază și posedă componente ale unui sistem de secreție a toxinelor injectabile, asemănător cu cel întâlnit la *P. aeruginosa*. LPZ al *B. cepacia* este cel mai potent dintre toate LPZ în stimularea răspunsului inflamator pulmonar. Inflamația poate fi cauza principală a afectării pulmonare în cadrul sindromului cepacia. Această bacterie poate penetra suprafețele epiteliale din cauza motilității sale și a inhibării mecanismelor imunității înnăscute ale gazdei. *B. cepacia* poate să colonizeze căile aeriene în timpul antibioterapiei cu spectru larg, fiind o cauză de VAP, de infecții asociate cateterelor și de infecții ale plăgilor.

TRATAMENT **Infecțiile cu *B. cepacia***

B. cepacia prezintă rezistență intrinsecă la multe antibiotice. În consecință, tratamentul trebuie administrat în concordanță cu sensibilitatea tulpinii. TMP-SMX, meropenem și doxiciclina sunt agenții cei mai eficienți *in vitro* și pot fi administrați ca tratament de primă linie (tabelul 57-2). Unele tulpini sunt susceptibile la cefalosporinele de generația a treia și la fluorochinolone. Terapia combinată este recomandată în cazul infecției pulmonare severe (de exemplu, în FC) cu tulpini MDR; totuși, combinația meropenem plus TMP-SMX ar putea fi antagonistă. În timpul terapiei poate să apară rezistență la toți agenții utilizați.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI



B. pseudomallei este agentul patogen al melioidozei, o boală a oamenilor și animalelor din Asia de Sud-Est și din nordul Australiei, cazuri ocazionale înregistrându-se și în China sau India. Această bacterie poate fi izolată de la indivizi care se întorc direct din aceste zone endemice sau de la personalul militar care a fost cantonat în aceste zone endemice și apoi se întoarce în SUA după câteva opriri în Europa. Simptomele bolii pot să apară la distanță de momentul infecției, din cauza capacității bacteriei de a produce infecții latente. *B. pseudomallei* se găsește în sol și în apă. Oamenii și animalele sunt infectate prin inoculare, inhalare sau ingestie; rareori, bacteria se transmite de la persoană la persoană. Oamenii nu sunt colonizați fără a fi infectați. Dintre toate pseudomonele, *B. pseudomallei* este probabil cea mai virulentă. Imunocompromiterea gazdei nu este esențială pentru producerea bolii, deși mulți pacienți prezintă comorbidități (de exemplu, diabet sau insuficiență renală). *B. pseudomallei* este o bacterie intracelulară facultativă, care are o capsulă polizaharidică ce sprijină replicarea acesteia în PMN și macrofage. Bacteria deține și elementele unui sistem de secreție de tipul III, care joacă un rol în supraviețuirea intracelulară. În timpul infecției, există un răspuns inflamator puternic, al cărui rol în cadrul bolii este incert.

B. pseudomallei produce o gamă largă de boli, de la infecție asimptomatică la abcese, pneumonie și boală diseminată. Este o cauză importantă de pneumonie comunitară fatală și septicemie în țările endemice, cu rate de mortalitate până la 44% în Thailanda. Infecțiile pulmonare acute reprezintă cea mai frecventă formă a melioidozei. Pneumonia poate fi asimptomatică (radiografia toracică arată infiltrate, cu precădere la nivelul lobilor superiori) sau se poate prezenta ca boală severă necrozantă. *B. pseudomallei* produce și infecții pulmonare cronice cu manifestări sistemice, care se seamănă cu tuberculoza, precum tuse cronică, febră, hemoptizii, transpirații nocturne și boală pulmonară cavitară. În afară de pneumonie, cealaltă formă principală de boală produsă de *B. pseudomallei* constă în ulcerații ale pielii, cu limfangită asociată și limfadenopatii regionale. Diseminarea hematogenă apare mai ales la indivizii cu comorbidități multiple și produce formele septicemice de melioidoză, care au o rată înaltă de mortalitate.

TRATAMENT **Infecțiile cu *B. pseudomallei***

B. pseudomallei este sensibilă la penicilinele noi, la cefalosporine și la carbapenemi (tabelul 57-2). Tratamentul este împărțit în două etape: o cură intensivă de două săptămâni cu ceftazidim sau carbapenem, urmată de cel puțin 12 săptămâni cu TMP-SMX oral pentru a eradica bacteria și a preveni recăderile. Având în vedere potențialul bioterorist al acestei bacterii, există un interes semnificativ pentru dezvoltarea unui vaccin.

BURKHOLDERIA MALLEI



B. mallei produce boala cabalină denumită morvă în Africa, Asia și America de Sud. Această bacterie a fost eradicată din Europa și America de Nord cu mai multe decade în urmă. Ultimul caz întâlnit în SUA a fost în 2001 la o persoană care lucra într-un laborator; înainte de aceasta, *B. mallei* a mai fost întâlnit în această țară în 1949. Spre deosebire de celelalte bacterii discutate în acest capitol, *B. mallei* nu este o bacterie întâlnită în mediu și nu persistă în afara gazdei sale cabaline. În consecință, morva este un risc ocupațional în cazul persoanelor care lucrează cu cai, al celor care le prelucrează carnea și al veterinarilor din zonele lumii unde această boală încă persistă. Determinantul principal de virulență este capsula polizaharidică; se consideră că diabeticii sunt mai susceptibili la infecție. Bacteria este transmisă de la animale la oameni prin inoculare la nivelul pielii, unde produce infecție locală, cu noduli și limfadenită. Limfadenopatia regională este frecventă. Secrețiile respiratorii provenite de la caii infectați sunt extrem de infecțioase.

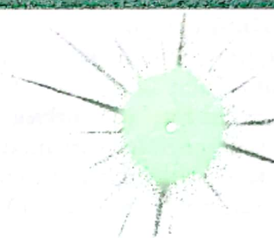
Inhalarea poate conduce la apariția manifestărilor clinice de pneumonie tipică, dar pot produce și o maladie febrilă acută, cu ulcerații la nivelul traheei. Bacteria poate disemina de la nivelul pielii sau al plămânilor, producând septicemie manifestă clinic. Forma septicemică se asociază frecvent cu șoc și mortalitate înaltă. Infecția poate intra și într-o fază cronică, prezentându-se sub forma abceselor diseminate. Infecția cu *B. mallei* poate să apară și la 1-2 zile după inhalare sau (în cazul bolii cutanate) poate să devină manifestă abia după câteva luni.

TRATAMENT **Infecția cu *B. mallei***

Modelul de sensibilitate la antibiotice a lui *B. mallei* se aseamănă cu sensibilitatea lui *B. pseudomallei*; în plus, bacteria este susceptibilă la macrolidele noi, precum azitromicina și claritromicina. Infecția cu *B. mallei* trebuie tratată cu aceleași antibiotice și pentru aceeași perioadă de timp ca melioidoza.

CAPITOLUL 58

SALMONELOZA



David A. Pegues ■ Samuel I. Miller

Bacteriile din genul *Salmonella* sunt bine adaptate pentru creștere la oameni și animale, fiind capabile să producă o varietate mare de boli. Creșterea serotipurilor *S. typhi* și *S. paratyphi* poate avea loc doar la gazdele umane, la care produc febra tifoidă (enterică). Restul serotipurilor (*Salmonella* netifoide sau SNT) pot coloniza tractul gastrointestinal al mamiferelor, al reptilelor, al păsărilor și al insectelor. Peste 200 de serotipuri sunt patogeni umani, producând adesea gastroenterită și putând fi asociate cu infecții localizate și/sau bacteriemie.

ETIOLOGIE

Genul *Salmonella* aparține familiei Enterobacteriaceae și este alcătuit din două specii: *S. enterica*, cu șase subspecii, și *S. bongori*. *S. enterica*, subspecia I include aproape toate serotipurile patogene pentru om. Conform nomenclaturii curente a genului *Salmonella*, denumirea completă de *S. enterica*, subspecia *enterica*, serotipul *typhimurium* poate fi scurtat la *Salmonella* serotipul *typhimurium* sau la *S. typhimurium*.

Membrii celor șapte subspecii de *Salmonella* sunt clasificați în > 2.500 de serotipuri (serovaruri) în funcție de antigenul O somatic [componentă a lipopolizaharidului (LPZ)], antigenul de suprafață Vi (doar la *S. typhi* și *S. paratyphi C*) și antigenul H flagelar. Pentru simplificare, majoritatea serotipurilor de *Salmonella* au fost denumite după orașul unde au fost identificate și serotipul este frecvent utilizat ca denumire a subspeciei.

Salmonelele sunt bacili anaerobi gram-negativi, facultativ anaerobi și nesporulați, de 2-3/0,4-0,6 μm. Identificarea inițială a salmonelelor în laboratorul de microbiologie clinică se bazează pe caracteristicile de creștere. Salmonelele, asemenea altor Enterobacteriaceae, produc acid la fermentarea glucozei, reduc nitrații și nu produc citocrom oxidază. În plus, toate salmonelele, cu excepția *S. gallinarum-pullorum*, sunt mobile, având flageli peritrichi, și toți, cu excepția *S. typhi*, produc gaz (H_2S) la fermentarea zaharurilor. Notabil, doar 1% din tulpini fermentează lactoza; un nivel ridicat de atenție trebuie menținut pentru a identifica aceste izolate clinice rare.

Deși se poate face serotiparea tuturor antigenelor de suprafață pentru identificarea formală, majoritatea laboratoarelor realizează identificarea prin câteva reacții simple de aglutinare, prin care se definesc serogrupurile specifice O-antigen, denumite A, B, C_1, C_2, D și E. Tulpinile din aceste șase serogrupuri produc aproximativ 99% din infecțiile cu *Salmonella* la oameni și alte animale cu sânge cald. Metodele de tipare moleculară, precum electroforeza pe gel în câmp pulsat și reacția de polimerizare în lanț (PCR), sunt utilizate mai ales în investigațiile epidemiologice pentru a diferenția tulpinile de *Salmonella* ale aceluiași serotip.

PATOGENEZĂ

Toate infecțiile cu *Salmonella* încep cu ingestia bacteriilor, cel mai frecvent în alimentele sau apa contaminată. Doza infecțioasă este între 10^2-10^3 unități formatoare de colonii. Susceptibilitatea la infecția cu *Salmonella* este crescută de scăderea acidității gastrice (vârstă sub un an, ingestie de antiacide sau aclorhidrie) sau de perturbarea integrității intestinale (boală inflamatoare intestinală, chirurgie

gastrointestinală în antecedente sau alterarea florei intestinale prin administrarea de antibiotice).

Odată ce *S. typhi* și *S. parathyphi* ajung la nivelul intestinului subțire, acestea penetrează stratul mucos al intestinului și traversează peretele intestinal prin intermediul celulelor fagocitare microîmpăturite (M) de la nivelul plăcilor Peyer. Salmonelele pot declanșa formarea unor ondulări ale membranei la nivelul celulelor epiteliale normal non-fagocitare. Aceste ondulări înglobează bacteriile aderente în vezicule de mari dimensiuni, procesul fiind denumit *endocitoză mediată de bacterie* (EMB). EMB depinde de transportarea directă a proteinelor de *Salmonella* în citoplasma celulelor epiteliale, printr-un sistem de secreție bacterian specializat (*secreție de tipul III*). Aceste proteine bacteriene produc modificări ale citoscheletului actinic, modificări care sunt necesare pentru preluarea salmonelelor.

După depășirea stratului epitelial al intestinului subțire, *S. typhi* și *S. paratyphi*, care cauzează febra enterică (tifoidă), sunt fagocitate de macrofage. Aceste salmonele supraviețuiesc în mediul antibiotic al macrofagelor prin detectarea semnalelor din mediu, care declanșează la nivelul bacteriilor fagocitate modificări ale sistemelor reglatoare. De exemplu, PhoP/PhoQ (sistemul reglator cel mai bine descris) declanșează expresia unor proteine ale membranei externe și mediază modificări ale LPZ, astfel încât suprafața bacteriilor modificate devine rezistentă la activitatea microbiocidă și ar putea să modifice semnalizarea în celula gazdă. În plus, salmonelele codifică un al doilea sistem de secreție de tip III, care livrează direct proteinele bacteriene prin membrana fagozomului la nivelul citoplasmei macrofagelor. Acest sistem de secreție remodelează vacuolele care conțin *Salmonella*, promovând supraviețuirea bacteriilor și replicarea acestora.

Odată ce sunt fagocitate, salmonelele tifoide diseminează prin corp în macrofage prin vasele limfatice, colonizând țesuturile reticuloendoteliale (ficat, splină, ganglionii limfatici și măduva osoasă). Pacienții prezintă semne sau simptome puține sau deloc în timpul acestei perioade inițiale de incubație. Semnele și simptomele, inclusiv febra și durerile abdominale, sunt probabil cauzate de secreția citokinelor de către macrofage și celule epiteliale, ca răspuns la produșii bacterieni, care sunt recunoscuți prin receptori ai imunității înnăscute atunci când se depășește o valoare prag a numărului bacteriilor. Pe parcursul timpului, dezvoltarea hepatosplenomegaliei este cauzată de recrutarea celulelor mononucleare și de dezvoltarea unui răspuns imun mediat celular specific, apărut ca răspuns la colonizarea cu *S. typhi*. Creșterea recrutării celulelor mononucleare și a limfocitelor la nivelul plăcilor Peyer pe parcursul mai multor săptămâni de colonizare sau infecție poate să conducă la creșterea semnificativă a dimensiunilor acestor plăci și chiar la necroza acestora; necroza poate fi mediată atât de moartea celulară, cât și de răspunsul inflamator.

Spre deosebire de febra tifoidă, care se caracterizează printr-un infiltrat cu celule mononucleare la nivelul mucoasei intestinului subțire, gastroenterita cu SNT se definește printr-un infiltrat masiv cu polimorfonucleare la nivelul mucoasei intestinului gros și subțire. Acest răspuns pare să depindă de inducția interleukinei (IL) 8, un factor chemotactic puternic al neutrofilelor care este secretat de celulele intestinale ca răspuns la colonizarea cu *Salmonella* și la translocarea proteinelor bacteriene la nivelul citoplasmei celulelor gazdă. Degranularea și eliberarea substanțelor toxice de către neutrofile determină leziuni ale mucoasei intestinale, producând diareea inflamatoare caracteristică gastroenteritei netifoide.

FEBRA ENTERICĂ (TIFOIDĂ)

Febra enterică (tifoidă) este o boală sistemică care se manifestă prin febră și dureri abdominale și este produsă de diseminarea *S. typhi* și *S. paratyphi*. Această boală a fost inițial denumită *febră tifoidă* datorită similitudinilor clinice cu tifosul. La începutul anilor 1800, s-a realizat caracterizarea patologică precisă a febrei tifoide, sub forma unei boli separate, în cadrul căreia apare caracteristic creșterea plăcilor Peyer și a ganglionilor limfatici mezenterici. În 1869, având în vedere localizarea anatomică a infecției, termenul de *febră enterică* a fost propus ca denumire alternativă, pentru a diferenția febra tifoidă de tifos. Cu toate acestea, aceste două denumiri sunt și în prezent folosite interschimbabil.

EPIDEMIOLOGIE

Spre deosebire de alte serotipuri de *Salmonella*, agenții etiologici ai febrei enterice – *S. typhi* și *S. paratyphi* serogrupurile A, B și C – nu afectează decât gazda umană. Cel mai frecvent, transmiterea prin alimente sau apă are la origine contaminarea fecală a acestora de către purtători simptomatici sau asimptomatici cronici. Este posibilă și transmiterea pe cale sexuală la bărbații homosexuali. Persoanele care lucrează în mediul sanitar contractează ocazional febra enterică după expunerea la pacienți infectați sau în timpul procesării specimenelor clinice sau a culturilor.



Odată cu ameliorarea proceselor de distribuție a alimentelor și a tratării apei/deșeurilor, febra enterică a devenit rară în țările dezvoltate. La nivel mondial însă, apar aproximativ 22 de milioane de cazuri de febră enterică, cu 200.000 de decese în fiecare an. Incidența este cea mai mare (> 100 de cazuri la 100.000 de locuitori pe an) în Asia Centrală de Sud și de Sud-Est; este medie (10-100 cazuri la 100.000 de locuitori pe an) în restul Asiei, Africa, America Latină și Oceania (excluzând Australia și Noua Zeelandă) și mică în celelalte părți ale lumii **(fig. 58-1)**. O incidență crescută a febrei enterice se corelează cu igiena precară și absența accesului la apă potabilă curată. În regiunile endemice, febra enterică este mai frecventă în zonele urbane decât în cele rurale și în rândul copiilor tineri și al adolescenților. Factorii de risc includ apa sau gheața contaminată, inundațiile, alimentele și băuturile procesate de vânzătorii stradali, fructele crude și legumele cultivate pe câmpuri care sunt fertilizate cu apă de canal, coabitanții bolnavi, lipsa spălării pe mâini sau a accesului la toaletă și semne ale unei infecții anterioare cu *Helicobacter pylori* (o asociere legată probabil de aciditatea gastrică redusă cronic). Se estimează că la patru cazuri de febră tifoidă apare un caz de febră paratifoidă, însă incidența infecției asociate cu *S. paratyphi* A pare să fie în creștere, mai ales în India; este posibil ca această creștere să fi apărut datorită vaccinării pentru *S. typhi*.

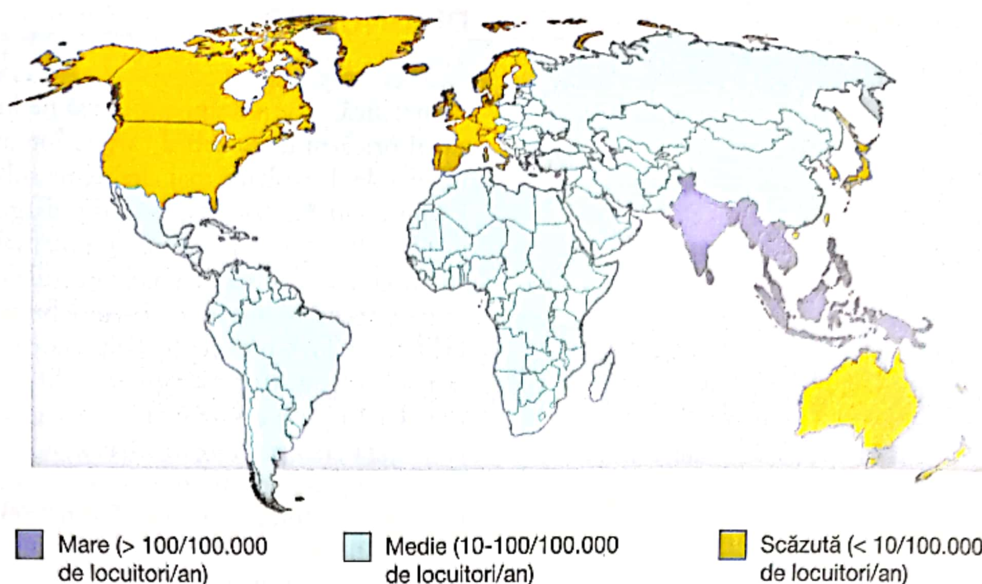


FIGURA 58-1
Incidența anuală a febrei tifoide la 100.000 de locuitori. (Adaptat după JA Crump et al: *The global burden of typhoid fever.* Bull World Health Organ 82:346, 2004.)

Tulpinile de *S. typhi* multidrog rezistente (MDR) au apărut pentru prima oară în 1989 în China și Asia de Sud-Est, în prezent acestea fiind prezente în multe alte regiuni. Aceste tulpini conțin plasmide care codifică rezistență la cloramfenicol, ampicilină și trimetoprim, adică tocmai antibioticele care fuseseră utilizate cel mai frecvent în tratamentul febrei enterice. Odată cu creșterea utilizării fluorochinolonelor în tratamentul febrei entericee MDR în anii 1990, au apărut tulpini de *S. typhi* și *S. paratyphi* cu sensibilitate redusă la ciprofloxacină [concentrație minimă inhibitorie (CMI), 0,125 – 1 μg/mL] pe subcontinentul indian, în Asia de Sud și, recent, în Africa sub-sahariană, aceste tulpini fiind asociate cu eșecul tratamentului.

Se estimează că incidența febrei enterice în rândul turiștilor americani este de 3-30 cazuri la 100.000 de locuitori. Dintre cele 1902 cazuri de febră enterică produse de *S. typhi* raportate la Centers for Disease Control and Preventionr (CDC) între 1999 și 2006, 79% s-au asociat cu călătorii internaționale recente, cel mai frecvent în India (47%), Pakistan (10%), Bangladesh (10%), Mexic (7%) și Filipine (4%). Doar 5% din turiștii diagnosticați cu febră enterică primiseră vaccin contra *S. typhi*. Global, 13% din tulpinile de *S. typhi* izolate în SUA erau rezistente la ampicilină, cloramfenicol și trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), iar proporția tulpinilor rezistente la acid nalidixic a crescut de la 19% în 1999 la 58% în 2006. Infecția cu *S. typhi* rezistent la acid nalidixic (NAR) s-a asociat cu călătoriile pe subcontinentul indian. Dintre cele 25-30% din cazurile de febră enterică de proveniență domestică raportate în SUA, majoritatea sunt sporadice, însă apar în continuare epidemii cauzate de alimente contaminate sau de purtători cronici oculți.

EVOLUȚIE CLINICĂ

Febra enterică este o denumire incorectă, întrucât semnele caracteristice ale bolii – febra și durerea abdominală – sunt variabile. În timp ce febra apare la prezentare la >75% din cazuri, durerea abdominală apare la doar 30-40% din acestea. Astfel, trebuie menținut un indice ridicat de suspiciune cu privire la această etiologie în cazul unui pacient care se prezintă cu febră și istoric recent de călătorie într-o țară în curs de dezvoltare, mai ales din cauza potențialului letal al acestei afecțiuni sistemice.

Perioada de incubație pentru *S. typhi* este 10-14 zile, însă variază între 3 și 21 zile în funcție de dimensiunea inoculului, de starea de sănătate și de imunocompetența gazdei. Simptomul cel mai frecvent este febra prelungită (38,8-40,5°C/101,8-104,9°F), care poate să dureze până la patru săptămâni dacă nu se administrează tratament. Se consideră că *S. paratyphi A* produce o afectare mai puțin severă decât *S. typhi*, cu simptome predominant gastrointestinale. Totuși, un studiu prospectiv a 669 de cazuri consecutive de febră enterică în Kathmandu, Nepal, a arătat că infecțiile erau similare din punct de vedere clinic. În această serie, simptomele raportate la evaluarea medicală inițială constau în cefalee (80%), frisoane (35-45%), tuse (30%), transpirații (20-25%), mialgii (20%), stare generală de rău (10%) și artralgii (2-4%). Simptomele gastrointestinale includ anorexia (55%), durerile abdominale (30-40%), greața (18-24%), vărsăturile (18%) și diareea (22-28%), constipația fiind mai rară (13-16%). La examenul fizic se pot decela limbă încărcată (51-56%), splenomegalie (5-6%) și sensibilitate abdominală (4-5%).

Semnele fizice care apar precoce sunt exantemul caracteristic (rozeola tifică, 30%), hepatosplenomegalie (3-6%), epistaxis și bradicardie relativă la valorile maxime ale febrei (< 50%). Rozeola tifică (**fig. 58-2**; vezi și fig. 11-9) este un exantem maculopapular, discret, de culoarea somonului, care dispare la vitropresiune și care se dispune mai ales pe trunchi și piept. Exantemul apare la aproximativ 30% din pacienți la finalul primei săptămâni, vindecându-se fără sechele după 2-5 zile. Pacienții pot să prezinte două sau trei serii de leziuni, *Salmonella* putând fi cultivată prin biopsie de la acest nivel. Paloarea exantemului face dificilă



FIGURA 58-2
„Rozeola tifică", exantemul caracteristic febrei tifoide produs de *S. typhi* sau *S. paratyphi*.

recunoașterea acestuia la pacienții cu tegumente hiperpigmentate constituțional.

Apariția bolii severe (care se întâlnește la aproximativ 10-15% din pacienți) depinde de factorii gazdei (imunosupresie, terapie antiacidă, expunere anterioară și status vaccinal), de virulența tulpinii, de inocul și de tratamentul antibiotic. Sângerarea gastrointestinală (10-20%) și perforarea intestinală (1-3%) apar cel mai frecvent în săptămânile trei-patru de boală, din cauza hiperplaziei, a ulcerațiilor și a necrozei plăcilor Peyer iliocecale care au fost infiltrate inițial de salmonele. Ambele complicații sunt amenințătoare de viață și necesită resuscitare de urgență cu fluide și intervenție chirurgicală, cu antibioterapie cu spectru larg, care să acopere peritonita polimicrobiană (cap. 25), cât și tratamentul hemoragiilor gastrointestinale, care poate merge până la rezecția intestinului afectat. Manifestările neurologice apar la 2-40% din pacienți și constau în meningită, sindrom Guillain-Barré, neurită și simptome neuropsihiatrice (descrise ca status tifoidic sau comă vigilă), pacientul interacționând cu lenjeria de pat sau cu obiecte imaginare.

Complicațiile rare, a căror incidență este redusă de antibioterapia promptă, sunt coagularea intravasculară diseminată, sindromul hematofagocitic, pancreatita, abcesele hepatice sau splenice și granuloamele, endocardita, pericardita, miocardita, orhita, hepatita, glomerulonefrita, pielonefrita și sindromul hemolitic-uremic, pneumonia severă, artrita, osteomielita și parotidita. Până la 10% din pacienți dezvoltă recidive minore, de obicei la două-trei săptămâni după rezoluția febrei; aceste recidive sunt cauzate de aceleași tulpini, cu același profil de susceptibilitate.

Până la 10% din pacienții cu febră tifoidă netratați excretă *S. typhi* în materiile fecale până la trei luni, iar 1-4% dezvoltă portaj cronic asimptomatic, eliminând *S. typhi* fie în urină, fie în scaun > un an. Portajul cronic este mai frecvent la femei, sugari și persoanele cu anomalii biliare sau infecție concomitentă a vezicii urinare cu *Schistosoma haematobium*. Se presupune că aceste anomalii anatomice permit colonizarea îndelungată.

DIAGNOSTIC

Întrucât prezentarea clinică a febrei enterice este relativ nespecifică, diagnosticul trebuie să fie luat în considerare în cazul oricărui turist febril care se întoarce dintr-o regiune în curs de dezvoltare, mai ales de pe subcontinentul indian, Filipine sau America Latină. Alte diagnostice care trebuie luate în discuție la acești turiști sunt: malaria, hepatita, enterita bacteriană, febra dengue, infecțiile cu rickettsii, leptospiroza, abcesele hepatice cu amoebe sau infecția acută cu HIV (Cap. 5). Cu excepția culturilor pozitive, nu există alt test de laborator specific pentru diagnosticul febrei enterice. La 15-25% din cazuri, pot să apară leuco- și neutropenie. Leucocitoza este mai frecventă în rândul copiilor, pe parcursul primelor 10 zile de boală și în cazurile complicate prin perforație intestinală sau prin infecții secundare. Alte semne de laborator nespecifice includ creșterea moderată a enzimelor hepatice și a enzimelor musculare.

Diagnosticul de certitudine al febrei enterice necesită izolarea *S. typhi* sau a *S. paratyphi* din sânge, măduvă, alte situsuri sterile, rozeole tifice, materii fecale sau secreții intestinale. Sensibilitatea hemoculturilor este de doar 40-80%, probabil din cauza ratelor înalte de utilizare a antibioticelor în zonele endemice și a cantităților mici de *S. typhi* (< 15 bacterii/mL) prezente în sânge de obicei. Întrucât aproape toate bacteriile *S. typhi* din sânge se asociază fracțiunii celulelor mononucleare și a trombocitelor, centrifugarea sângelui și cultura din stratul leucocitar poate reduce substanțial timpul necesar până la izolarea bacteriei, însă nu crește sensibilitatea.

Cultura din măduva osoasă este sensibilă în proporție de 55-90% și, spre deosebire de hemocultură, rezultatele acesteia nu sunt afectate până la 5 zile de antibioterapie anterioară. Cultura secrețiilor intestinale (obținute de elecție printr-un enterotest neinvaziv) poate fi pozitivă chiar când culturile din măduva osoasă sunt negative. Dacă se cultivă atât sângele, cât și măduva osoasă și secrețiile intestinale, randamentul diagnostic este > 90%. Culturile din materiile fecale, deși sunt negative în 60-70% din cazuri în prima săptămână, se pot pozitiva în a treia săptămână de infecție la pacienții netratați.

Sunt disponibile mai multe teste serologice, inclusiv testul clasic Widal pentru „aglutininele febrile". Niciunul dintre aceste teste nu este suficient de sensibil sau de specific pentru a înlocui culturile în diagnosticul febrei enterice în țările dezvoltate. Există teste bazate pe PCR sau pe probe ADN care pot detecta *S. typhi* în sânge, însă acestea nu au fost încă utilizate în practica medicală clinică.

TRATAMENT Febra enterică (tifoidă)

Administrarea promptă a antibioticelor adecvate previne apariția complicațiilor severe ale febrei enterice și conduce la un raport caz-fatalitate < 1%. Alegerea antibioterapiei inițiale depinde de susceptibilitatea tulpinilor de *S. typhi* și *S. paratyphi* locale (**tabelul 58-1**). În tratarea febrei tifoide susceptibilă la antibiotice, fluorochinolonele sunt clasa cea mai eficientă de antibiotice, cu rate de vindecare de aproximativ 98% și rate de recidive și portaj fecal < 2%. Experiența clinică cea mai vastă

TABELUL 58-1

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL FEBREI ENTERICE (TIFOIDE) LA ADULȚI

INDICAȚIE	ANTIBIOTIC	DOZĂ (CALE)	DURATĂ, ZILE
Tratament empiric			
	Ceftriaxonă[a]	1-2 g/zi (IV)	7–14
	Azitromicină	1 g/zi (PO)	5
Tulpini sensibile			
	Ciprofloxacină[b] (de primă linie)	500 mg x 2/zi (PO) sau 400 mg la 12 ore (IV)	5–7
	Amoxicilină (de linia a doua)	1 g x 3/zi (PO) sau 2 g la 6 ore (IV)	14
	Cloramfenicol	25 mg/kg x 3/zi (PO sau IV)	14–21
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg x 2/zi (PO)	7–14
Tulpini multidrog rezistente			
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (PO) sau 400 mg la 12 ore (IV)	5–7
	Ceftriaxonă	2-3 g/zi (IV)	7–14
	Azitromicină	1 g/zi (PO)[c]	5
Tulpini rezistente la acidul nalidixic			
	Ceftriaxonă	2-3 g/zi (IV)	7–14
	Azitromicină	1 g/zi (PO)[c]	5
	Ciprofloxacin în doză mare	750 mg x 2/zi (PO) sau 400 mg la 8 ore (IV)	10–14 zile

[a]Sau altă cefalosporină de generația a treia [de exemplu, cefotaxim, 2 g/8 ore (IV) sau cefixim, 400 mg x 2/zi (PO)].
[b]Sau ofloxacină, 400 mg x 2/zi (PO), 2-5 zile.
[c]Sau 1 g în ziua întâi, urmat de 500 mg/zi PO pentru 6 zile.

este cu ciprofloxacina. Tratamentul de scurtă durată cu ofloxacină este la fel de eficient împotriva infecțiilor produse de tulpinile sensibile la acid nalidixic. Pe de altă parte, creșterea incidenței *S. typhi* NAR în Asia (care este cauzată probabil de disponibilitatea pe scară largă fără prescripție medicală a fluorochinolonelor) limitează utilizarea acestei clase de antibiotice în tratamentul empiric al febrei enterice. Pacienții infectați cu tulpini de *S. typhi* NAR trebuie tratați cu ceftriaxonă, azitromicină sau ciprofloxacină în doză mare. Tratamentul febrei enterice NAR cu doze mari de fluorochinolone pentru șapte zile se asociază cu întârzierea rezoluției febrei și rate înalte de portaj fecal în timpul convalescenței. Astfel, în infecțiile cu tulpini NAR, se preferă 10-14 zile de tratament cu ciprofloxacină în doză înaltă.

Ceftriaxona, cefotaximul și cefeximul (PO) sunt eficiente în tratamentul febrei enterice MDR, inclusiv al tulpinilor NAR și al celor rezistente la fluorochinolone. Aceste antibiotice produc remiterea febrei în aproximativ o săptămână, cu rate de eșec al tratamentului de aproximativ 5-10%, rate de portaj fecal <3% și rate de recidivă de 3-6%. Administrarea azitromicinei oral produce defervescența în 4-6 zile, cu rate de recidivă și de portaj fecal în perioada de convalescență <3%. Dacă se administrează împotriva tulpinilor NAR, azitromicina se asociază cu rate mai mici de eșec al tratamentului și durate mai scurte de spitalizare decât fluorochinolonele. În pofida efectului bactericid eficient *in vitro*, cefalosporinele de generația întâi și a doua, precum și aminoglicozidele sunt ineficiente în tratamentul clinic al acestor infecții.

Majoritatea pacienților cu febră enterică fără complicații pot fi tratați în ambulatoriu cu antibiotice orale și antipiretice. Pacienții care prezintă vărsături persistente, diaree și/sau distensie abdominală trebuie spitalizați și tratați cu terapie suportivă și cu cefalosporine de generația a treia sau fluorochinolone parenterale, în funcție de profilul de sensibilitate. Tratamentul trebuie administrat cel puțin 10 zile sau cinci zile după defervescență.

Într-un studiu randomizat, prospectiv, dublu-orb, care a inclus pacienții în stare critică cu febră enterică (cei cu șoc și obnubilare) în Indonezia, la începutul anilor 1980, administrarea de dexametazonă (într-o doză inițială de 3 mg/kg, urmată de 1 mg/kg la 6 ore) și cloramfenicol s-a asociat cu o rată de mortalitate semnificativ mai mică decât tratamentul doar cu cloramfenicol (10% vs. 55%). Deși acest studiu nu a fost repetat în era „postcloramfenicol", febra enterică severă rămâne una dintre puținele boli infecțioase acute în care este indicat tratamentul cu glucocorticoizi.

Cei 1-5% din pacienții care dezvoltă portaj cronic cu *Salmonella* pot fi tratați cu antibiotic 4-6 săptămâni. Tratamentul oral cu amoxicilină, TMP-SMX, ciprofloxacină sau norfloxacină are o eficiență de aproximativ 80% în eradicarea portajului cronic cu tulpini susceptibile. Pe de altă parte, prezența anomaliilor anatomice (de exemplu, calculi renali sau biliari) impune frecvent atât tratament antibiotic, cât și chirurgical pentru eradicarea bacteriilor.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Teoretic, eliminarea completă a salmonelelor care produc febra enterică este posibilă, întrucât acestea supraviețuiesc doar la gazda umană și sunt răspândite prin alimente sau apă contaminate. Având în vedere prevalența înaltă a acestor boli în țările în curs de dezvoltare cu deficiențe ale sistemelor de canalizare și de tratare a apei, acest scop este nerealist în prezent. Așadar, cei care călătoresc în țările în curs de dezvoltare sunt sfătuiți să fie atenți la consumul de apă și mâncare și să ia în considerare vaccinarea.

Sunt disponibile comercial două vaccinuri antitifoidice: (1) Ty21a, un vaccin oral viu atenuat (se administrează în zilele 1, 3, 5 și 7, cu o doză de rapel la fiecare cinci ani), și (2) Vi CPS, un vaccin parenteral alcătuit din polizaharidul Vi purificat din capsula bacteriană (administrat într-o doză, cu câte o doză de rapel la fiecare doi ani). Vechiul vaccin celular tifoid/paratifoid A și B parenteral nu mai este utilizat în prezent, în principal din cauza efectelor adverse semnificative (vezi în continuare). Un vaccin celular neutralizat cu acetonă este disponibil pentru utilizare exclusiv pentru armata SUA. Vârsta minimă pentru vaccinare este 6 ani pentru Ty21a și 2 ani pentru Vi CPS. Nu există niciun vaccin aprobat pentru febra paratifoidă.

O meta-analiză extinsă a probelor clinice care au comparat vaccinul celular, Ty21a și Vi CPS administrate la populațiile din zonele endemice arată că, în timp ce toate cele trei vaccinuri au o eficiență similară în primul an, eficiența cumulată la trei ani a vaccinului celular (73%) este superioară atât Ty21a (51%), cât și Vi CPS (55%). În plus, vaccinul celular neutralizat termic își păstrează eficiența cinci ani, în timp ce Ty21a și V1 CPS doar pentru patru și, respectiv, doi ani. Totuși, vaccinul celular se asociază cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse (mai ales febră: 16% vs. 1-2%) decât celelalte două formule.

Vaccinul antitifoidic Vi CPS este slab imunogen la copiii < 5 ani, datorită unor proprietăți independente de celulele T. Vaccinul Vi-rEPA este un vaccin recent dezvoltat, în care Vi este legat de o proteină recombinantă netoxică, identică exotoxinei A a *Pseudomonas aeruginosa*. La copiii de 2-4 ani, două injecții de Vi-rEPA au indus un răspuns amplu în celule T și titruri mai mari de IgG anti-Vi decât vaccinul Vi CPS la copiii de 5-14 ani. Într-un test clinic realizat în Vietnam, în care s-au administrat două doze de vaccin la copiii de 2-5 ani, Vi-rEPA a dovedit 91% eficiență la 27 de luni și 88% eficiență la 43 de luni și a fost foarte bine tolerat. Acest vaccin nu este încă disponibil comercial în SUA. Sunt în curs de dezvoltare cel puțin trei noi tipuri de vaccinuri vii și este posibil ca acestea să se dovedească mai eficiente și pe o perioadă mai lungă decât vaccinurile vii anterioare.

Vaccinul antitifoidic nu este necesar pentru călătoriile internaționale, însă este recomandat călătorilor în zonele unde există un risc moderat spre mare de expunere la *S. typhi*, mai ales în rândul celor care călătoresc în Asia de Sud sau alte regiuni în curs de dezvoltare din Asia, Africa, Caraibe și America Centrală sau de Sud, sau la persoanele care vor fi expuse la alimente și lichide potențial contaminate. Vaccinul antitifoidic trebuie luat în considerare chiar și pentru persoanele care au planificat o călătorie cu o durată sub 14 zile într-o zonă cu risc înalt. De asemenea, se recomandă vaccinarea personalului de laborator care lucrează cu *S. typhi* și a contacților familiali ai purtătorilor cunoscuți de *S. typhi*. Având în vedere că protecția conferită de vaccin poate fi depășită sau invalidată de contactul cu un inocul bacterian de mari dimensiuni, imunizarea reprezintă o precauție suplimentară și nu înlocuiește evitarea alimentelor și a băuturilor cu risc crescut infecțios. Imunizarea nu este recomandată adulților care locuiesc în zonele endemice tifoide și nici pentru managementul persoanelor care ar fi putut fi expuse în cadrul unei epidemii.

Febra enterică este o boală cu raportare obligatorie în SUA. Fiecare departament de sănătate are propriile reguli în ceea ce privește permisiunea întoarcerii la locul de muncă a persoanelor bolnave care lucrează în domeniul alimentar sau al sănătății. Sistemul de raportare permite departamentelor publice de sănătate să identifice potențialii pacienți-sursă și să trateze purtătorii cronici cu scopul de a preveni alte epidemii. În plus, întrucât 1-4% din pacienții cu infecții *S. typhi* devin purtători cronici, este importantă monitorizarea pacienților (mai ales a persoanelor care interacționează cu copii sau a celor care lucrează în domeniul alimentar) pentru depistarea stării de portaj și tratarea acestora în funcție de indicații.

SALMONELOZA NON-TIFICĂ

EPIDEMIOLOGIE

În SUA, incidența infecției NTS (Nontyphoidal Salmonellosis) s-a dublat în ultimele două decenii; în 2009, erau raportate aproximativ 14 milioane de cazuri anual. În 2007, incidența infecției NTS în SUA a fost de 14,9 la 100.000 de persoane – cea mai mare rată în rândul celor 11 patogeni enterici diseminați pe cale alimentară, aflați sub supraveghere activă. Cinci serotipuri au fost responsabile pentru jumătate din toate infecțiile din SUA în 2007: *typhimurium* (19%), *enteritidis* (14%), Newport (9%), Javiana (5%) și Heidelberg (4%).

Incidența salmonelozei non-tifice este cea mai mare în sezonul ploios în climatul tropical și în lunile mai calde în climatul temperat, incidență care coincide cu apogeul toxiinfecțiilor alimentare. Ratele de morbiditate și mortalitate asociate cu NTS sunt mai mari la vârstnici, copii și indivizi imunocompromiși, inclusiv la cei cu hemoglobinopatii, infecție HIV sau infecții care produc blocarea sistemului reticuloendotelial (de exemplu, bartoneloză, malarie, schistozomiază și histoplasmoză).

Spre deosebire de *S. typhi* și *S. paratyphi*, ale căror unic rezervor este omul, NTS au multiple rezervoare animale. Transmiterea apare cel mai frecvent prin produse alimentare animale, mai ales prin ouă, carne de pui, carne tocată gătită insuficient, produse lactate sau prin produse proaspete contaminate cu deșeuri animale.

Infecția *S. enteritidis* apare în asociere cu ouăle de găină; aceasta a reprezentat o cauză majoră de toxiinfecție alimentară în anii 1980 și 1990. Infecția ovarelor și a oviductelor superioare ale găinilor cu *S. enteritidis* conduce la contaminarea ouălor înainte de depunerea cojii. Infecția se răspândește printre găinile ouătoare din ferme de creștere și prin contactul cu rozătoare sau îngrășăminte. Dintre cele 997 de epidemii cu *S. enteritidis* raportate de CDC între 1985 și

2003 care au avut o sursă confirmată, 75% au fost asociate cu ouă crude sau insuficient gătite. După un vârf de 3,9 cazuri la 100.000 de persoane în SUA în 1995, incidența infecției cu *S. enteritidis* a scăzut substanțial la 1,7 cazuri la 100.000 de persoane în 2003; această scădere a reflectat probabil îmbunătățirea măsurilor de control în ferme, a refrigerării și a educației consumatorilor și a personalului care lucra în mediul alimentar. Transmiterea prin intermediul ouălor contaminate poate fi prevenită prin gătire până când gălbenușul se întărește și prin pasteurizarea produselor din ouă.

Centralizarea procesării alimentelor și distribuția alimentelor pe scară largă au contribuit la răspândirea NTS în țările dezvoltate. Alimentele prefabricate care au stat la originea unor epidemii recente de *Salmonella* sunt untul de arahide, produsele lactate (inclusiv formulele de lapte praf pentru sugari) și diverse alimente procesate, precum cereale pentru micul dejun, salsa, feluri gătite și înghețate și snack-uri. Epidemii de mari dimensiuni au fost cauzate și de alimente proaspete, precum lucerna, pepenii galbeni, fresh-urile de portocale sau roșiile; aceste alimente sunt inițial contaminate de fecale/îngrășăminte, după care sunt distribuite pe scară largă.

Aproximativ 6% din infecțiile sporadice cu *Salmonella* din SUA sunt atribuite contactului cu reptile sau amfibieni, mai ales cu iguane, șerpi, broaște țestoase și șopârle. Infecția cu *Salmonella* asociată reptilelor conduce mai frecvent la spitalizare și afectează mai des sugarii decât alte infecții cu *Salmonella*. Alte animale de companie, precum ariciul african, șerpii, păsările, rozătoarele, puii de găină, puii de rață, câinii și pisicile sunt, de asemenea, surse potențiale de NTS.

Creșterea rezistenței la antibiotice a speciilor NTS este o problemă la nivel global, care a fost pusă în legătură cu utilizarea pe scară largă a antibioticelor la animalele crescute în scop alimentar și mai ales în alimentația acestor animale. La începutul anilor 1990, *S. typhimurium* fagul definitiv tipul 104 (DT104), caracterizat prin rezistență la ≥ 5 antibiotice (ampicilină, cloramfenicol, streptomicină, sulfonamide și tetracicline; ACSSuT tip R) a devenit prevalent la nivel mondial. În 2005, rezistența cel puțin la ACSSuT a fost cel mai frecvent fenotip MDR printre tulpinile de NTS izolate în SUA. Achiziția se asociază cu expunerea la animalele de fermă bolnave și la diferite alimente din carne, inclusiv la carnea tocată de vită negătită sau insuficient gătită. Deși probabil nu este mai virulent ca tulpinile susceptibile de *S. thyphimurium*, tulpinile DT104 se asociază cu un risc crescut de infecții hematogene și de spitalizare. În prezent, încep să apară tulpinile DT104 NAR și rezistente la trimetoprim, mai ales în Marea Britanie.

Datorită creșterii rezistenței la antibioticele convenționale, precum ampicilina și TMP-SMX, cefalosporinele cu spectru extins și fluorochinolonele au devenit agenții de elecție în tratamentul infecțiilor NTS MDR. În 2005, 2% din toate tulpinile de NTS și 12,6% din tulpinile *S.* Newport erau rezistente la ceftriaxonă. Majoritatea tulpinilor rezistente la ceftriaxonă au provenit de la copii < 18 ani, la care ceftriaxona este antibioticul de elecție pentru tratamentul infecțiilor invazive cu NTS. Aceste tulpini conțineau β-lactamaze AmpC codificate plasmidic, obținute probabil prin transfer genetic orizontal de la tulpini de *Escherichia coli* în cadrul animalelor producătoare de hrană – eveniment legat probabil de utilizarea pe scară largă a cefalosporinei veterinare ceftiofur.



A început să apară și rezistența la acidul nalidixic și la fluorochinolone, fiind cel mai frecvent asociată cu mutații punctiforme la nivelul genelor pentru ADN girază, *gyr*A și *gyr*B. Rezistența la acidul nalidixic este un bun predictor de sensibilitate redusă la fluorochinolonele utilizabile în clinică. Din 1996-2005, rata tulpinilor NTS NAR izolate în SUA a crescut de cinci ori (de la 0,5% la 2,4%). În Danemarca, infecția cu NAR *S. typhimurium* DT104 a fost pusă în legătură cu porcine și s-a asociat cu un risc de trei ori mai mare de boală invazivă sau deces într-un interval de 90 de zile. În Taiwan în anul 2000 a apărut o epidemie mare de infecții invazive, produsă de o tulpină de *S. choleraesuis* rezistentă la ciprofloxacină (CMI, > 4 μg/mL); aceasta a fost pusă în legătură cu utilizarea enrofloxacinei în alimentația porcinelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Gastroenterita

Infecțiile cu NTS produc cel mai frecvent o gastroenterită greu de diferențiat de cea cauzată de alți patogeni enterici. Greața, vărsăturile și diareea apar la 6-48 de ore după ingestia alimentelor sau a apei contaminate. Pacienții prezintă frecvent crampe abdominale și febră (38-39^{0}C; 100,5-102,2^{0}F). Scaunele diareice sunt de obicei dezagregate, fără sânge și în volum moderat. Totuși, pot să apară scaune apoase de mari dimensiuni, scaune cu sânge sau simptome de dizenterie. Rareori, NTS produce pseudoapendicită sau poate să imite manifestările bolilor inflamatoare intestinale.

Gastroenterita produsă de NTS este de obicei autolimitată. Diareea se remite în 3-7 zile și febra în 72 de ore. Culturile din materiile fecale rămân pozitive 4-5 săptămâni după infecție și – în rarele cazuri de portaj cronic (< 1%) – pentru mai mult de un an. Tratamentul antibiotic nu este recomandat în mod normal, putând prelungi portajul fecal. Nou-născuții, vârstnicii și pacienții imunodeprimați (de exemplu, recipienții organelor de transplant și persoanele infectate cu HIV) cu gastroenterită NTS au o susceptibilitate crescută la deshidratare și diseminare și pot necesita spitalizare și tratament antibiotic. Într-un studiu recent din Spania, gastroenterita acută cu NTS s-a asociat cu creșterea de trei ori a riscului de dispepsie și a sindromului de intestin iritabil la un an.

Bacteriemia și infecțiile endovasculare

Până la 8% din pacienții cu gastroenterită NTS dezvoltă bacteriemie; dintre aceștia, 5-10% dezvoltă infecții localizate. Bacteriemia și metastazarea infecțioasă apar cel mai frecvent în cazul *S. choleraesuis* și *S.* Dublin și în rândul sugarilor, al vârstnicilor și al pacienților imunocompromiși. Infecția endovasculară cu NTS trebuie suspicionată în cazul bacteriemiei de grad înalt sau persistentă, mai ales în cazul preexistenței bolilor cardiace valvulare, a aterosclerozei, a grefelor vasculare sau a anevrismelor aortice. Arterita trebuie suspicionată la vârstnicii cu febră prelungită și durere

toracică posterioară, anterioară sau abdominală, care apar în urma unui episod de gastroenterită. Endocardita și arterita sunt rare (< 1% din cazuri), însă se asociază cu complicații potențial fatale, precum perforațiile valvulare, abcesele endomiocardice, trombii murali infectați, pericardita, anevrismele micotice, anevrismele rupte, fistulele aortoenterice și osteomielita vertebrală. În unele zone din Africa sub-sahariană, NTS poate să se numere printre cele mai frecvente cauze sau să fie chiar cea mai frecventă cauză de bacteriemie la copii. Bacteriemia cu NTS la acești copii nu se asociază cu diaree, ci cu statusul nutrițional și cu infecția cu HIV.

Infecțiile localizate

Infecțiile intraabdominale

Infecțiile intraabdominale cauzate de NTS sunt rare și se manifestă, de obicei, sub forma abceselor hepatice, a abceselor splenice sau a colecistitei. Printre factorii de risc se numără anomaliile anatomice hepatobiliare (de exemplu, calculi biliari), procesele maligne abdominale și anemia falciformă (mai ales în caz de abcese splenice). Eradicarea infecției necesită frecvent corecția chirurgicală a anomaliilor anatomice și drenajul percutanat al abceselor.

Infecțiile sistemului nervos central

Meningita cu NTS apare cel mai frecvent la sugari, în primele 1-4 luni de viață. Produce frecvent sechele severe (precum crize convulsive, hidrocefalie, infarcte cerebrale și retard mintal) și deces la până la 60% din persoanele afectate. Alte infecții rare ale sistemului nervos central sunt ventriculita, empiemul subdural și abcesele cerebrale.

Infecțiile pulmonare

Infecțiile pulmonare cu NTS se prezintă cel mai frecvent ca pneumonie lobară; complicațiile includ abcesele pulmonare, empiemul și formarea fistulelor bronhopleurale. Majoritatea cazurilor apar la pacienții cu neoplasme pulmonare, boli pulmonare structurale, siclemie sau tratament cu glucocorticoizi.

Infecțiile tractului urinar și genital

Infecțiile de tract urinar produse de NTS se prezintă ca cistită sau pielonefrită. Factorii de risc includ malignitatea, urolitiaza, anomalii anatomice, infecția cu HIV și transplantul renal. Infecțiile genitale cu NTS sunt rare și includ abcesele ovariene și testiculare, prostatita și epididimita. Asemănător altor infecții focale, atât infecțiile genitale, cât și cele urinare se pot complica prin formarea de abcese.

Infecțiile oaselor, ale articulațiilor și ale țesuturilor moi

Osteomielita cu *Salmonella* afectează cel mai frecvent femurul, tibia, humerusul sau vertebrele lombare, fiind cel mai frecvent întâlnită în asociere cu siclemia, hemoglobinopatii sau boli osoase preexistente (de exemplu, fracturi). Tratamentul prelungit cu antibiotice este recomandat pentru reducerea riscului de recidivă și de osteomielită cronică. Artrita septică apare la aceeași populație de pacienți ca osteomielita, fiind mai frecventă la nivelul genunchiului, al șoldului sau al umerilor. Artrita reactivă poate apărea consecutiv gastroenteritei cu NTS, fiind cel mai des întâlnită la indivizii cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. NTS produce rareori infecții ale țesuturilor moi, de obicei la pacienți imunodeprimați, în zone traumatizate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției cu NTS se bazează pe izolarea bacteriei din scaunul proaspăt, din sânge sau dintr-un alt fluid corporal care este în mod normal steril. Se recomandă trimiterea tuturor salmonelelor izolate în laboratoarele clinice către departamentele locale de sănătate publică pentru serotipare. Hemoculturile trebuie recoltate ori de câte ori un pacient prezintă febră prelungită sau recurentă. Infecțiile endovasculare trebuie suspicionate în caz de prezență a bacteriemiei de grad înalt (> 50% din trei sau mai multe hemoculturi pozitive). Infecțiile localizate pot fi identificate prin ecocardiografie, CT și scanare a leucocitelor marcate cu indiu. Atunci când se suspicionează o altă infecție localizată, se recomandă cultivarea lichidului articular, a materialului drenat din abcese sau a lichidului cefalorahidian, în funcție de contextul clinic.

TRATAMENT Salmoneloza non-tifică

Antibioticele nu ar trebui utilizate în mod regulat pentru tratamentul gastroenteritei cu NTS necomplicate. Simptomele sunt de obicei autolimitate, durata febrei și a diareei nefiind redusă semnificativ de terapia antibiotică. În plus, tratamentul antibiotic s-a asociat cu rate crescute de recidivă, portaj gastrointestinal prelungit și reacții adverse medicamentoase. Deshidratarea secundară diareei necesită reechilibrarea hidroelectrolitică.

Tratamentul antibiotic preventiv (**tabelul 58-2**) ar trebui luat în discuție la pacienții aflați la risc crescut de infecție invazivă cu NTS, precum nou-născuții (probabil până la trei luni de viață), persoanele > 50 de ani suspecte de ateroscleroză și pacienții cu imunosupresie, anomalii valvulare cardiace sau endovasculare sau boală articulară semnificativă. Tratamentul trebuie să includă un antibiotic oral sau IV administrat 48-72 de ore, până când pacientul devine afebril. Persoanele imuncompromise pot necesita 7-14 zile de tratament. Cei < 1% din pacienții care dezvoltă portaj cronic cu NTS trebuie să primească o cură de antibiotice prelungită, precum cea descrisă anterior pentru portajul cronic de *S. typhi*.

Din cauza creșterii prevalenței rezistenței la antibiotice, terapia empirică a bacteriemiei cu NTS amenințătoare de viață sau a infecțiilor focale cu NTS trebuie să includă o cefalosporină de generația a treia sau o fluorochinolonă (tabelul 58-2). Dacă bacteriemia este de grad scăzut (< 50% din hemoculturile pozitive), pacientul trebuie tratat 7-14 zile. Pacienții cu HIV/SIDA și bacteriemie NTS ar trebui să primească 1-2 săptămâni de tratament antibiotic IV, urmat de patru săptămâni de terapie orală cu o fluorochinolonă. Pacienții ale căror infecții recidivează după acest regim terapeutic trebuie să primească terapie supresivă pe termen lung cu fluorochinolone sau TMP-SMX, în funcție de sensibilitate.

TABELUL 58-2

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL INFECȚIILOR CU *SALMONELLA* NON-TIFICE

INDICAȚIE	ANTIBIOTIC	DOZĂ (CALE DE ADMINISTRARE)	DURATĂ, ZILE
Tratament preventiv[a]			
	Ciprofloxacină[b]	500 mg x 2/zi (PO)	2–3
Gastroenterită severă[c]			
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (PO) sau 400 mg la 12 ore (IV)	3–7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg x 2/zi (PO)	
	Amoxicilină	1 g x 3/zi (PO)	
	Ceftriaxonă	1-2 g/zi (IV)	
Bacteriemie			
	Ceftriaxonă[d]	2 g/zi (IV)	7–14
	Ciprofloxacină	400 mg la 12 ore (IV), apoi 500 mg x 2/zi (PO)	
Endocardită sau arterită			
	Ceftriaxonă	2 g/zi (IV)	42
	Ciprofloxacină	400 mg la 8 ore (IV), apoi 750 mg x 2/zi (PO)	
	Ampicilină	2 g la 4 ore (IV)	
Meningită			
	Ceftriaxonă	2 g la 12 ore (IV)	14–21
	Ampicilină	2 g la 4 ore (IV)	
Alte infecții localizate			
	Ceftriaxonă	2 g/zi (IV)	14–28
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (PO) sau 400 mg la 12 ore (IV)	
	Ampicilină	2 g la 6 ore (IV)	

[a]De luat în considerare la nou-născuți, persoane > 50 de ani cu posibilă boală aterosclerotică vasculară și la pacienții imunodeprimați, cu grefe endovasculare sau proteze articulare.
[b]Sau ofloxacină, 400 mg x 2/zi (PO).
[c]De individualizat în funcție de contextul clinic la pacienții cu diaree severă și febră înaltă care necesită spitalizare.
[d]Sau cefotaxim, 2 g la 8 ore (IV).

Dacă pacientul prezintă endocardită sau arterită, se indică tratament pentru șase săptămâni cu un antibiotic IV β-lactamic (precum ceftriaxona sau ampicilina). O variantă terapeutică constă în ciprofloxacină IV, urmată de terapie prelungită orală, însă există insuficiente date de literatură care să susțină această abordare. Se recomandă rezecția chirurgicală timpurie a anevrismelor infectate sau a altor situri endovasculare infectate. Pacienții cu grefe vasculare protetice infectate care nu pot fi excizate au fost menținuți stabili prin administrarea de terapie supresivă orală cronică. În cazul infecțiilor extraintestinale nevasculare, se recomandă de obicei un regim antibiotic de 2-4 săptămâni, în funcție de localizarea infecției. În cazul osteomielitei cronice, al abceselor sau al infecțiilor urinare sau hepatobiliare asociate cu anomalii anatomice, rezecția chirurgicală sau drenajul pot fi necesare pe lângă terapia antibiotică prelungită pentru a realiza eradicarea infecției.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

În pofida eforturilor pe scară largă de a reduce contaminarea bacteriană a alimentelor și de a îmbunătăți educația în ceea ce privește siguranța alimentară, declinul recent al incidenței NTS în SUA a fost modest în comparație cu scăderea frecvenței altor patogeni alimentari. Această tendință se datorează probabil epidemiologiei complexe a NTS. Identificarea strategiilor eficiente de reducere a riscurilor necesită monitorizarea fiecărei etape a producției alimentare, de la manipularea alimentelor în stare brută și până la obținerea produselor alimentare finite. Alimentele contaminate pot deveni sigure pentru consum prin pasteurizare, iradiere sau prin prepare termică adecvată. Toate cazurile de infecție NTS trebuie raportate departamentelor locale de sănătate publică, întrucât prin urmărirea și monitorizarea acestor cazuri se poate identifica sursa infecției și autoritățile pot fi ajutate să anticipeze epidemiile de mari dimensiuni. În cele din urmă, este necesară utilizarea cu prudență a antibioticelor la oameni și la animale pentru a limita apariția tulpinilor MDR de *Salmonella*.

CAPITOLUL 59
SHIGELOZA



Philippe Sansonetti ■ Jean Bergounioux

Shigella a fost descoperit ca agent etiologic al dizenteriei – sindromul clinic caracterizat prin febră, crampe abdominale și episoade numeroase diareice, reduse cantitativ, cu sânge și mucus – de microbiologul japonez Kiyoshi Shiga, care a izolat bacilul Shiga (cunoscut în prezent drept *Shigella dysenteriae* de tipul 1) din materiile fecale ale pacienților în 1897 în timpul unei epidemii devastatoare de dizenterie. *Shigella* nu poate fi diferențiată de *Escherichia coli* prin hibridizarea ADN, argumentele pentru clasificarea acesteia în cadrul unei specii separate fiind de ordin clinic și istoric.

DEFINIȚIE

Shigella este o bacterie gram-negativă, nesporulată, care, spre deosebire de *E. coli*, nu este mobilă și nu fermentează zaharuri, nu decarboxilează lizina și nu hidrolizează arginina. Unele serovarietăți produc indol, iar unele tulpini utilizează acetatul de sodiu. *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* și *S. sonnei* (serogrupurile A, B, C și, respectiv, D) pot fi diferențiate pe baza caracteristicilor biochimice și serologice. Secvențierea genomului *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* de tipul 1 și *S. boydii* a demonstrat că aceste bacterii au în comun aproximativ 93% din gene. Cele trei caracteristici genomice principale ale *Shigella* sunt: (1) o secvență plasmidică de 215-kb care conține majoritatea genelor necesare pentru patogenicitate (mai ales pentru capacitatea invazivă), (2) lipsa sau modificarea secvențelor genetice care codifică anumiți produși (de exemplu, lizin decarboxilaza) care, dacă ar fi exprimate, ar atenua patogenicitatea și (3) în cazul *S. dysenteriae* de tipul 1, prezența genelor care codifică toxina Shiga, o citotoxină potentă.

EPIDEMIOLOGIE

Tractul intestinal uman reprezintă rezervorul major de *Shigella*, însă aceste bacterii se găsesc (deși rareori) și la alte primate mai evoluate pe scară filogenetică. Întrucât excreția shigelelor este maximă în faza acută a bolii, bacteriile sunt transmise cel mai eficient pe cale fecal-orală, prin intermediul portajului manual; totuși, în cazul unor epidemii se poate suspiciona transmiterea pe cale alimentară sau pe cale acvatică. În zonele sărace, *Shigella* poate fi răspândită prin țânțari. Nivelul înalt de infectivitate al *Shigella* reiese din dimensiunea foarte mică a inoculului necesar pentru a produce infecția în condiții experimentale la voluntari [100 de unități formatoare de colonii (UFC)], din ratele de atac foarte înalte în timpul epidemiilor în centrele de îngrijire pe timp de zi (33-73%) și din ratele înalte de cazuri secundare la membrii familiilor copiilor bolnavi (26-33%). Shigeloza poate fi transmisă și pe cale sexuală.



Pe parcursul istoriei, epidemiile cu *Shigella* au apărut frecvent în contextul condițiilor de viață aglomerate, cu igienă precară – de exemplu, în rândul soldaților în campanie, al locuitorilor orașelor aflate sub asediu, al grupurilor aflate în pelerinaj și în taberele de refugiați. Epidemiile urmează o evoluție ciclică în zone precum subcontinentul indian și Africa sub-sahariană. Aceste epidemii devastatoare, care sunt cel mai frecvent produse de *S. dysenteriae* de tipul 1, se caracterizează prin rate înalte de atac și mortalitate. În Bangladesh, de exemplu, o epidemie produsă de *S. dysenteriae* de tipul 1 a fost asociată cu o creștere de 42% a ratei de mortalitate în rândul copiilor de 1-4 ani. Cu excepția acestor epidemii, shigeloza este în principal o boală endemică, cu 99% din cazuri apărând în țările în curs de dezvoltare și o prevalență maximă în cele mai sărace regiuni din aceste țări, unde igiena personală și generală este precară. Tulpinile de *S. flexneri* predomină în zonele cele mai puțin dezvoltate, în timp ce *S. sonnei* apare mai frecvent în țările cu economie mai dezvoltată sau chiar în cele industrializate.

Prevalența în țările în curs de dezvoltare



Într-o recenzie publicată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), numărul total anual de cazuri în 1966-1997 a fost estimat la 165 de milioane, 69% din cazuri apărând la copiii < 5 ani. În această recenzie, numărul anual de decese calculat a fost între 500.000 și 1,1 milioane. Datele mai recente (2000-2004) provenite din șase țări asiatice au arătat că, în pofida persistenței unei incidențe stabile a shigelozei, ratele de mortalitate asociate acestei boli au scăzut semnificativ, posibil datorită ameliorării statusului nutrițional.

Pe de altă parte, utilizarea pe scară largă și necontrolată a antibioticelor a crescut frecvența apariției de tulpini *Shigella*

multidrog rezistente, deși a contribuit probabil la scăderea ratelor de mortalitate. O complicație frecvent trecută cu vederea a shigelozei este impactul nefast asupra statusului nutrițional al copiilor infectați, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Împreună cu anorexia, enteropatia exsudativă, apărută din cauza abraziunilor mucoasei, contribuie la deteriorarea rapidă a statusului nutrițional al pacienților. Astfel, shigeloza reprezintă un factor contributiv major la retardul creșterii copiilor în țările în curs de dezvoltare.

Shigeloza endemică are maximul de incidență în rândul populației pediatrice, fiind rară la tineri și la adulții de vârstă mijlocie, probabil datorită imunității dobândite dezvoltate în timp. În schimb, incidența este crescută și în rândul vârstnicilor.

Prevalența în țările industrializate

În populațiile pediatrice, epidemiile locale apar atunci când în unitățile de îngrijire (de exemplu, creșe) sau de educare a copiilor (de exemplu, instituțiile dedicate copiilor cu retard mintal) nu sunt implementate politici adecvate de igienă. La adulți, la fel ca și în cazul copiilor, pot apărea cazuri sporadice în rândul călătorilor care se întorc din regiuni endemice; uneori, pot apărea epidemii de dimensiuni variabile secundar infecțiilor pe cale acvatică sau alimentară.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

Infecția cu *Shigella* apare mai ales prin transmitere directă fecal-orală, aceste bacterii nefiind adaptate supraviețuirii în mediu. Rezistența la condiții de pH redus permit shigelelor să supraviețuiască trecerii barierei gastrice, ceea ce ar putea explica și de ce un inocul de mici dimensiuni (chiar și 100 UFC) este suficient pentru a produce infecția.

Diareea apoasă care precede, de obicei, sindromul dizenteric este produsă de secreția activă și de resorbția anormală a apei la nivelul jejunului – un efect descris în cadrul infecției experimentale a maimuțelor rhesus. Această epurare inițială este determinată probabil de acțiunea combinată a enterotoxinei (ShET-1) și a inflamației mucoase. Sindromul dizenteric, manifestat prin scaune sanguinolente și mucopurulente, reflectă invazia mucoasei.

Patogeneza *Shigella* este determinată în principal de o plasmidă de virulență de mari dimensiuni, de 214 kb, formată din aproximativ 100 de gene, dintre care 25 codifică un sistem de secreție de tipul III, care se inserează în membrana celulei gazdă pentru a permite tranzitul efectorilor între citoplasma bacteriei și cea a gazdei (fig. 59-1). În acest mod, bacteriile sunt capabile să își inducă propria internalizare după ce au traversat bariera epitelială prin intermediul celulelor M (celulele epiteliale specializate în translocare din epiteliul asociat foliculilor, care acoperă nodulii limfoizi din mucoasă). Aceste bacterii induc apoptoza macrofagelor rezidente subepiteliale. Odată pătrunse în citoplasma celulelor epiteliale intestinale, efectorii *Shigella* declanșează modificările citoscheletale necesare internalizării directe a bacteriei în celula epitelială. Vacuolele care conțin *Shigella* sunt rapid lizate, eliberând bacteriile în citosol.

În continuare, shigelele intracelulare utilizează componentele citoscheletului pentru a se propulsa în interiorul celulei infectate; atunci când bacteriile aflate în deplasare vin în contact cu membrana celulei gazdă, se formează protruziuni la nivelul acesteia, care sunt apoi încorporate de celulele învecinate. Această serie de evenimente permite diseminarea bacteriilor de la celulă la celulă.

Citokinele eliberate de numărul din ce în ce mai mare de celule intestinale epiteliale infectate atrage un număr mare de celule ale sistemului imun [mai ales polimorfonucleare (PMN)], destabilizând astfel bariera epitelială, exacerbând inflamația și conducând la colita acută caracteristică shigelozei. Există dovezi care sugerează că unii efectori ai sistemelor de secreție de tipul III pot controla amploarea inflamației, facilitând astfel supraviețuirea bacteriană.

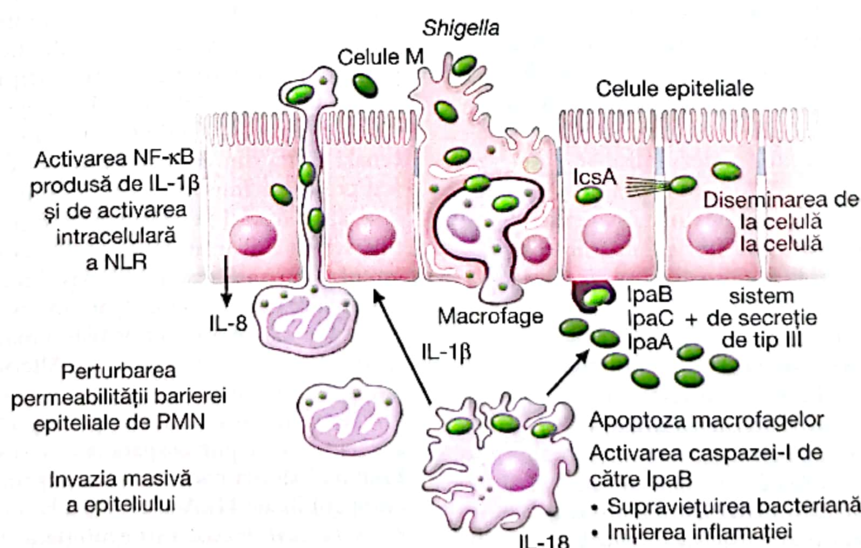


FIGURA 59-1
Strategia invazivă a *Shigella flexneri*. IL, interleukină; NF-κB, factorul nuclear κB; NLR, receptor NOD-like; PMN, leucocite polimorfonucleare.

Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* de tipul 1 agravează severitatea bolii. Această toxină aparţine grupului de toxine proteice A1-B5, a căror subunitate B se leagă la receptorul globotriaosilceramidă de pe suprafaţa celulelor ţintă şi a căror subunitate A este internalizată prin endocitoză mediată receptorial şi inhibă sinteza proteică prin expresia ARN N-glicozidazei la nivelul ARN-ului ribozomal 28S. Acest proces duce la inhibiţia legării amino-acil-ARNt la subunitatea ribozomală 60S şi, deci, la oprirea completă a biosintezei proteice celulare. Toxinele Shiga sunt translocate din intestin în circulaţie. Legarea toxinelor la celulele ţintă din rinichi poate declanşa modificări fiziopatologice care să producă sindromul hemolitic-uremic (SHU).

MANIFESTĂRI CLINICE

Modalitatea de prezentare şi severitatea shigelozei depinde într-o anumită măsură de serotipul infectant, dar într-o măsură şi mai mare de vârsta şi de statusul imunologic şi nutriţional al gazdei. Sărăcia şi igiena precară se corelează strâns cu numărul şi severitatea episoadelor diareice, mai ales în cazul copiilor cu vârsta sub cinci ani, care au fost înţărcaţi.

De obicei, shigeloza evoluează în patru faze: incubaţia, diareea apoasă, dizenteria şi faza postinfecţioasă. Perioada de incubaţie durează de obicei 1-4 zile, dar poate să dureze şi până la opt zile. Manifestările iniţiale tipice sunt: febra tranzitorie, diareea apoasă autolimitată, starea generală de rău şi anorexia. Semnele şi simptomele digestive pot varia, de la disconfort abdominal discret la crampe severe, diaree, febră, vărsături şi tenesme. Manifestările sunt de obicei mai severe la copii, care prezintă temperatură de 40-41^{0}C (104,0-105,8^{0}F), anorexie mai severă şi diaree apoasă. Faza iniţială poate să fie singura manifestare clinică a shigelozei, mai ales în ţările dezvoltate. Pe de altă parte, dizenteria apare la câteva ore până la câteva zile şi se caracterizează prin eliminarea neîntreruptă a unor volume mici de scaune mucopurulente cu sânge, acompaniată de crampe abdominale şi tenesme. În această fază, *Shigella* produce colită acută, localizată mai ales la nivelul colonului distal şi al rectului. Spre deosebire de majoritatea sindroamelor diareice, sindroamele dizenterice se prezintă rareori cu deshidratare. Endoscopia identifică o mucoasă edematoasă şi hemoragică, cu ulceraţii şi posibile exsudate supraiacente, asemănătoare pseudomembranelor. Extensia leziunilor se corelează cu numărul şi frecvenţa scaunelor şi cu gradul depleţiei proteice prin mecanism exsudativ. Majoritatea episoadelor sunt autolimitate şi se rezolvă fără tratament într-o săptămână. Cu tratament adecvat, recuperarea apare în câteva zile sau maximum o săptămână, fără sechele.

Complicaţiile acute, ameninţătoare de viaţă, se observă mai ales la copiii cu vârsta sub cinci ani (mai ales la cei malnutriţi) şi la vârstnici. Factorii de risc pentru deces la pacienţii cu formă severă de boală sunt: diareea fără sânge, deshidratarea moderată sau severă, bacteriemia, absenţa febrei, sensibilitatea abdominală şi prolapsul rectal. Complicaţiile majore sunt predominant intestinale (de exemplu, megacolon toxic, perforaţii intestinale, prolaps rectal) sau metabolice (de exemplu, hipoglicemie, hiponatremie, deshidratare). Bacteriemia apare rareori, fiind raportată cel mai frecvent la pacienţii sever malnutriţi sau infectaţi cu HIV. Mai ales la copiii < 5 ani poate apărea modificarea statusului neurologic, cu convulsii, delir sau comă, fiind asociată cu un prognostic nefavorabil; febra şi dezechilibrele metabolice severe sunt mai frecvent cauza principală a modificărilor neurologice, astfel de simptome fiind cauzate mai rar de meningită sau de sindromul Ekiri (encefalopatie toxică asociată cu postură anormală, edem cerebral şi degenerarea grăsoasă a viscerelor), care a fost descris în principal la copiii japonezi. Uneori sunt raportate pneumonia, vaginita sau keratoconjunctivita cu *Shigella*. În absenţa malnutriţiei severe, semnele clinice severe şi rare precum meningita pot fi puse în legătură cu defecte genetice ale imunităţii nespecifice [de exemplu, deficienţa receptorului interleukinei 1 asociat kinazei 4 (interleukin 1 receptor-associated kinase 4; IRAK-4)], care pot necesita investigaţii genetice.

Două complicaţii importante sunt megacolonul toxic şi SHU. Megacolonul toxic apare din cauza inflamaţiei severe a mucoasei, extinsă până la nivelul musculaturii netede, care provoacă paralizie şi dilataţie. Pacientul se prezintă cu distensie abdominală şi sensibilitate la palpare, cu sau fără semne de peritonită localizată sau generalizată. Radiografia abdominală prezintă dilatarea marcată a colonului transvers (cu cea mai mare distensie la nivelul segmentelor ascendent şi descendent), semnul „degetului de mănuşă", cauzat de edemul inflamator al mucoasei şi pierderea haustraţiilor normale împreună cu apariţia de pseudopolipi, care se extind frecvent în lumen. Pneumatoza colică apare ocazional. Se recomandă investigarea factorilor predispozanţi (de exemplu, hipokaliemia, utilizarea opioidelor, a anticolinergicelor, a loperamidului, a antidepresivelor sau consumul seminţelor de psyllium).



Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* de tipul 1 a fost asociată SHU în ţările în curs de dezvoltare, însă uneori şi în cele industrializate, acolo unde *E. coli* enterohemoragic (EHEC) este agentul etiologic principal al acestui sindrom. SHU reprezintă o complicaţie precoce care apare cel mai frecvent după câteva zile de diaree. Examenul clinic arată paloare, astenie, iritabilitate şi uneori sângerări nazale şi gingivale, oligurie şi edeme. SHU este o anemie hemolitică fără componentă autoimună (cu test Coombs negativ), care se defineşte prin triada anemie hemolitică microangiopatică (tipic, hemoglobina este <80 g/L sau <8 g/dL), trombocitopenie (uşoară spre moderată, de obicei < 60.000 de trombocite/μL) şi insuficienţă renală acută din cauza trombozei capilarelor glomerulare (cu creşterea importantă a cretininei serice). Anemia este severă, pe frotiul periferic se descriu schizocite, concentraţiile serice ale lactat dehidrogenazei şi hemoglobinei libere circulante sunt crescute şi există reticulocitoză periferică. Insuficienţa renală acută apare în 55-70% din cazuri; totuşi, funcţia renală revine la normal în majoritatea acestor cazuri (până la 70% în unele studii). Alteori, pot să apară reacţii leucemoide asociate, cu până la 50.000 de leucocite/μL.

Complicaţiile imunologice postinfecţioase, precum artrita reactivă, pot să apară la câteva săptămâni după shigeloză, mai ales la pacienţii care exprimă antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. Până la 3% din pacienţii infectaţi cu *S. flexneri* dezvoltă în evoluţie acest sindrom, cu artrită, inflamaţie oculară şi uretrită – o boală care poate să dureze luni sau ani şi poate progresa spre artrită cronică dificil de tratat. Artropatia postinfecţioasă apare doar după infecţia cu *S. flexneri* şi nu după infecţia cu alte serotipuri de *Shigella*.

Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* de tipul 1 agravează severitatea bolii. Această toxină aparține grupului de toxine proteice A1-B5, a căror subunitate B se leagă la receptorul globotriaosilceramidă de pe suprafața celulelor țintă și a căror subunitate A este internalizată prin endocitoză mediată receptorial și inhibă sinteza proteică prin expresia ARN N-glicozidazei la nivelul ARN-ului ribozomal 28S. Acest proces duce la inhibiția legării amino-acil-ARNt la subunitatea ribozomală 60S și, deci, la oprirea completă a biosintezei proteice celulare. Toxinele Shiga sunt translocate din intestin în circulație. Legarea toxinelor la celulele țintă din rinichi poate declanșa modificări fiziopatologice care să producă sindromul hemolitic-uremic (SHU).

MANIFESTĂRI CLINICE

Modalitatea de prezentare și severitatea shigelozei depinde într-o anumită măsură de serotipul infectant, dar într-o măsură și mai mare de vârsta și de statusul imunologic și nutrițional al gazdei. Sărăcia și igiena precară se corelează strâns cu numărul și severitatea episoadelor diareice, mai ales în cazul copiilor cu vârsta sub cinci ani, care au fost înțărcați.

De obicei, shigeloza evoluează în patru faze: incubația, diareea apoasă, dizenteria și faza postinfecțioasă. Perioada de incubație durează de obicei 1-4 zile, dar poate să dureze și până la opt zile. Manifestările inițiale tipice sunt: febra tranzitorie, diareea apoasă autolimitată, starea generală de rău și anorexia. Semnele și simptomele digestive pot varia, de la disconfort abdominal discret la crampe severe, diaree, febră, vărsături și tenesme. Manifestările sunt de obicei mai severe la copii, care prezintă temperatură de 40-41^{0}C (104,0-105,8^{0}F), anorexie mai severă și diaree apoasă. Faza inițială poate să fie singura manifestare clinică a shigelozei, mai ales în țările dezvoltate. Pe de altă parte, dizenteria apare la câteva ore până la câteva zile și se caracterizează prin eliminarea neîntreruptă a unor volume mici de scaune mucopurulente cu sânge, acompaniată de crampe abdominale și tenesme. În această fază, *Shigella* produce colită acută, localizată mai ales la nivelul colonului distal și al rectului. Spre deosebire de majoritatea sindroamelor diareice, sindroamele dizenterice se prezintă rareori cu deshidratare. Endoscopia identifică o mucoasă edematoasă și hemoragică, cu ulcerații și posibile exsudate supraiacente, asemănătoare pseudomembranelor. Extensia leziunilor se corelează cu numărul și frecvența scaunelor și cu gradul depleției proteice prin mecanism exsudativ. Majoritatea episoadelor sunt autolimitate și se rezolvă fără tratament într-o săptămână. Cu tratament adecvat, recuperarea apare în câteva zile sau maximum o săptămână, fără sechele.

Complicațiile acute, amenințătoare de viață, se observă mai ales la copiii cu vârsta sub cinci ani (mai ales la cei malnutriți) și la vârstnici. Factorii de risc pentru deces la pacienții cu formă severă de boală sunt: diareea fără sânge, deshidratarea moderată sau severă, bacteriemia, absența febrei, sensibilitatea abdominală și prolapsul rectal. Complicațiile majore sunt predominant intestinale (de exemplu, megacolon toxic, perforații intestinale, prolaps rectal) sau metabolice (de exemplu, hipoglicemie, hiponatremie, deshidratare). Bacteriemia apare rareori, fiind raportată cel mai frecvent la pacienții sever malnutriți sau infectați cu HIV. Mai ales la copiii < 5 ani poate apărea modificarea statusului neurologic, cu convulsii, delir sau comă, fiind asociată cu un prognostic nefavorabil; febra și dezechilibrele metabolice severe sunt mai frecvent cauza principală a modificărilor neurologice, astfel de simptome fiind cauzate mai rar de meningită sau de sindromul Ekiri (encefalopatie toxică asociată cu postură anormală, edem cerebral și degenerarea grăsoasă a viscerelor), care a fost descris în principal la copiii japonezi. Uneori sunt raportate pneumonia, vaginita sau keratoconjunctivita cu *Shigella*. În absența malnutriției severe, semnele clinice severe și rare precum meningita pot fi puse în legătură cu defecte genetice ale imunității nespecifice [de exemplu, deficiența receptorului interleukinei 1 asociat kinazei 4 (interleukin 1 receptor-associated kinase 4; IRAK-4)], care pot necesita investigații genetice.

Două complicații importante sunt megacolonul toxic și SHU. Megacolonul toxic apare din cauza inflamației severe a mucoasei, extinsă până la nivelul musculaturii netede, care provoacă paralizie și dilatație. Pacientul se prezintă cu distensie abdominală și sensibilitate la palpare, cu sau fără semne de peritonită localizată sau generalizată. Radiografia abdominală prezintă dilatarea marcată a colonului transvers (cu cea mai mare distensie la nivelul segmentelor ascendent și descendent), semnul „degetului de mănușă", cauzat de edemul inflamator al mucoasei și pierderea haustrațiilor normale împreună cu apariția de pseudopolipi, care se extind frecvent în lumen. Pneumatoza colică apare ocazional. Se recomandă investigarea factorilor predispozanți (de exemplu, hipokaliemia, utilizarea opioidelor, a anticolinergicelor, a loperamidului, a antidepresivelor sau consumul semințelor de psyllium).



Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* de tipul 1 a fost asociată SHU în țările în curs de dezvoltare, însă uneori și în cele industrializate, acolo unde *E. coli* enterohemoragic (EHEC) este agentul etiologic principal al acestui sindrom. SHU reprezintă o complicație precoce care apare cel mai frecvent după câteva zile de diaree. Examenul clinic arată paloare, astenie, iritabilitate și uneori sângerări nazale și gingivale, oligurie și edeme. SHU este o anemie hemolitică fără componentă autoimună (cu test Coombs negativ), care se definește prin triada anemie hemolitică microangiopatică (tipic, hemoglobina este <80 g/L sau <8 g/dL), trombocitopenie (ușoară spre moderată, de obicei < 60.000 de trombocite/µL) și insuficiență renală acută din cauza trombozei capilarelor glomerulare (cu creșterea importantă a cretininei serice). Anemia este severă, pe frotiul periferic se descriu schizocite, concentrațiile serice ale lactat dehidrogenazei și hemoglobinei libere circulante sunt crescute și există reticulocitoză periferică. Insuficiența renală acută apare în 55-70% din cazuri; totuși, funcția renală revine la normal în majoritatea acestor cazuri (până la 70% în unele studii). Alteori, pot să apară reacții leucemoide asociate, cu până la 50.000 de leucocite/µL.

Complicațiile imunologice postinfecțioase, precum artrita reactivă, pot să apară la câteva săptămâni după shigeloză, mai ales la pacienții care exprimă antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. Până la 3% din pacienții infectați cu *S. flexneri* dezvoltă în evoluție acest sindrom, cu artrită, inflamație oculară și uretrită – o boală care poate să dureze luni sau ani și poate progresa spre artrită cronică dificil de tratat. Artropatia postinfecțioasă apare doar după infecția cu *S. flexneri* și nu după infecția cu alte serotipuri de *Shigella*.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR



Diagnosticul diferențial la pacienții cu sindrom dizenteric depinde de contextul clinic și de mediu. În țările în curs de dezvoltare, ar trebui luată în discuție și diareea infecțioasă produsă de alte bacterii invazive patogene (*Salmonella, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica*) sau de paraziți (*Entamoeba histolytica*). Doar examenele bacteriologice și parazitologice ale scaunului pot să diferențieze aceste etiologii. De asemenea, în țările dezvoltate, ar trebui excluse etiologii precum boala Crohn sau rectocolita ulcerohemoragică. În pofida simptomelor similare, anamneza poate de obicei să facă diferența dintre shigeloză, care urmează de obicei călătoriilor în țările endemice, și celelalte afectări.

Examenul microscopic al frotiului din materii fecale demonstrează prezența trofozoiților eritrofagociți, cu foarte puține PMN în infecția cu *E. histolytica*, în timp ce în infecția enteroinvazivă bacteriană (mai ales shigeloza) apar numeroase PMN pe fiecare câmp macroscopic. Totuși, întrucât shigeloza se manifestă frecvent doar prin diaree apoasă, sunt necesare încercări sistematice de a izola *Shigella*.

Standardul de aur pentru diagnosticul infecției cu *Shigella* rămâne izolarea și identificarea patogenului din materiile fecale. Fragilitatea *Shigella* reprezintă o problemă diagnostică majoră, mai ales în țările endemice unde nu sunt disponibile imediat laboratoare medicale; aceste bacterii dispar frecvent în cursul transportului, mai ales dacă există modificări ale temperaturii și ale pH-ului. În absența unui mediu de îmbogățire adecvat, pot fi utilizate mediile cu glicerol-salin tamponat sau Cary-Blair ca medii de depozitare, însă este necesară inocularea promptă pe medii de izolare. Probabilitatea de izolare este mai mare dacă se recoltează probă direct din porțiunea de materii fecale care conține sânge și/sau material mucopurulent. Tampoanele rectale pot fi folosite, deoarece asigură cea mai înaltă rată a recoltării cu succes în timpul fazei acute a bolii. Hemoculturile sunt pozitive în < 5% din cazuri, însă ar trebui efectuate atunci când pacienții se prezintă cu tablou clinic de sepsis sever.

Împreună cu procesarea rapidă, utilizarea unor multiple medii crește probabilitatea izolării eficiente: un mediu neselectiv precum agarul bromocresol-purple lactoză, un mediu cu selectivitate redusă precum MacConkey sau albastru de metilen-eozină și un mediu cu selectivitate înaltă precum Hektoen, *Salmonella-Shigella* sau agarul xiloză-lizină-deoxicolat. După incubarea pe aceste medii 12-18 ore la 37°C (98,6°F), shigelele se dezvoltă sub forma coloniilor care nu fermentează lactoza, care măsoară 0,5-1 mm în diametru și prezintă o suprafață convexă, translucidă și netedă. Coloniile suspecte de pe mediile neselective sau cu selectivitate reduse pot fi subcultivate pe medii cu selectivitate înaltă înainte de a fi identificate specific, sau pot fi identificate direct prin sisteme comerciale standard pe baza a patru caracteristici: reacție pozitivă cu glucoza (de obicei, fără producerea de gaz), negativă cu lactoză, negativă cu H_2S și lipsa motilității. Cele patru serogrupuri *Shigella* (A-D) pot fi apoi diferențiate pe baza unor caracteristici adiționale. Această abordare este consumatoare de timp și este mai dificilă; totuși, după diagnosticul prezumptiv, utilizarea metodelor serologice (de exemplu, aglutinarea pe lamă, cu antiseruri specifice de grup și de tip) ar trebui luată în considerare. Antiserurile specifice de grup sunt disponibile pe scară largă, în timp ce antiserurile specifice de tip sunt rare și mult mai scumpe, având în vedere numărul mare de serotipuri și subserotipuri, acestea fiind disponibile doar în laboratoarele mai mari, de referință.

TRATAMENT Shigeloza

SENSIBILITATEA LA ANTIBIOTICE A *SHIGELLA* Fiind o boală enteroinvazivă, shigeloza necesită tratament antibiotic. Încă de la mijlocul anilor 1960, creșterea rezistenței la diverse antibiotice a fost un factor principal care a dictat strategia terapeutică. Ratele de rezistență depind de regiunea geografică. Răspândirea clonală a anumitor tulpini și transferul orizontal al determinanților de rezistență, mai ales prin intermediul plasmidelor sau al transpozomilor, contribuie la rezistența multidrog. Statusul global actual – rate înalte de rezistență la antibioticele clasice de primă linie precum amoxicilina – a condus la creșterea utilizării fluorochinolonelor precum acidul nalidixic. Totuși, a apărut rezistență și la aceste chinolone de generație veche și aceasta s-a răspândit rapid din cauza mutațiilor cromozomiale care au afectat ADN giraza și topoizomeraza IV; în consecință, în multe zone se administrează fluorochinolone de generație nouă ca terapie de primă linie. De exemplu, o recenzie a istoricului rezistenței *Shigella* în India a arătat că, după introducerea acestora la finalul anilor 1980, fluorochinolonele de generația a doua precum norfloxacina, ciprofloxacina și ofloxacina erau înalt eficiente în tratamentul shigelozei, inclusiv al cazurilor produse de tulpinile multidrog rezistente ale *S. dysenteriae* de tipul 1. Pe de altă parte, cercetările asupra altor epidemii în India și Bangladesh au depistat rezistență la norfloxacină, ciprofloxacină și ofloxacină la 5% din tulpinile izolate. Incidența rezistenței multidrog a crescut în conexiune cu utilizarea extinsă și necontrolată a antibioticelor și impune utilizarea rațională a antibioticelor eficiente.

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL SHIGELOZEI (tabelul 59-1) Din cauza transmisibilității înalte a *Shigella*, recomandările actuale de sănătate publică din SUA impun tratarea fiecărui caz de boală cu antibiotice. Ciprofloxacina este recomandată ca antibiotic de linie întâi. Câteva alte antibiotice au fost testate și dovedite eficiente, precum ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinamul și unele chinolone de generația a cincea. În timp ce infecțiile produse de *Shigella* non-*dysenteriae* la indivizii imunocompetenți sunt tratate de obicei trei zile, se recomandă ca infecțiile cu *S. dysenteriae* de tipul 1 să fie tratate cinci zile, iar cele cu *Shigella* la imunocompromiși să fie tratate 7-10 zile.

Tratamentul shigelozei trebuie adaptat contextului clinic, recunoscându-se faptul că pacienții cei mai fragili sunt copiii cu vârsta sub 5 ani, care reprezintă două treimi din cazuri la nivel mondial. Există puține date în ceea

ANTIBIOTERAPIA RECOMANDATĂ PENTRU SHIGELOZĂ

ANTIBIOTIC	SCHEMA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI: COPII	ADULȚI	LIMITE
Linia întâi			
Ciprofloxacină	15 mg/kg x 2/zi, 3 zile, PO	500 mg	
Linia a doua			
Pivmecilinam	20 mg/kg x 4/zi, 5 zile, 5 zile, PO	100 mg	Cost Nu există formulă pediatrică Administrare frecventă Rezistență în creștere
Ceftriaxonă	50–100 mg/kg O dată pe zi, 2-5 zile, IM	—	Eficacitatea nu a fost validată Trebuie injectată
Azitromicină	6–20 mg/kg O dată pe zi, 1-5 zile, PO	1–1,5 g	Cost Eficacitatea nu a fost validată CMI apropiată concentrațiilor serice Rezistență în creștere rapidă și răspândirea la alte bacterii

Sursa: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (*www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf*).

ce privește utilizarea chinolonelor la copii, însă dizenteria indusă de *Shigella* reprezintă o indicație bine cunoscută pentru administrarea acestora. Timpul de înjumătățire al ciprofloxacinei este mai mare la sugari decât la persoanele de vârstă mai mare. Doza de ciprofloxacină recomandată copiilor este de 30 mg/kg/zi, împărțită în două doze. Adulții care locuiesc în zone cu standarde înalte de igienă dezvoltă mai frecvent o afectare mai ușoară și de durată mai scurtă, în timp ce sugarii din zonele endemice pot să dezvolte dizenterie severă, uneori chiar fatală. În prima situație, se recomandă administrarea tratamentului minim, iar dovezile bacteriologice ale infecției vor sosi de obicei după dispariția simptomelor; în cea din urmă situație sunt frecvent necesare tratamentul antibiotic și măsuri mai agresive, uneori chiar și resuscitarea.

REHIDRATAREA ȘI NUTRIȚIA Infecția cu *Shigella* produce uneori deshidratare semnificativă. Cazurile care necesită rehidratare agresivă (mai ales în țările industrializate) sunt rare. În țările în curs de dezvoltare, malnutriția rămâne principalul indicator al mortalității cauzate de diaree, subliniind importanța nutriției în managementul precoce. Se recomandă rehidratarea orală, dacă pacientul nu este în comă sau în șoc. Datorită eficienței îmbunătățite a soluțiilor orale de rehidratare cu osmolaritate redusă (mai ales la copiii cu diaree acută non-holerică), OMS și UNICEF recomandă o soluție standard de 245 mOsm/L [75 mmol/L sodiu, 65 mmol/L clor, 75 mmol/L glucoză (anhidră), 20 mmol/L potasiu, 10 mmol/L citrat]. În cazul shigelozei, este posibil să fie afectat co-transportul sodiului și al glucozei, însă terapia orală de rehidratare rămâne cea mai simplă și cea mai eficientă formă de rehidratare, mai ales în cazurile severe.

Alimentarea ar trebui reîncepută cât mai curând posibil după terminarea rehidratării inițiale. Realimentarea precoce este sigură, bine tolerată și cu beneficii clinice certe. Întrucât alăptatul reduce pierderile diareice și necesitatea rehidratării orale la sugari, acesta ar trebui să continue în absența contraindicațiilor (de exemplu, infecție maternă cu HIV).

TRATAMENTUL NESPECIFIC, BAZAT PE SIMPTOME Agenții antispastici intestinali au fost implicați în febra prelungită la voluntarii cu shigeloză. Se suspicionează că acești agenți cresc riscul de megacolon toxic și că favorizează apariția SHU la copiii infectați cu tulpini EHEC. Din motive de siguranță, se recomandă evitarea agenților antimotilitate în cazul diareii cu sânge.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR Nu există consens în ceea ce privește cel mai bun tratament al megacolonului toxic. Pacientul ar trebui evaluat frecvent de echipele medicale și chirurgicale. Anemia, deshidratarea și deficitele electroliților (mai ales hipokaliemia) pot agrava atonia colonică și trebuie tratate activ. Aspirația nazogastrică ajută la deflația colonului. Nutriția parenterală nu s-a dovedit eficientă. Febra persistentă peste 48-72 de ore crește probabilitatea perforației locale sau de abces. Majoritatea studiilor recomandă efectuarea colectomiei dacă distensia colonică persistă după 48-82 de ore. Totuși, unii medici recomandă continuarea tratamentului medical până la șapte zile dacă pacientul pare să prezinte îmbunătățire clinică, în ciuda megacolonului persistent fără perforație liberă. Perforația intestinală care apare fie izolată, fie ca o complicație a megacolonului toxic, necesită tratament chirurgical și terapie intensivă medicală.

Prolapsul rectal trebuie tratat cât mai rapid cu putință. Persoana care acordă îngrijirile medicale va purta mănuși chirurgicale sau o cârpă moale, umedă și caldă, iar pacientul se poziționează cu genunchii la piept; rectul prolabat se împinge ușor. Dacă edemul mucoasei rectale este important (făcând reintegrarea dificilă), acesta poate fi redus osmotic prin aplicarea unor pansamente impregnate cu soluție caldă saturată în sulfat de magneziu. Prolapsul rectal recidivează frecvent, însă în general se remite odată cu dizenteria.

TABELUL 59-1

ANTIBIOTERAPIA RECOMANDATĂ PENTRU SHIGELOZĂ

	SCHEMA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI		
ANTIBIOTIC	COPII	ADULȚI	LIMITE
Linia întâi			
Ciprofloxacină	15 mg/kg x 2/zi, 3 zile, PO	500 mg	
Linia a doua			
Pivmecilinam	20 mg/kg x 4/zi, 5 zile, 5 zile, PO	100 mg	Cost Nu există formulă pediatrică Administrare frecventă Rezistență în creștere
Ceftriaxonă	50–100 mg/kg O dată pe zi, 2-5 zile, IM	—	Eficacitatea nu a fost validată Trebuie injectată
Azitromicină	6–20 mg/kg O dată pe zi, 1-5 zile, PO	1–1,5 g	Cost Eficacitatea nu a fost validată CMI apropiată concentrațiilor serice Rezistență în creștere rapidă și răspândirea la alte bacterii

Sursa: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (*www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf*).

ce privește utilizarea chinolonelor la copii, însă dizenteria indusă de *Shigella* reprezintă o indicație bine cunoscută pentru administrarea acestora. Timpul de înjumătățire al ciprofloxacinei este mai mare la sugari decât la persoanele de vârstă mai mare. Doza de ciprofloxacină recomandată copiilor este de 30 mg/kg/zi, împărțită în două doze. Adulții care locuiesc în zone cu standarde înalte de igienă dezvoltă mai frecvent o afectare mai ușoară și de durată mai scurtă, în timp ce sugarii din zonele endemice pot să dezvolte dizenterie severă, uneori chiar fatală. În prima situație, se recomandă administrarea tratamentului minim, iar dovezile bacteriologice ale infecției vor sosi de obicei după dispariția simptomelor; în cea din urmă situație sunt frecvent necesare tratamentul antibiotic și măsuri mai agresive, uneori chiar și resuscitarea.

REHIDRATAREA ȘI NUTRIȚIA Infecția cu *Shigella* produce uneori deshidratare semnificativă. Cazurile care necesită rehidratare agresivă (mai ales în țările industrializate) sunt rare. În țările în curs de dezvoltare, malnutriția rămâne principalul indicator al mortalității cauzate de diaree, subliniind importanța nutriției în managementul precoce. Se recomandă rehidratarea orală, dacă pacientul nu este în comă sau în șoc. Datorită eficienței îmbunătățite a soluțiilor orale de rehidratare cu osmolaritate redusă (mai ales la copiii cu diaree acută non-holerică), OMS și UNICEF recomandă o soluție standard de 245 mOsm/L [75 mmol/L sodiu, 65 mmol/L clor, 75 mmol/L glucoză (anhidră), 20 mmol/L potasiu, 10 mmol/L citrat]. În cazul shigelozei, este posibil să fie afectat co-transportul sodiului și al glucozei, însă terapia orală de rehidratare rămâne cea mai simplă și cea mai eficientă formă de rehidratare, mai ales în cazurile severe.

Alimentarea ar trebui reîncepută cât mai curând posibil după terminarea rehidratării inițiale. Realimentarea precoce este sigură, bine tolerată și cu beneficii clinice certe. Întrucât alăptatul reduce pierderile diareice și necesitatea rehidratării orale la sugari, acesta ar trebui să continue în absența contraindicațiilor (de exemplu, infecție maternă cu HIV).

TRATAMENTUL NESPECIFIC, BAZAT PE SIMPTOME Agenții antispastici intestinali au fost implicați în febra prelungită la voluntarii cu shigeloză. Se suspicionează că acești agenți cresc riscul de megacolon toxic și că favorizează apariția SHU la copiii infectați cu tulpini EHEC. Din motive de siguranță, se recomandă evitarea agenților antimotilitate în cazul diareii cu sânge.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR Nu există consens în ceea ce privește cel mai bun tratament al megacolonului toxic. Pacientul ar trebui evaluat frecvent de echipele medicale și chirurgicale. Anemia, deshidratarea și deficitele electroliților (mai ales hipokaliemia) pot agrava atonia colonică și trebuie tratate activ. Aspirația nazogastrică ajută la deflația colonului. Nutriția parenterală nu s-a dovedit eficientă. Febra persistentă peste 48-72 de ore crește probabilitatea perforației locale sau de abces. Majoritatea studiilor recomandă efectuarea colectomiei dacă distensia colonică persistă după 48-82 de ore. Totuși, unii medici recomandă continuarea tratamentului medical până la șapte zile dacă pacientul pare să prezinte îmbunătățire clinică, în ciuda megacolonului persistent fără perforație liberă. Perforația intestinală care apare fie izolată, fie ca o complicație a megacolonului toxic, necesită tratament chirurgical și terapie intensivă medicală.

Prolapsul rectal trebuie tratat cât mai rapid cu putință. Persoana care acordă îngrijirile medicale va purta mănuși chirurgicale sau o cârpă moale, umedă și caldă, iar pacientul se poziționează cu genunchii la piept; rectul prolabat se împinge ușor. Dacă edemul mucoasei rectale este important (făcând reintegrarea dificilă), acesta poate fi redus osmotic prin aplicarea unor pansamente impregnate cu soluție caldă saturată în sulfat de magneziu. Prolapsul rectal recidivează frecvent, însă în general se remite odată cu dizenteria.

SHU trebuie tratat cu restricție hidrică, cu oprirea rehidratării orale și a alimentației bogate în potasiu. Hemodializa este frecvent necesară.

PROFILAXIE

Se recomandă spălatul mâinilor după defecație sau după manipularea fecalelor copiilor și înainte de manipularea alimentelor. Decontaminarea scaunului (de exemplu, cu hipoclorit de sodiu) împreună cu un protocol de igienizare pentru personalul medical și pentru pacienți s-au dovedit eficiente în limitarea răspândirii infecției în timpul epidemiilor de *Shigella*. Ideal, pacienții ar trebui să aibă coproculturi negative pentru ca infecția să fie considerată eradicată. Recurențele sunt rare dacă măsurile terapeutice și profilactice sunt implementate corect.

În prezent nu există un vaccin împotriva shigelozei, deși au existat diferite tentative de vaccinuri vii atenuate orale sau de subunități vaccinale parenterale, care acum sunt supuse testelor clinice. Acest vaccin este necesar urgent, având în vedere progresia rapidă a rezistenței antibiotice a *Shigella*.

CAPITOLUL 60
INFECȚIILE CAUZATE DE *CAMPYLOBACTER* ȘI BACTERII ÎNRUDITE

Martin J. Blaser

DEFINIȚIE

Bacteriile genului *Campylobacter* și ale genurilor înrudite *Arcobacter* și *Helicobacter* (cap. 56) produc o multitudine de boli inflamatoare. Deși cel mai frecvent tablou clinic este cel al diareii acute, aceste bacterii pot produce infecții ale oricărui sistem din corp, mai ales la gazdele imunocompromise, aceste infecții putând prezenta și sechele tardive nesupurative. Denumirea *Campylobacter* provine din termenul grecesc pentru „bacil curbat" și se referă la morfologia bacteriei, care se aseamănă cu un vibrion.

ETIOLOGIE

Campilobacteriile sunt bacili gram-negativi curbați, mobili și nesporulați. Cunoscuți anterior ca *Vibrio fetus*, acești bacili au fost reclasificați într-un gen nou în 1973, consecutiv descoperirii diferențelor dintre aceștia și alți vibrioni. De atunci, au fost identificate peste 15 specii, în prezent împărțite în trei genuri: *Campylobacter, Arcobacter* și *Helicobacter.* Nu toate aceste specii sunt patogeni umani. Patogenii umani se împart în două mari grupe: cei care produc boală diareică și cei care produc infecții extraintestinale. Principalul patogen diareic este *C. jejuni*, care este responsabil de 80-90% din toate cazurile recunoscute de boală produse de campilobacterii și genurile înrudite. Alte bacterii care produc boală diareică sunt: *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, A. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* și *H. fennelliae.* Cele două specii de *Helicobacter* care provoacă boală diareică, *H. cinaedi* și *H. fennelliae*, sunt mai degrabă bacterii intestinale decât gastrice. În ceea ce privește tabloul clinic al bolii produse, aceste specii se aseamănă mai mult cu *Campylobacter* decât cu *H. pylori* (cap. 56), motiv pentru care sunt discutate în cadrul acestui capitol.

Principala specie care provoacă boală extraintestinală este *C. fetus*. Totuși, oricare dintre agenții diareici enumerați anterior poate să provoace infecție sistemică sau localizată, mai ales la gazdele imunocompromise. Aceste bacterii sunt microaerofile (nici aerobe, nici strict anaerobe), fiind adaptate pentru supraviețuirea în stratul mucos gastrointestinal. Acest capitol se axează pe *C. jejuni* și *C. fetus* ca patogeni reprezentativi pentru grupele lor. Trăsăturile principale ale infecțiilor sunt descrise în funcție de specie (excluzând *C. jejuni*, descris în detaliu în textul următor) în **tabelul 60-1**.

EPIDEMIOLOGIE

Campilobacteriile se găsesc în tractul gastrointestinal al multor animale utilizate pentru hrană (precum găinile,

TABELUL 60-1

TRĂSĂTURI CLINICE ASOCIATE INFECȚIILOR CAUZATE DE *CAMPYLOBACTER* „ATIPICI" ȘI SPECII ÎNRUDITE CARE PRODUC AFECTARE UMANĂ

SPECIE	TRĂSĂTURI CLINICE FRECVENTE	TRĂSĂTURI CLINICE MAI RARE	INFORMAȚII ADIȚIONALE
Campylobacter coli	Febră, diaree, durere abdominală	Bacteriemie[a]	Imposibil de deosebit clinic de *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Bacteriemie,[a] sepsis, meningită, infecții vasculare	Diaree, febră care recidivează	Nu se izolează de obicei din mediu care conține cefalotină sau incubat la 42°C
Campylobacter upsaliensis	Diaree secretorie, febră mică, durere abdominală	Bacteriemie, abcese	Dificil de izolat din cauza sensibilității la cefalotină
Campylobacter lari	Durere abdominală, diaree	Colită, apendicită	Colonizează frecvent pescărușii; bacteriile sunt frecvent transmise omului prin apa contaminată
Campylobacter hyointestinalis	Diaree secretorie sau sanguinolentă, vărsături, durere abdominală	Bacteriemie	Produce enterită proliferativă la porcine
Helicobacter fennelliae	Diaree cronică ușoară, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie[a]	Fluorochinolonele sunt cel mai bun tratament
Helicobacter cinaedi	Diaree cronică ușoară, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie[a]	Fluorochinolonele sunt cel mai bun tratament; descrisă și la hamsterii sănătoși
Campylobacter jejuni subspecie *doylei*	Diaree	Gastrită cronică, bacteriemie[b]	Rol incert ca patogen uman
Arcobacter cryaerophilus	Diaree	Bacteriemie	Se cultivă în condiții de aerobioză
Arcobacter butzleri	Febră, diaree, durere abdominală, greață	Bacteriemie, apendicită	Se cultivă în condiții de aerobioză; enzootic la primatele nonumane
Campylobacter sputorum	Abcese pulmonare, perianale, inghinale și axilare; diaree	Bacteriemie	Trei biovarietăți relevante clinic: *sputorum*, *faecalis* și *paraureolyticus*

[a]La gazdele imunocompromise, mai ales la pacienții infectați cu HIV.
[b]La copii.
Sursă: Adaptat după BM Allos, MJ Blaser: *Clin Infect Dis* 20:1092, 1995.

vitele, oile și porcii) și al multor animale domestice (precum păsări, câini și pisici). De cele mai multe ori, aceste bacterii nu produc boală gazdelor animale. În majoritatea cazurilor, campilobacteriile sunt transmise omului prin consumul de alimente crude sau insuficient gătite, sau prin contactul direct cu animalele infectate. În SUA și în alte țări dezvoltate, ingestia cărnii de pui contaminată și insuficient preparată termic reprezintă cea mai frecventă cauză de contaminare (30-70% din cazuri). Alte modalități de transmitere includ ingestia laptelui crud (nepasteurizat) sau a apei netratate, contactul cu animale domestice infectate, călătorii în țările în curs de dezvoltare (campilobacteriile reprezintă unul dintre principalii agenți etiologici ai diareei călătorului, cap. 5 și 26), contactul sexual oral-anal și (ocazional) contactul cu un caz index care prezintă incontinență fecală (de exemplu, un nou-născut).

Infecțiile cu *Campylobacter* sunt frecvente. Mai multe studii au arătat că, în SUA, boala diareică produsă de campilobacterii este mai frecventă decât cea produsă de *Salmonella* și *Shigella* împreună. Infecțiile apar pe parcursul întregului an, însă incidența maximă se atinge vara și la începutul toamnei. Pot fi afectate persoanele de orice vârstă; totuși, ratele de atac pentru *C. jejuni* sunt maxime la copiii mici și la adulții tineri, în timp ce *C. fetus* afectează mai ales persoanele la vârste extreme. Infecția sistemică cu *C. fetus* (și alte campilobacterii și specii înrudite) este mai frecventă în rândul gazdelor imunocompromise. Persoanele aflate la risc crescut sunt cei cu SIDA, hipogamaglobulinemie, neoplazii, boală hepatică, diabet zaharat și ateroscleroză generalizată, precum și nou-născuții și femeile gravide. Totuși, persoanele aparent sănătoase, negravide, pot să prezinte ocazional bacteriemie cu *Campylobacter* în contextul bolii gastrointestinale.



În țările în curs de dezvoltare, infecțiile cu *C. jejuni* sunt hiperendemice, ratele maxime fiind înregistrate la copiii cu vârsta sub doi ani. Ratele de infecție scad cu vârsta, la fel ca și raportul boală-infecție. Aceste observații sugerează că expunerea frecventă la *C. jejuni* induce imunitate.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ



Infecțiile cu *C. jejuni* pot fi subclinice, mai ales la gazdele din țările în curs de dezvoltare care au prezentat multiple infecții anterioare, fiind parțial imune. Infecțiile simptomatice apar cel mai frecvent la 2-4 zile (marjă, 1-7 zile) după expunerea la bacterie în alimente sau în apă. Țesuturile afectate sunt jejunul, ileonul și colonul. Biopsiile demonstrează prezența unei reacții inflamatoare acute nespecifice, cu neutrofile, monocite și eozinofile în lamina propria, precum și afectarea epiteliului, pierderea mucusului, degenerare glandulară și abcese ale criptelor. Aceste modificări pot fi sugestive pentru boala Crohn sau pentru rectocolita ulcerohemoragică, însă aceste diagnostice ar trebui stabilite doar secundar excluderii colitei infecțioase, în mod special cea cauzată de speciile *Campylobacter* și de speciile înrudite.

Frecvența înaltă a infecțiilor cu *C. jejuni* și severitatea și recurența acestora în rândul pacienților hipogamaglobulinici sugerează că anticorpii sunt importanți în imunitatea protectivă. Patogeneza infecției este incertă. Atât motilitatea tulpinii, cât și capacitatea acesteia de a adera la țesuturile gazdei par să favorizeze boala, însă enterotoxinele și citotoxinele clasice (deși sunt descrise, inclusiv toxina citoletală dilatantă/CDT) par să nu joace un rol important în lezarea țesuturilor sau în producerea bolii. Bacteriile pot fi vizualizate la nivelul epiteliului, însă în număr mic. Documentarea unui răspuns tisular semnificativ și ocazional al bacteriemiei cu *C. jejuni* sugerează în continuare că invazia tisulară este semnificativă clinic, iar testele *in vitro* sunt în concordanță cu această trăsătură patogenetică.

Patogeneza infecției cu *C. fetus* este mai bine definită. Aproape toate tulpinile de *C. fetus* izolate clinic posedă o structură proteică asemănătoare unei capsule (un strat-S) care conferă bacteriilor rezistență la distrucția prin complement și opsonizare. În consecință, *C. fetus* poate produce bacteriemie și poate însămânța situri în afara tractului intestinal. Capacitatea bacteriilor de a-și modifica expresia proteinelor stratului S – fenomen ce se traduce în variabilitatea antigenică – joacă un rol în cronicitatea și rata înaltă ale recurențelor infecțiilor cu *C. fetus* la gazdele imunocompromise.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale infecțiilor cu *Campylobacter, Arcobacter* și speciilor intestinale de *Helicobacter* care provocă boală enterică par să fie foarte similare. *C. jejuni* poate fi considerat prototipul, parțial datorită faptului că este cel mai frecvent patogen din acest grup. Un prodrom alcătuit din febră, cefalee, mialgii și/sau stare generală de rău apare frecvent la 12-48 de ore înainte de debutul simptomelor diareice. Cele mai frecvente semne și simptome ale fazei intestinale sunt diareea, durerea abdominală și febra. Gradul de diaree variază de la câteva scaune neînchegate la scaune diareice sanguinolente voluminoase; majoritatea pacienților care se adresează serviciilor medicale au ≥ 10 scaune în ziua cea mai gravă a bolii. Durerea abdominală constă în principal în crampe și poate să fie simptomul principal; este de obicei generalizată, însă poate deveni localizată. Infecția cu *C. jejuni* poate produce pseudoapendicită. Febra poate fi unica manifestare a infecției cu *C. jejuni*, asemănător cu primele stadii ale febrei tifoide. Copiii mici febrili pot să prezinte convulsii. Enterita cu *Campylobacter* este de obicei autolimitată; totuși, simptomele persistă peste o săptămână la 10-20% din pacienții care se adresează serviciilor medicale, recidivele apărând la 5-10% din acești pacienți în absența tratamentului. Studiile epidemiilor cu punct de plecare comun au arătat că afectarea puțin severă sau infecțiile asimptomatice pot să apară frecvent.

C. fetus poate produce o boală diareică similară celei cauzate de *C. jejuni*, mai ales la gazdele normale. Această bacterie poate produce fie diaree intermitentă, fie durere abdominală nespecifică fără semne de localizare. Sechelele sunt rare, prognosticul fiind benign. *C. fetus* poate produce și boală sistemică prelungită cu recidive (cu febră, frisoane și mialgii) fără o sursă primară evidentă; această manifestare apare frecvent mai ales la gazdele imunocompromise. Însămânțarea secundară a unui organ (de exemplu, meninge, creier, os, tract urinar sau țesuturi moi) complică evoluția bolii, care poate fi fulminantă. Infecțiile cu *C. fetus* au tropism vascular, putând produce endocardită, anevrisme micotice sau tromboflebită septică. Infecția în timpul sarcinii conduce frecvent la moarte fetală. O varietate a speciei *Campylobacter* și *H. cinaedi* poate produce celulită recurentă, cu febră și bacteriemie la gazdele imunocompromise.

COMPLICAȚII

Cu excepția infecției cu *C. fetus*, bacteriemia este rară, apărând mai ales la gazdele imunocompromise și la vârste extreme. Au fost descrise trei tipuri de infecții extraintestinale: (1) bacteriemie tranzitorie la gazda cu enterită, dar fără comorbidități (evoluție benignă, tratamentul specific nu este necesar), (2) bacteriemie susținută sau infecție focală la gazda fără comorbidități (bacteriemie cu enterită ca punct de plecare; pacienții răspund bine la tratamentul antibiotic) și (3) bacteriemie susținută sau infecție focală la gazda imunocompromisă. Enterita poate să nu fie evidentă clinic. Tratamentul antibiotic, uneori prelungit, este necesar pentru supresia sau vindecarea infecției.

La pacienții cu SIDA sau hipogamaglobulinemie, infecțiile cu *Campylobacter, Arcobacter* sau *Helicobacter* intestinal pot fi severe, persistente și extraintestinale; apar frecvent recidive după oprirea tratamentului. Pacienții hipogamaglobulinici pot dezvolta și osteomielită și o erupție asemănătoare erizipelului sau celulită.

Printre complicațiile locale supurative ale infecției se numără colecistita, pancreatita și cistita. Complicațiile la distanță includ meningita, endocardita, artrita, peritonita, celulita sau avortul septic. Toate aceste complicații sunt rare, cu excepția gazdei imunocompromise. Hepatita, nefrita interstițială și sindromul hemolitic-uremic complică uneori infecția acută. La câteva săptămâni după infecție, pot să apară artrita reactivă sau alte acuze reumatologice, mai ales la persoanele cu fenotipul HLA-B27. O complicație rară a infecțiilor cu *Campylobacter* este reprezentată de sindromul Guillain-Barré sau varianta Miller Fisher (polineuropatie craniană) – 1 la 1.000-2.000 de cazuri sau, în cazul anumitor serotipuri *C. jejuni* (precum O19), 1 la 100-200 de cazuri. În ciuda frecvenței reduse a acestei complicații, în

prezent se estimează că infecțiile cu *Campylobacter* ar putea declanșa 20-40% din cazurile de sindrom Guillain-Barré, din cauza incidenței mari a acestor infecții. Și infecțiile asimptomatice cu *Campylobacter* pot declanșa acest sindrom. Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (boala lanțurilor alfa) este o formă de limfom cu origine la nivelul țesutului limfoid asociat mucoasei intestinului subțire, care se asociază cu infecția cu *C. jejuni*; tratamentul antibiotic produce ameliorare clinică semnificativă.

DIAGNOSTIC

La pacienții cu enterită cu *Campylobacter*, numărul de leucocite din periferie reflectă severitatea procesului inflamator. Materiile fecale colectate de la aproape toți pacienții infectați cu *Campylobacter* care s-au adresat serviciilor medicale în SUA au conținut leucocite și eritrocite. Frotiul cu materii fecale colorat Gram sau Wright trebuie examinat în toate cazurile suspecte. Când se suspicionează diagnosticul de enterită cu *Campylobacter* pe baza semnelor sugestive pentru diaree inflamatoare (febră, leucocite fecale), clinicienii pot solicita laboratoarelor de microbiologie clinică să încerce vizualizarea bacteriilor cu morfologie asemănătoare vibrionilor prin microscopie directă a materiilor fecale în colorație Gram sau să utilizeze microscopia în contrast de fază sau în câmp întunecat pentru a identifica motilitatea caracteristică a acestor bacterii („în săgeată"). Confirmarea diagnosticului infecțiilor cu *Campylobacter* se bazează pe izolarea bacteriei de la nivelul culturilor din materiile fecale, sânge sau de la nivelul altor situri. Se recomandă utilizarea mediilor specifice pentru *Campylobacter* pentru cultura materiilor fecale provenite de la toți pacienții cu diaree inflamatoare sau sanguinolentă. Întrucât toate speciile de *Campylobacter* sunt pretențioase, nu pot fi izolate dacă nu se utilizează medii sau metode selective. Nu toate mediile sunt la fel de utile pentru izolarea spectrului larg de campilobacterii; astfel, eșecul izolării campilobacteriilor din materiile fecale nu exclude prezența acestora. Detectarea bacteriilor în scaun înseamnă aproape întotdeauna infecție; există o perioadă scurtă de portaj fecal postconvalescență, fără ca aceste bacterii să fie comensuali umani. Spre deosebire de acestea, *C. sputorum* și bacteriile înrudite întâlnite la nivelul cavității orale sunt comensuali, care prezintă rareori semnificație patogenă. Din cauza nivelului scăzut al activității metabolice a speciei *Campylobacter* pe mediile standard de cultură pentru sânge, bacteriemia cu *Campylobacter* poate fi dificil de detectat dacă personalul de laborator nu acordă atenție rezultatelor discret pozitive ale testelor cantitative.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Simptomele enteritei cu *Campylobacter* nu sunt suficient de particulare pentru a o deosebi de alte etiologii, precum *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* și alte patologii. Combinația dintre febră și leucocite sau eritrocite fecale sugerează diareea inflamatoare, însă diagnosticul de certitudine se bazează pe cultură sau pe vizualizarea directă a microorganismelor caracteristice pe frotiurile din materii fecale colorate. Infecțiile extraintestinale cu *Campylobacter* sunt diagnosticate tot prin culturi. Infecția cauzată de *Campylobacter* ar trebui suspectată în contextul abortului septic, iar cea datorată *C. fetus* trebuie suspectată în mod special în contextul tromboflebitei septice. Este important de reamintit că (1) prezentarea enteritei cu *Campylobacter* poate să imite tabloul clinic al rectocolitei ulcerohemoragice și al bolii Crohn, (2) enterita cu *Campylobacter* este mult mai frecventă decât oricare dintre cele două boli antemenționate și (3) biopsiile pot să nu diferențieze între aceste două entități. Astfel, diagnosticul de boală inflamatoare intestinală nu ar trebui pus până când infecția cu *Campylobacter* nu a fost exclusă, mai ales la persoanele cu istoric de călătorie într-o țară străină, de contact semnificativ cu animale, de imunodeficiență sau de expunere care conduce la un risc înalt de transmitere.

TRATAMENT — Infecțiile cu *Campylobacter*

Tratamentul substitutiv cu fluide și electroliți este esențial în tratamentul bolii diareice (cap. 26). Chiar și în rândul pacienților care se adresează serviciilor medicale cu enterită cu *Campylobacter*, nu toți beneficiază în mod evident de pe urma tratamentului antibiotic specific. Indicațiile pentru terapie includ febra înaltă, diareea sanguinolentă, diareea severă, persistența mai mult de o săptămână și agravarea simptomelor. O cură terapeutică de 5-7 zile cu eritromicină (250 mg per os de patru ori pe zi – sau, în cazul copiilor – 30-50 mg/kg/zi în mai multe doze) reprezintă regimul terapeutic de elecție. Atât studiile clinice, cât și testele de sensibilitate *in vitro* sugerează că și alte macrolide, precum azitromicina (în regim de 1-3 zile), sunt agenți terapeutici utili. Un regim alternativ pentru adulți constă în ciprofloxacină (500 mg per os de două ori pe zi) sau altă fluorochinolonă, 5-7 zile, însă rezistența la aceste antibiotice și la tetracicline este în creștere. Pacienții infectați cu tulpini rezistente la antibiotice se află la risc crescut de evoluție nefavorabilă. Nu se recomandă utilizarea agenților antispastici, care pot prelungi durata simptomelor și se asociază cu megacolon toxic și deces.

În cazul infecțiilor sistemice, tratamentul cu gentamicină (1,7 mg/kg IV la 8 ore, după o doză de încărcare de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV la 6 ore) sau cloramfenicol (50 mg/kg IV zilnic, în trei sau patru doze) ar trebui administrat empiric, până la sosirea rezultatelor testelor de susceptibilitate la antibiotice. Ciprofloxacina și amoxicilina/clavulanat reprezintă alternative terapeutice în cazul tulpinilor sensibile. În absența imuncompromiterii și a infecțiilor endovasculare, se recomandă tratament pentru 14 zile. La pacienții imunocompromiși cu infecții sistemice cauzate de *C. fetus* și la pacienții cu infecții endovasculare, terapia prelungită (până la patru săptămâni) este de obicei necesară. În cazul infecțiilor recurente la gazdele imunocompromise, poate fi necesară terapie/profilaxie toată viața.

PROGNOSTIC

Aproape toți pacienții se recuperează complet după enterita cu *Campylobacter*, fie spontan, fie după tratamentul

antibiotic. Depleția volemică contribuie probabil la numărul mic de decese raportate. Așa cum s-a menționat anterior, pacienții dezvoltă ocazional artrită reactivă sau sindrom Guillain-Barré sau variantele acestuia. Infecția sistemică cu *C. fetus* este mult mai frecvent fatală decât cea cauzată de specii înrudite; această rată mai înaltă de mortalitate reflectă în parte populația afectată. Prognosticul depinde de rapiditatea cu care este instituită terapia adecvată. Gazdele neafectate de alte comorbidități supraviețuiesc în mod normal fără sechele infecțiilor cu *C. fetus*. În schimb, gazdele imunocompromise prezintă frecvent infecții recurente și/sau amenințătoare de viață cu aceste specii bacteriene.

CAPITOLUL 61
HOLERA ȘI ALTE INFECȚII PRODUSE DE GENUL *VIBRIO*

Matthew K. Waldor ■ Edward T. Ryan

Membrii genului *Vibrio* cauzează un număr important de sindroame infecțioase. Clasică este holera, o boală diareică devastatoare cauzată de *V. cholerae*, care a fost responsabilă de șapte pandemii globale și multă suferință în ultimele două secole. Epidemiile de holeră rămân și astăzi o problemă de sănătate publică importantă în țările în curs de dezvoltare. Alte vibrioze cauzate de alte specii *Vibrio* cuprind sindroame diareice, infecții ale țesuturilor moi sau sepsis primar. Toate speciile *Vibrio* sunt bacili gram-negativi, curbați, cu mobilitate crescută, facultativ anaerobi, cu unul sau mai mulți flageli. În natură, vibrionii se întâlnesc cel mai frecvent în fluvii și golfuri cu maree, în condiții de salinitate moderată. Proliferează în lunile de vară, când temperatura apei depășește 20^{0}C. Așa cum ar fi de așteptat, bolile pe care aceștia le cauzează cresc ca frecvență pe perioada lunilor calde.

HOLERA

DEFINIȚIE

Holera este o boală diareică acută, care poate cauza deshidratare severă, rapid progresivă, și moarte în decurs de câteva ore. Astfel, holera gravis (forma severă de holeră) este o boală de temut, în special în forma sa epidemică. Din fericire, repleția cu fluide, promptă și agresivă, și terapia suportivă pot preîntâmpina mortalitatea crescută atribuită holerei de-a lungul timpului. Cu toate că termenul de „holeră" a fost folosit ocazional pentru orice boală diareică secretorie însoțită de deshidratare severă, indiferent de etiologia infecțioasă, acum se referă la boala cauzată de *V. cholerae* serogrupul O1 sau O139 – adică serogrupurile cu potențial epidemic.

MICROBIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Specia *V. cholerae* se clasifică în peste 200 de serogrupuri în funcție de carbohidratul determinant al antigenului O de tip lipopolizaharidic (LPZ). Deși câteva serogrupuri non-O1 de *V. cholerae* (tulpini care nu aglutinează în antiser împotriva antigenului de grup O1) au cauzat ocazional epidemii sporadice de diaree, serogrupul O1 a fost, până la apariția serogrupului O139 în 1992, cauza exclusivă a holerei epidemice. Se disting două biotipuri ale *V. cholerae* O1, clasic și El Tor. Fiecare biotip este subdivizat în două serotipuri care poartă denumirea de *Inaba* și *Ogawa*.

Habitatul natural al *V. cholerae* este apa sărată de coastă și estuarele cu apă puțin sărată, unde microorganismul trăiește în relație strânsă cu planctonul. Oamenii se infectează accidental, dar, odată infectați, se pot comporta ca mijloace de răspândire. Ingestia de apă contaminată cu fecale umane este cel mai comun mod de contractare a *V. cholerae*. Consumul de alimente contaminate poate contribui, de asemenea, la răspândire. Nu există un rezervor animal cunoscut. Chiar dacă doza infecțioasă este relativ mare, aceasta este redusă semnificativ la persoanele cu hipoclorhidrie, cele care folosesc antiacide sau când aciditatea gastrică este tamponată de alimentație. Holera este o boală predominant pediatrică în zonele endemice, dar afectează în mod egal adulții și copiii când este nou introdusă într-o populație. În zonele endemice, povara bolii este frecvent cea mai mare în timpul „sezoanelor de holeră" asociate cu temperaturi ridicate, ploi abundente și inundații, dar holera poate apărea pe tot parcursul anului. Din motive necunoscute, susceptibilitatea la holeră este influențată în mod semnificativ de grupa de sânge ABO; persoanele cu grupa sanguină O au cel mai mare risc de a dezvolta forma severă dacă sunt

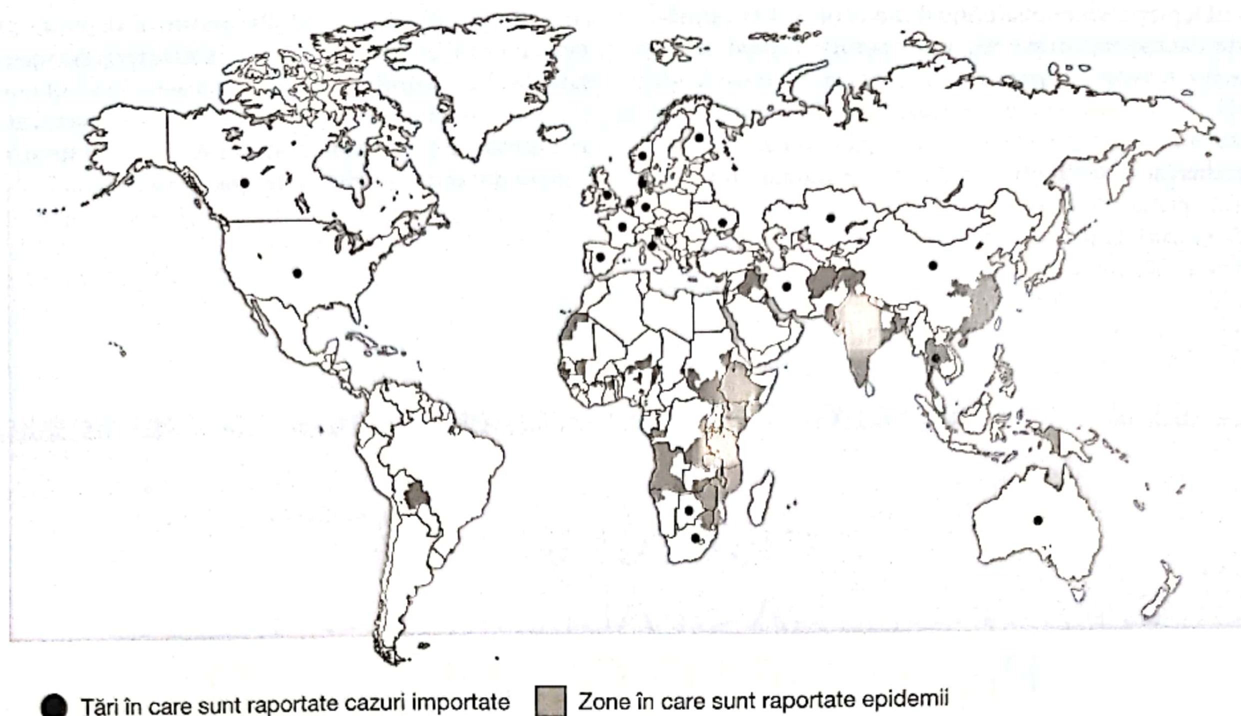


FIGURA 61-1
Distribuția globală a cazurilor de holeră în anul 2009. (Adaptat după WHO: Wkly Epidemiol Rec 84:309, 2009.)

infectate, în timp ce persoanele cu tipul AB au riscul cel mai scăzut.

Holera este originară din delta fluviului Gange, din subcontinentul indian. Începând cu anul 1817, au avut loc șapte pandemii globale. Pandemia curentă (a șaptea) – prima cauzată de biotipul El Tor – a început în Indonezia în anul 1961 și s-a răspândit în Asia pe măsură ce *V. cholerae* El Tor a înlocuit biotipul clasic endemic. La începutul anilor 1970, holera El Tor a izbucnit în Africa, cauzând epidemii majore înainte de a deveni o problemă endemică persistentă. În prezent, > 90% din cazurile de holeră raportate anual la Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sunt din Africa (fig. 61-1), dar adevăratul impact atât în Africa, cât și în Asia este necunoscut, întrucât diagnosticul este adesea sindromic și multe țări cu holeră endemică nu raportează cazurile de holeră la OMS. Este posibil ca în fiecare an să fie mai mult trei milioane de cazuri de holeră (dintre care doar aproximativ 200.000 sunt raportate la OMS), conducând anual la peste 100.000 de decese anual (dintre care <5.000 sunt raportate la OMS).

Istoria recentă a holerei a fost marcată de epidemii severe, în special în rândul persoanelor sărace sau strămutate. Asemenea epidemii sunt adeseori precipitate de războaie sau alte circumstanțe care conduc la compromiterea măsurilor de sănătate publică. Aceasta a fost situația în taberele înființate în anul 1994 în Goma, Zair (în prezent, Republica Democrată Congo) pentru refugiații din Rwanda, în 2008-2009 în Zimbabwe și în 2010 în Haiti. Începând cu anul 1973, infecții endemice sporadice, cauzate de tulpinile de *V. cholerae* O1 înrudite cu tulpina celei de-a șaptea pandemii, au fost recunoscute de-a lungul coastei golfurilor Louisiana și Texas din SUA. Aceste infecții sunt în mod tipic asociate consumului de crustacee contaminate, de proveniență locală. Ocazional, cazurile din locații de pe teritoriul SUA aflate la distanță de zona de coastă au fost legate de fructe de mare provenite din zona de coastă.

După un secol fără holeră în America Latină, pandemia de holeră actuală a ajuns în America de Sud în anul 1991. După o răspândire explozivă inițială care a afectat milioane



FIGURA 61-2
Distribuția *Vibrio cholerae* O1 în America, 1991-1994. (Prin amabilitatea dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; cu permisiune.)

de oameni (fig. 61-2), povara bolii a scăzut considerabil în America Latină, deși, așa cum s-a petrecut în Africa în urmă cu două decenii, tulpina epidemică El Tor s-a dovedit capabilă de a se stabili mai degrabă în apele dulci continentale decât în nișa clasică de ape sărate de coastă. În anul 2010, holera a reapărut în Haiti după un secol de absență.

În octombrie 1992, a izbucnit o epidemie la scară mare de holeră clinică, produsă de un nou serogrup, O139, în regiunea sud-estică a Indiei. Microorganismul pare a fi derivat din El Tor O1, dar are un LPZ distinct și o capsulă polizaharidică imunologic înrudită cu antigenul O (microorganismele O1 nu sunt încapsulate). După ce s-a răspândit inițial pe teritoriul a 11 țări asiatice (fig. 61-3), *V. cholerae* O139 a fost din nou înlocuit în mare măsură de O1, cu toate că O139 este încă responsabil pentru o minoritate de cazuri în unele țări asiatice. Manifestările clinice ale bolii cauzate de *V. cholerae* O139 nu pot fi deosebite de cele ale holerei O1. Cu toate acestea, imunitatea față de una nu asigură protecția față de cealaltă.

PATOGENEZĂ

În ultimă instanță, holera este o boală mediată de toxine. Diareea apoasă caracteristică holerei este determinată de acțiunea toxinei holerice, o enterotoxină proteică potentă, produsă de microorganism în intestinul subțire. Pilul co-reglat de toxină (PCT), numit așa pentru că sinteza lui este reglată în paralel cu cea a toxinei holerice, este esențial pentru supraviețuirea și înmulțirea (colonizarea) *V. cholerae* în intestinul subțire. Toxina holerică, PCT și alți câțiva factori de virulență sunt reglați în mod coordonat de ToxR. Această proteină modulează expresia genelor care codează factorii de virulență ca răspuns la semnalele din mediu printr-o cascadă de proteine reglatoare. Procese reglatoare adiționale,

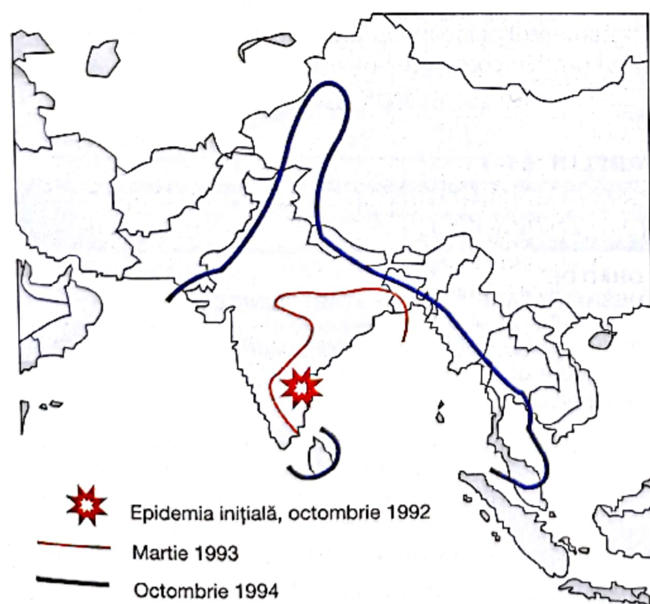
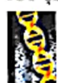


FIGURA 61-3
Distribuția *Vibrio cholerae* O139 în subcontinentul indian și în alte părți ale Asiei, 1992-1994. (Prin amabilitatea dr. Robert V. Tauxe, CDC, Atlanta; cu permisiune.)

printre care răspunsul bacteriei la densitatea de populație bacteriană (în cadrul fenomenului cunoscut drept *quorum sensing*), controlează virulența *V. cholerae*.

Odată stabilit în intestinul subțire al omului, microorganismul produce toxina holerică, alcătuită dintr-un fragment monomeric enzimatic (subunitatea A) și un fragment pentameric de legătură (subunitatea B). Pentamerul B se leagă de gangliozidul GM1, o glicolipidă de pe suprafața celulelor epiteliale, care îndeplinește rolul de receptor toxinic și face posibil transportul subunității A la ținta sa aflată în citosol. Subunitatea A activată (A1) transferă ireversibil ADP-riboza de la nicotinamid adenin dinucleotidă (NAD) la proteina țintă specifică, componenta reglatoare a adenilat ciclazei care leagă GTP-ul. Proteina G ADP-ribozilată up-reglează activitatea adenilat ciclazei; rezultatul este acumularea intracelulară a unor niveluri crescute de AMP ciclic. În celulele epiteliale intestinale, AMP-ul ciclic inhibă sistemul de transport absorbtiv al sodiului la nivelul celulelor vililor și activează sistemul de transport secretor al clorului, aceste evenimente conducând la acumularea de clorură de sodiu în lumenul intestinal. Întrucât apa se deplasează pasiv pentru a menține osmolalitatea, în lumen se acumulează fluid izotonic. Diareea apoasă apare când volumul acestui fluid depășește capacitatea intestinului restant de a-l resorbi. Dacă lichidele pierdute și electroliții nu sunt substituiți în mod adecvat, apare șocul (din cauza deshidratării puternice) și acidoza (din cauza pierderii bicarbonatului). Cu toate că perturbarea căii adenilat ciclazei este mecanismul primar prin care toxina holerică determină secreția excesivă de lichide, aceasta crește, de asemenea, secreția intestinală prin intermediul prostaglandinelor și/sau a receptorilor histaminici neuronali.


Genomul *V. cholerae* cuprinde doi cromozomi circulari. Transferul genelor pe orizontală a jucat un rol cheie în evoluția *V. cholerae* epidemic. Genele care codifică toxina holerică (*ctxAB*) fac parte din genomul unui bacteriofag CTXΦ. Receptorul pentru acest fag pe suprafața *V. cholerae* este factorul de colonizare intestinală PCT. Cum *ctxAB* este parte a unui element genetic mobil (CTXΦ), transferul pe orizontală a acestui bacteriofag poate fi responsabil pentru apariția unor serogrupuri toxigenice noi de *V. cholerae*. Multe dintre celelalte gene importante pentru patogenitatea *V. cholerae*, incluzând genele care codifică biosinteza PCT, cele care codifică factori de colonizare accesori și cele care reglează expresia genelor de virulență, sunt grupate în insula de patogenitate a *V. cholerae*. O grupare similară a genelor de virulență se întâlnește în cazul altor agenți patogeni bacterieni. Se crede că insulele de patogenitate sunt dobândite prin transfer de gene pe orizontală. *V. cholerae* O139 derivă probabil dintr-o tulpină El Tor O1 care a dobândit genele pentru sinteza antigenului O O139 prin transfer de gene pe orizontală.

MANIFESTĂRI CLINICE

Persoanele infectate cu *V. cholerae* O1 sau O139 prezintă o gamă largă de manifestări clinice. Unele persoane sunt asimptomatice sau au doar diaree ușoară; altele prezintă o diaree cu debut brusc și caracter exploziv, amenințătoare de viață (*cholera gravis*). Motivele pentru care există o diversitate de semne și simptome nu sunt pe deplin înțelese, dar cuprind nivelul de imunitate preexistentă, grupa de sânge

și statusul nutrițional. În cazul unei persoane neimunizate, după o perioada de incubație între 24 și 48 de ore, holera începe să se manifeste printr-o diaree apoasă cu debut brusc, neînsoțită de dureri, care poate deveni curând voluminoasă. Pacienții prezintă adesea vărsături. În cazurile severe, pierderea de lichide poate depăși 250 mL/kg în primele 24 de ore. Dacă lichidele nu sunt înlocuite, pot surveni șocul hipovolemic și decesul. Febra este de obicei absentă. Crampele musculare cauzate de dezechilibrele electrolitice sunt frecvente. Scaunul are un aspect caracteristic, cu consistență lichidă, nebilios, gri, ușor tulbure, cu urme de mucus, fără sânge, cu miros oarecum de pește, nesupărător. A fost descris ca scaun „în zeamă de orez", datorită asemănării cu apa în care au fost spălate boabele de orez (**fig. 61-4**). Manifestările clinice sunt proporționale cu volumul pierdut: la pierderi de mai puțin de 5% din greutatea corporală, apare setea; la pierderi între 5 și 10%, apar hipotensiunea ortostatică, starea de slăbiciune, tahicardia și diminuarea turgorului pielii; la peste 10%, sunt caracteristice oliguria, pulsul slab sau absent, ochii înfundați în orbite (și, la sugari, înfundarea fontanelelor), pielea zbârcită („de spălătoreasă"), somnolența și coma. Complicațiile derivă în mod exclusiv din efectele pierderii de lichide și electroliți și includ insuficiența renală din cauza necrozei tubulare acute. Astfel, dacă pacientul este tratat adecvat cu lichide și electroliți, complicațiile sunt evitate și procesul este autolimitant, rezolvându-se în câteva zile.

Datele de laborator arată, de obicei, creșterea hematocritului (din cauza hemoconcentrației) în cazul pacienților fără anemie, leucocitoză ușoară cu neutrofilie, valori crescute ale ureei și creatininei serice (creșterea produșilor de retenție azotată) caracteristice azotemiei prerenale, valori normale ale natremiei, potasemiei și cloremiei, scăderea marcată a valorilor bicarbonatului (< 15 mmol/L) și creșterea gap-ului anionic (din cauza creșterii lactatului, a proteinelor și a fosfatului în ser). pH-ul arterial este în general scăzut (aproximativ 7,2).



FIGURA 61-4
Scaun „în zeamă de orez" în holeră. Se observă urmele de mucus și aspectul gri, apos. (Prin amabilitatea dr. ASG Faruque, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka; cu permisiune.)

DIAGNOSTIC

Suspiciunea clinică de holeră poate fi confirmată prin idenficarea *V. cholerae* în scaun; microorganismul trebuie să fie căutat în mod specific. O persoană experimentată poate identifica microorganismul direct prin microscopie în câmp întunecat, într-un preparat umed din scaun proaspăt, iar serotipul poate fi decelat prin imobilizarea cu antiser specific. Izolarea microorganismului în laborator necesită folosirea unui mediu selectiv, precum agar taurocolat-telurit-gelatină (TTG) sau agar tiosulfat-citrat-săruri biliare-sucroză (TCBS). Dacă se anticipează o întârziere în prelucrarea probelor, pot fi utilizate mediul de transport Carey-Blair și/sau mediul îmbogățit cu apă peptonată alcalină. În zonele endemice, confirmarea și caracterizarea biochimică sunt puțin necesare, cu toate că aceste procedee pot fi utile în zonele în care *V. cholerae* este izolat rar. Testele microbiologice și biochimice standard pentru Enterobacteriaceae sunt suficiente pentru identificarea *V. cholerae*. Toți vibrionii sunt oxidazo-pozitivi. Un test cu bandeletă pentru identificarea antigenului holeric la locul acordării asistenței medicale („point of care") este acum disponibil pe piață pentru a fi folosit pe teren sau unde lipsesc dotările de laborator.

TRATAMENT Holera

Decesul în holeră survine prin șoc hipovolemic; astfel, tratamentul persoanelor bolnave de holeră constă în primul rând în corectare volemică. În funcție de gradul de

TABELUL 61-1

EVALUAREA GRADULUI DE DESHIDRATARE A PACIENȚILOR CU HOLERĂ

GRAD DE DESHIDRATARE	MANIFESTĂRI CLINICE
Absent sau ușor, dar diaree prezentă	Sete în unele cazuri; scădere cu < 5% a masei corporale
Moderat	Sete, hipotensiune ortostatică, stare de slăbiciune, tahicardie, diminuarea turgorului cutanat, uscăciunea cavității bucale/limbii, absența lacrimilor; scădere cu 5-10% a masei corporale
Sever	Pierderea conștienței, letargie sau „neatenție", puls slab sau absent, incapacitatea de a bea, ochi înfundați (și, la sugari, fontanele înfundate); scădere cu > 10% a masei corporale

deshidratare (**tabelul 61-1**) și de vârsta și greutatea pacientului, trebuie în primul rând corectată rapid volemia, iar ulterior trebuie menținută hidratarea adecvată pentru a înlocui pierderile de lichide (**tabelul 61-2**). Soluțiile de rehidratare orală (SRO) folosesc mecanismul de co-transport hexoză-Na^+ pentru a deplasa Na^+ prin mucoasa intestinală împreună cu o moleculă transportată activ, precum glucoza (sau galactoza), deplasare urmată de cea a Cl^- și a apei. Acest mecanism de transport rămâne intact, chiar și atunci când toxina holerică este activă. Soluțiile de rehidratare orală pot fi preparate prin adăugarea unei jumătăți de linguriță de sare de masă (NaCl; 3,5 g) și a patru linguri de zahăr (glucoză; 40 g) într-un litru de apă potabilă. Trebuie încurajat aportul de potasiu prin consumul de banane și apă de nucă de cocos. Sunt disponibile mai multe preparate de SRO și OMS recomandă în prezent SRO cu osmolaritate scăzută pentru tratamentul persoanelor cu diaree de orice cauză, care produce deshidratare (**tabelul 61-3**). Dacă sunt disponibile, SRO pe bază de orez sunt considerate superioare SRO standard în tratamentul holerei. SRO pot fi administrate pe sondă nazogastrică persoanelor care nu pot ingera fluide; oricum, managementul optim al persoanelor cu deshidratare severă cuprinde administrarea fluidelor și a electroliților pe cale IV. Datorită faptului că acidoza severă (pH < 7,2) este frecventă în acest grup, soluția Ringer lactat este cea mai bună alegere dintre produsele comerciale (**tabelul 61-4**). Trebuie să fie utilizată împreună cu suplimente de potasiu, preferabil administrate oral. Deficitul total de lichide la pacienții cu deshidratare severă (> 10% din greutatea corporală) poate fi înlocuit în siguranță în primele 3-6 ore de tratament, jumătate în prima oră. Ulterior, terapia orală poate fi inițiată, cu scopul de a menține

TABELUL 61-2

TRATAMENTUL HOLEREI, ÎN FUNCȚIE DE GRADUL DE DESHIDRATARE[a]

GRADUL DE DESHIDRATARE, VÂRSTA PACIENTULUI (GREUTATEA)	TRATAMENT
Deshidratare absentă sau ușoară, diaree prezentă[b]	
< 2 ani	1/4-1/2 de cană (50-100 mL) de SRO, maximum 0,5 L/zi
2-9 ani	1/2-1 cană (100-200 mL) de SRO, maximum 1 L/zi
≥ 10 ani	SRO în funcție de necesități, maximum 2 L/zi
Deshidratare moderată[b,c]	
< 4 luni (< 5 kg)	200-400 mL de SRO
4-11 luni (5-< 8 kg)	400-600mL de SRO
12-23 luni (8-< 11 kg)	600-800 mL de SRO
2-4 ani (11-< 16 kg)	800-1.200 mL de SRO
5-14 ani (16-< 30kg)	1.200-2.200 mL de SRO
≥ 15 ani (≥ 30 kg)	2..200-4000 mL de SRO
Deshidratare severă[b]	
Indiferent de vârstă și greutate	Corectare volemică pe cale IV cu Ringer lactat (sau, dacă nu este disponibil, ser fiziologic): 100 mL/kg în primele 3 ore (sau primele 6 ore pentru copiii mai mici de 12 luni); se administrează la început rapid, ulterior lent; în total 200 mL/kg în primele 24 de ore; se continuă până când pacientul se trezește, poate ingera SRO și nu mai prezintă puls slab

Notă: se continuă administarea normală a hranei pe parcursul tratamentului.
[a]Adaptat după OMS: Primii pași în managementul unei epidemii de diaree acută. Global Task Force on Cholera Control, 2009 (www.who.int/topics/cholera). SRO, soluții de rehidratare orală.
[b]Reevaluări regulate; monitorizarea pierderilor prin scaun și vărsături.
[c]Cantitățile de SRO menționate trebuie administrate în primele patru ore.

TABELUL 61-3

COMPOZIȚIA SOLUȚIEI DE REHIDRATARE ORALĂ (SRO) CU OSMOLARITATE SCĂZUTĂ RECOMANDATĂ DE ORGANIZAȚIA MONDIALĂ A SĂNĂTĂȚII[a,b]

CONSTITUENT	CONCENTRAȚIE, MMOL/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrat[c]	10
Glucoză	75
Osmolaritate totală	245

[a]Conține (per pachet, care trebuie adăugat la 1 L de apă potabilă): NaCl 2,6 g, $Na_3C_6H_5O_7 \times 2H_2O$, 2,9 g, KCl, 1,5 g și glucoză (anhidră) 13,5 g.
[b]Dacă SRO preambalate nu sunt disponibile, o alternativă simplă poate fi preparată la domiciliu prin amestecarea a 3,5 g (aproximativ jumătate de linguriță) de NaCl cu 50 g de făină de orez preparată în prealabil sau 40 g (4 linguri) de zahăr (sucroză) într-un litru de apă potabilă. În acest caz, potasiul trebuie administrat separat (de exemplu, în suc de portocale sau apă de nucă de cocos).
[c]10 mmol citrat la litru, care asigură 30 mmol HCO_3 la litru.

TABELUL 61-4

COMPOZIȚIA ELECTROLITICĂ A SCAUNULUI ÎN HOLERĂ ȘI A SOLUȚIILOR DE REHIDRATARE INTRAVENOASĂ

	CONCENTRAȚIA, mmol/L			
SUBSTANȚA	Na^+	K^+	Cl^-	BAZE
Scaun				
Adult	135	15	100	45
Copil	100	25	90	30
Ringer lactat	130	4[a]	109	28

[a]Suplimentele de potasiu, preferabil administrate pe cale orală, sunt necesare pentru a înlocui pierderile uzuale de potasiu prin scaun.

aportul de lichide egal cu cantitatea eliminată. Oricum, pacienții cu diaree continuă în cantitate mare pot necesita prelungirea duratei tratamentului IV pentru a egala pierderile gastrointestinale. Poate apărea hipopotasemia severă, dar aceasta răspunde la potasiul administrat fie pe cale IV, fie pe cale orală. În absența personalului adecvat pentru a monitoriza evoluția pacientului, hidratarea și administrarea potasiului pe cale orală este mai sigură decât administrarea pe cale IV.

Chiar dacă nu este necesară pentru vindecare, administrarea unui antibiotic la care microorganismul este sensibil scade durata și volumul pierderilor de lichide și accelerează eliminarea microorganismului prin materiile fecale. OMS recomandă administrarea antibioticelor pacienților cu holeră doar dacă prezintă deshidratare severă, cu toate că folosirea pe scară mai largă este adesea justificată. Doxiciclina (în doză unică de 300 mg) sau tetraciclina (12,5 mg/kg de patru ori pe zi, 3 zile) pot fi eficiente la adulți, dar nu sunt recomandate la copiii cu vârstă mai mică de opt ani din cauza posibilelor depuneri la nivelul oaselor sau al dinților în curs de dezvoltare. O problemă mereu prezentă este creșterea rezistenței la antibiotice. Pentru adulții cu holeră (cu excepția femeilor însărcinate) din zonele în care rezistența la tetracicilină este predominantă, pot fi utilizate cu aceeași eficiență clinică ciprofloxacina [fie în doză unică (30 mg/kg, fără a se depăși doza totală de 1 g), fie în cură scurtă (15 mg/kg de două ori pe zi, 3 zile, fără a se depăși doza totală zilnică de 1 g)], eritromicina (40-50 mg/kg zilnic, administrată în trei prize, trei zile) sau azitromicină (doză unică de 1 g). În general, femeile însărcinate și copiii sunt tratați cu eritromicină sau azitromicină (10 mg/kg la copii).

PROFILAXIE

Asigurarea apei potabile și a facilităților pentru debarasarea igienică de materii fecale, nutriția îmbunătățită și atenția la modul de preparare și depozitare a hranei în gospodărie sunt măsuri care pot scădea semnificativ incidența holerei.

În ultimele decenii, s-au depus eforturi importante pentru obținerea unui vaccin antiholeric eficient, acordându-se o atenție deosebită tulpinilor din vaccinul oral. Vaccinul antiholeric tradițional cu germeni inactivați, administrat intramuscular, asigură protecție minimă în cazul subiecților neimunizați și poate avea efecte adverse, precum durere la locul administrării, stare de rău și febră. Eficacitatea limitată a vaccinului este determinată, cel puțin în parte, de eșecul de a induce un răspuns imun local la nivelul suprafeței mucoasei intestinale.

Au fost elaborate două tipuri de vaccinuri antiholerice orale. Primul este un vaccin care conține microorganismul inactivat, pentru care au fost elaborate două preparate: unul care conține și subunitatea B netoxică a toxinei holerice (VI/SB) și unul compus doar din celula bacteriană omorâtă (VI). În studii clinice controlate cu placebo, desfășurate în Bangladesh, ambele vaccinuri inactivate au oferit protecție semnificativă împotriva holerei în primele șase luni de la vaccinare, cu rate de protecție de aproximativ 58% pentru vaccinul VI și 85% pentru vaccinul VI/SB. Ratele de protecție pentru ambele vaccinuri au scăzut la aproximativ 50% la trei ani de la vaccinare. Imunitatea a fost relativ susținută la persoanele vaccinate cu o vârstă mai mare de cinci ani, însă a fost redusă la cei cu vârsta mai mică. Vaccinul VI/SB s-a dovedit eficient într-un studiu realizat pe o populație din Africa sub-sahariană cu o prevalență crescută a infecției cu HIV. Studiile pe vaccinuri cu microorganisme inactivate produse local au condus la rezultate promițătoare în Vietnam și în Kolkata (Calcutta), India. Vaccinurile orale cu microorganisme inactivate oferă de asemenea protecție de grup persoanelor nevaccinate care trăiesc în proximitatea celor vaccinate. În prezent, OMS recomandă ca vaccinarea împotriva holerei să facă parte dintr-un plan de răspuns mai amplu pentru populațiile la risc pentru holera epidemică. Vaccinurile orale inactivate sunt disponibile în Europa și în Asia, dar, la fel ca alte vaccinuri antiholerice, nu sunt disponibile în SUA.

Al doilea tip de vaccin antiholeric în curs de fabricare presupune folosirea unor tulpini vii atenuate, produse, de exemplu, prin izolarea și crearea mutanților cărora le lipsesc genele care codează toxina holerică. Un astfel de vaccin, CVD 103-HgR, a fost sigur și imunogenic în studiile de fază 1 și 2, dar a oferit protecție minimă într-un studiu amplu de teren desfășurat în Indonezia. Alte vaccinuri candidate cu tulpini vii atenuate au fost preparate din El Tor și *V. cholerae* O139 și sunt supuse în prezent studiilor clinice. Este prioritară crearea vaccinurilor antiholerice sigure și eficiente, care să asigure imunitate protectoare de lungă durată la nivelul mucoaselor, în special în cazul adulților și al copiilor subnutriți, defavorizați și potențial infectați cu HIV. Așa cum a fost menționat mai sus, nu există vaccin antiholeric disponibil în comerț în SUA.

ALTE SPECII DIN GENUL *VIBRIO*



Genul *Vibrio* cuprinde câteva specii patogene pentru om, care nu cauzează holeră. În cantități abundente în apele de coastă din toată lumea, vibrionii non-holerici pot atinge concentrații înalte în țesuturile moluștelor care se hrănesc prin filtrarea apei. În consecință, infecția la oameni apare de obicei în urma ingestiei de apă de mare sau a crustaceelor insuficient preparate termic **(tabelul 61-5)**. Majoritatea vibrionilor non-holerici se pot cultiva pe medii de cultură agar-sânge sau agar MacConkey, care conțin îndeajuns de multă sare pentru a susține creșterea acestor specii halofile. În laboratoarele de microbiologie, speciile de vibrioni non-holerici sunt diferențiate prin teste biochimice standard. Cele mai importante microorganisme sunt *V. parahaemolyticus* și *V. vulnificus*.

Aceste specii sunt responsabile de apariția a două tipuri majore de sindroame: boli gastrointestinale (cauzate de *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* non-O1/O139, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* și *V. furnissii*) și infecții ale țesuturilor moi (cauzate de *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* și *V. damselae*). *V. vulnificus* este, de asemenea, o cauză de sepsis primar la unii pacienți imunocompromiși.

SPECII ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU BOLI GASTROINTESTINALE

V. parahaemolyticus



Răspândit în mediile marine, *V. parahaemolyticus* este o specie halofilă, care se transmite prin alimente și cauzează enterită în întreaga lume. Această specie a

TABELUL 61-5

CARACTERISTICI ALE ANUMITOR INFECȚII NON-HOLERICE PRODUSE DE GENUL *VIBRIO*

MICROORGANISM	MOD DE TRANSMITERE	GAZDĂ LA RISC	SINDROM
V. parahaemolyticus	Crustacee, apă de mare Apă de mare	Normală Normală	Gastroenterită Infectarea plăgilor
V. cholerae non-O1/O139	Crustacee, călătorii Apă de mare	Normală Normală	Gastroenterită Infectarea plăgilor, otită medie
V. vulnificus	Crustacee Apă de mare	Imunodeprimată[a] Normală , Imunodeprimată[a]	Sepsis, celulită secundară Infectarea plăgilor, celulită
V. alginolyticus	Apă de mare Apă de mare	Normală Cu arsuri, alte cauze de imunodepresie	Infectarea plăgilor, celulită, otită Sepsis

[a] În special cu boală hepatică sau hemocromatoză.
Sursa: Tabelul 161-3 din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 14-a.

fost implicată pentru prima dată în cazurile de enterită din Japonia în anul 1953, fiind responsabilă pentru 24% din cazurile raportate într-un studiu – un procent care este determinat, probabil, de obiceiul din această țară de a consuma pește și fructe de mare crude. În SUA, sursa comună a epidemiilor de boală diareică provocate de acest microorganism a fost pusă în legătură cu consumul de fructe de mare insuficient preparate termic ori manipulate necorespunzător sau cu consumul de alte alimente contaminate cu apă de mare. Începând cu mijlocul anilor 1990, incidența infecțiilor cu *V. parahaemolyticus* a crescut în câteva țări, inclusiv în SUA. Responsabile pentru această creștere sunt serotipurile O3:K6, O4-K68 și O1-K-netipabil, care sunt înrudite din punct de vedere genetic. Enteropatogenicitatea *V. parahaemolyticus* este legată de capacitatea sa de a determina hemoliză pe mediul agar Wagatsuma (de exemplu, *fenomenul Kanagawa*). Cu toate că mecanismul prin care acest microorganism cauzează diaree rămâne neclar, genomul acestuia conține două sisteme de secreție de tipul III, care injectează proteine bacteriene toxice direct în celulele gazdă. *V. parahaemolyticus* trebuie să fie luat în considerare ca posibil agent etiologic în toate cazurile de diaree care pot fi legate din punct de vedere epidemiologic de consumul de pește și fructe de mare sau de marea însăși.

Infecția cu *V. parahaemolyticus* poate determina două tipuri diferite de manifestări gastrointestinale. Cea mai comună formă de prezentare (aproape toate cazurile din America de Nord) este caracterizată de apariția diareii apoase, însoțită de obicei de crampe abdominale, greață și vărsături, și de febră și frisoane în aproximativ 25% din cazuri. Simptomele apar după o perioadă de incubație cuprinsă între patru ore și patru zile și persistă în medie trei zile. Dizenteria, forma mai rară, este caracterizată de crampe abdominale severe, greață, vărsături și scaune cu sânge sau mucus. *V. parahaemolyticus* determină rar infecția plăgilor și otită și foarte rar sepsis.

Majoritatea cazurilor de infecții gastrointestinale cauzate de *V. parahaemolyticus*, indiferent de prezentare, sunt autolimitante și nu necesită terapie antibiotică sau spitalizare. Decesele sunt extrem de rare în rândul persoanelor imunocompetente. Cazurile de infecție severă sunt asociate cu existența comorbidităților, precum diabetul, boala hepatică preexistentă, supraîncărcarea cu fier sau imunosupresia. Cazurile grave ocazionale trebuie tratate cu înlocuire volemică și antibiotice, așa cum a fost descris mai devreme în cazul holerei.

V. cholerae non-O1/O139

V. cholerae non-O1/O139 reprezintă un grup eterogen de microorganisme. Nu poate fi deosebit de *V. cholerae* O1 sau *V. cholerae* O139 prin teste biochimice de rutină, dar nu aglutinează în antiserul O1 sau O139. Tulpinile non-O1/O139 au fost responsabile pentru câteva epidemii de gastroenterită transmisă prin alimente și pentru cazuri sporadice de otită medie, plăgi infectate și bacteriemie; cu toate că pot fi cauza unor epidemii de gastroenterită, tulpinile de *V. cholerae* non-O1/O139 nu provoacă epidemii de holeră. La fel ca alți vibrioni, *V. cholerae* non-O1/O139 sunt microorganisme răspândite pe scară largă în mediile marine. Cel mai frecvent, cazurile diagnosticate în SUA au fost asociate cu consumul de stridii crude sau cu călătoriile recente, în special în Mexic. Gama variată de manifestări clinice ale bolilor diareice cauzate de aceste microorganisme este determinată probabil de factorii de virulență eterogeni ai acestui grup.

În SUA, *V. cholerae* non-O1/O139 este izolat în aproximativ jumătate dintre cazuri din probe de scaun. Perioada de incubație tipică pentru gastroenterita produsă de aceste microorganisme este mai mică de două zile, iar durata bolii variază între aproximativ două și șapte zile. Scaunele pacienților pot fi apoase și în cantitate mare sau pot fi semilegate, mai puțin voluminoase și cu sânge sau mucus. Diareea poate conduce la deshidratare severă. În multe cazuri, apar crampele abdominale, greața, vărsăturile și febra. La fel ca în cazul holerei, pacienții care prezintă deshidratare severă trebuie să primească lichide pe care orală sau IV; rolul tratamentului antibiotic este incert.

Infecțiile extraintestinale cauzate de *V. cholerae* non-O1/O139 apar de obicei după expunerea profesională sau recreațională la apă de mare. Din numărul total de cazuri în care au fost izolate tulpini de *V. cholerae* non-O1/O139, aproximativ 10% au fost reprezentate de plăgi infectate, 10% de otită medie și 20% de bacteriemie (care poate apărea în special la pacienții cu boală hepatică). Infecțiile extraintestinale trebuie tratate cu antibiotice. Informațiile care orientează alegerea și dozarea terapiei antibiotice sunt limitate, dar majoritatea

tulpinilor au prezentat sensibilitate *in vitro* la tetraciclină, ciprofloxacină și cefalosporine de generația a treia.

SPECII ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU INFECȚII ALE ȚESUTURILOR MOI SAU BACTERIEMIE

(Vezi și cap. 22)

V. vulnificus

Infecția cu *V. vulnificus* este rară, dar acest microorganism reprezintă cauza cea mai frecventă de infecții severe cu microorganisme din genul *Vibrio* de pe teritoriul SUA. La fel ca majoritatea vibrionilor, *V. vulnificus* proliferează în lunile calde de vară și necesită prezența unui mediu salin pentru a crește. În această țară, infecțiile la oameni apar în mod tipic în statele de coastă, între lunile mai și octombrie, și afectează cel mai frecvent bărbații cu vârsta peste 40 de ani. *V. vulnificus* a fost corelat cu apariția a două sindroame: sepsis primar, care apare de obicei la pacienții cu boală hepatică de fond, și infecția primară a plăgilor, care afectează în general persoanele fără comorbidități. (*Vulnificus* este temenul latin pentru „producător de răni"). Unii autori au sugerat că *V. vulnificus* cauzează și gastroenterită, independent de alte manifestări clinice. *V. vulnificus* posedă mai mulți factori de virulență, printre care o capsulă, care conferă rezistență la fagocitoză și la activitatea bactericidă a serului uman, și o citolizină. Virulența sa, măsurată în raport cu 50% din doza letală la șoareci, este considerabil crescută în cazul prezenței supraîncărcării cu fier; acest aspect este în concordanță cu predilecția cu care *V. vulnificus* produce infecții la pacienții cu hemocromatoză.

Sepsisul primar apare cel mai frecvent la pacienții cu ciroză sau hemocromatoză. Bacteriemia cu *V. vulnificus* poate apărea, de asemenea, în cazul persoanelor cu tulburări de hematopoieză sau cu boală renală cronică, al celor care urmează terapii imunosupresoare, al consumatorilor de alcool sau, în cazuri rare, la persoanele aparent fără boli de fond cunoscute. După o perioadă de incubație medie de 16 ore, pacientul prezintă stare de rău, frisoane, febră și apatie. O treime dintre pacienți dezvoltă hipotensiune, care este frecvent decelabilă la internare. Manifestările cutanate apar în majoritatea cazurilor în primele 36 de ore de la debut și afectează în mod caracteristic extremitățile, cele inferioare fiind mai des afectate decât cele superioare. Tipic, petele eritematoase sunt urmate de apariția echimozelor, a veziculelor și a bulelor. Sepsisul și leziunile buloase hemoragice sunt sugestive pentru diagnostic în prezența unui cadru adecvat. Pot apărea necroza și exfolierea leziunilor. Investigațiile de laborator arată leucopenie mai frecvent decât leucocitoză, trombocitopenie sau niveluri crescute ale produșilor de degradare a fibrinei. *V. vulnificus* poate să fie cultivat din sânge sau din leziunile cutanate. Rata de mortalitate se apropie de 50%, majoritatea deceselor fiind cauzate de sepsisul necontrolat. În consecință, tratamentul prompt este de importanță vitală și trebuie să includă terapie antibiotică empirică, debridarea largă a leziunilor și terapie suportivă. *V. vulnificus* este sensibil *in vitro* la mai multe antibiotice, printre care tetraciclina, fluorochinolonele și cefalosporinele de generația a treia. Datele obținute din experimentele pe animale sugerează că septicemia cu *V. vulnificus* trebuie tratată cu fluorochinolone sau cu o combinație de minociclină și cefotaxim.

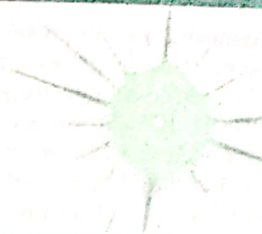
V. vulnificus poate infecta o plagă nouă sau veche, care intră în contact cu apa de mare, pacientul putând sau nu să aibă o boală de fond. După o perioadă scurtă de incubație, care variază de la patru ore la patru zile, cu o durată medie de 12 ore, boala debutează cu apariția perilezională a edemului, a eritemului și, în multe cazuri, a durerii intense. Aceste semne și simptome sunt urmate de celulită, care se răspândește rapid și este însoțită câteodată de leziuni veziculare, buloase sau necrotice. De obicei, nu apar manifestări de tip metastatic. Majoritatea pacienților prezintă febră și leucocitoză. *V. vulnificus* poate fi izolat și cultivat din leziunile cutanate sau, ocazional, din sânge. De obicei, antibioterapia promptă și debridarea leziunilor au efect curativ.

V. alginolyticus

Fiind prima oară recunoscut ca microorganism patogen pentru oameni în anul 1973, *V. alginolyticus* determină infecții la nivelul ochiului, al urechii și al plăgilor. Dintre toți vibrionii, este cel mai tolerant în ceea ce privește salinitatea, putând să crească în medii saline cu concentrație de peste 10%. Majoritatea tulpinilor izolate în clinică provin din plăgi suprainfectate, posibil contaminate la plajă. Cu toate că variază ca severitate, infecțiile cu *V. alginolyticus* tind să nu fie severe și răspund în general bine la terapie antibiotică și drenaj. Au fost descrise câteva cazuri de otită externă, otită medie și conjunctivită provocate de acest agent patogen. De obicei, tratamentul cu tetraciclină este curativ. *V. alginolyticus* este o cauză rară de bacteriemie la persoanele imunodeprimate.

MULȚUMIRI

Autorii își exprimă recunoștința față de contribuția valoroasă a dr. Robert Deresiewitz și dr. Gerald T. Keusch, coautori ai acestui capitol în edițiile precedente ale lucrării Harrison's Principles of Internal Medicine.



CAPITOLUL 62
BRUCELOZA

Michael J. Corbel ■ Nicholas J. Beeching

DEFINIȚIE

Bruceloza este o zoonoză bacteriană transmisă la om în mod direct sau indirect de la animale infectate, predominant rumegătoare domestice și porci. Boala este cunoscută sub denumirea de *febră ondulantă*, datorită caracterului recurent al febrei, și are o distribuție globală, cu excepția țărilor în care a fost eradicată din rezervorul animal. Cu toate că bruceloza se prezintă de obicei ca o boală febrilă acută, manifestările clinice variază considerabil și semnele definitorii sugestive pentru diagnostic pot să lipsească. În consecință, diagnosticul clinic trebuie să fie de obicei susținut de rezultatele testelor bacteriologice și/sau serologice.

AGENȚII ETIOLOGICI

Bruceloza la om este cauzată de tulpini din genul *Brucella*. Inițial, s-a considerat, pe baza unor argumente de ordin genetic, că acest gen bacterian cuprinde o singură specie, *B. melitensis*, cu mai multe variante biologice care prezintă tropism pentru o anumită gazdă. Această perspectivă a fost pusă sub semnul întrebării pe baza diferențelor detaliate din structura cromozomială și preferința pentru o anumită gazdă. În prezent, se preferă clasificarea tradițională în funcție de denumirea speciei, atât datorită acestor diferențe, cât și datorită faptului că acest mod de clasificare reflectă tiparul epidemiologic al infecției. Nomenclatura cuprinde *B. melitensis*, care este cea mai frecventă cauză de boală simptomatică la oameni și ale cărui principale surse sunt oaia, capra și cămila, *B. abortus*, transmis în general de la vite și bivoli, *B. suis*, transmis de obicei de la porcine, dar care are o formă variantă enzootică la reni și karibu și alta la rozătoare, și *B. canis*, care este transmis cel mai frecvent de la câine. *B. ovis*, care afectează sistemul reproducător la oi, și *B. neotomae*, specific pentru rozătoarele de deșert, nu au fost implicate clar în patologia umană. Alte microorganisme din genul *Brucella* au fost izolate la mamiferele marine, pentru aceste specii fiind propuse denumirile de *B. ceti* sp. nov. și *B. pinnipedialis* sp. nov. A fost descris cel puțin un caz de boală dobândită în laborator, cauzată de una dintre aceste specii, și au fost raportate cazuri de infecție naturală la oameni. Cum infecțiile în rândul mamiferelor marine par răspândite pe scară largă, ar putea fi identificate mai multe cazuri de infecții zoonotice. Alte specii noi propuse sunt *B. microti* sp. nov., izolată la șoareci de câmp, și *B. inopinata* sp. nov., izolată la o pacientă cu implant mamar. De asemenea, genul *Brucella* este aparent înrudit cu genul *Ochrobactrum*, care include bacterii răspândite în mediu, asociate câteodată cu infecții oportuniste.

Toate brucelele sunt bacili sau cocobacili mici, gram-negativi, neîncapsulați, imobili și nu formează spori. Sunt microorganisme aerobe și cresc pe medii de cultură care conțin peptonă la 37°C, creșterea unor tipuri fiind accentuată de CO_2 adițional. *In vivo*, brucelele se comportă ca paraziți intracelulari facultativi. Sunt microorganisme sensibile la lumina solară, radiații ionizate și căldură moderată, fiind distruse prin fierbere și pasteurizare, dar sunt rezistente la îngheț și uscare. Rezistența la uscare conferă brucelelor stabilitate sub formă de aerosoli, fiind facilitată transmiterea aerogenă. Microorganismele pot supraviețui până la două luni în brânza moale preparată din lapte de capră sau oaie, cel puțin șase săptămâni în solul uscat contaminat cu urină infectată, secreție vaginală sau țesut placentar sau fetal și cel puțin șase luni în solul umed sau în îngrășământul natural lichid păstrat la întuneric și temperaturi scăzute. Brucelele sunt distruse cu ușurință de o gamă largă de dezinfectanți uzuali folosiți în condiții optime, dar pot fi mult mai rezistente la temperaturi scăzute sau în prezența contaminării puternice cu substanțe organice.

EPIDEMIOLOGIE



Bruceloza este o zoonoză a cărei apariție este îndeaproape legată de prevalența la animalele domestice. Adevărata prevalență la nivel global a brucelozei la oameni este necunoscută din cauza lipsei de precizie în stabilirea diagnosticului și a raportării și supravegherii inadecvate în multe țări. Chiar și în țările dezvoltate, adevărata incidență ar putea fi de 10-20 de ori mai mare decât cea raportată. Bruceloza la bovine a fost ținta programelor de control în multe părți ale lumii, fiind eradicată la populațiile de bovine din multe țări, printre care Australia, Noua Zeelandă, Bulgaria, Canada, Cipru, Marea Britanie (inclusiv insulele Canalului Mânecii), Japonia, Luxemburg, România, țările scandinave, Elveția, Cehia și Slovacia. Incidența a fost adusă la un nivel scăzut în SUA și în majoritatea țărilor din

Europa de Vest, în alte părți ale lumii păstrându-se un tablou variat. În Europa de Est există dovezi ale reapariției bolii consecutiv schimbărilor economice din ultimii ani, iar în Irlanda s-au înregistrat de asemenea epidemii. Eforturile de a eradica infecția cu *B. melitensis* la populațiile de oi și capre au avut mult mai puțin succes. Aceste eforturi s-au bazat în mare parte pe programele de vaccinare, care au variat odată cu fluctuațiile economice și politice. În unele țări, de exemplu Israel, *B. melitensis* a cauzat epidemii severe la bovine. Infecțiile cu *B. melitensis* încă reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în țările mediteraneene, în Asia de Vest, Centrală și de Sud și în regiuni din Africa și America Centrală și de Sud.

În general, bruceloza la oameni este asociată cu expunerea domestică sau profesională la animalele infectate sau la produsele acestora. Expunerea profesională se întâlnește în cazul fermierilor, al ciobanilor, al păstorilor de capre, al medicilor veterinari și al angajaților din abatoare și unitățile de prelucrare a cărnii din zonele endemice. Membrii de familie ai persoanelor implicate în zootehnie pot fi la risc, cu toate că diferențierea dintre contaminarea prin alimente și cea din mediul extern este dificilă în aceste cazuri. Personalul de laborator care gestionează culturile și probele infectate este, de asemenea, la risc de a contracta boala. Călătorii sau locuitorii din zonele urbane se infectează prin consumul alimentelor contaminate. În țările în care boala a fost eradicată, se înregistrează cazuri noi la persoane care au contractat infecția în străinătate. Cele mai frecvente surse de infecție sunt produsele lactate, în special brânza moale, laptele nepasteurizat și înghețata. Carnea crudă și măduva osoasă pot fi surse în situații excepționale. Au fost raportate infecții dobândite prin folosirea tratamentelor cosmetice care conțineau produse de origine fetală. Transmiterea de la persoană la persoană sau prin donarea de sânge sau fragmente de țesut este extrem de rară. Cu toate că bruceloza este o infecție intracelulară cronică, nu există dovezi cu privire la o prevalență sau severitate crescută a bolii în cazul persoanelor infectate cu HIV sau cu imunodeficiență sau imunosupresie de altă cauză.

Bruceloza poate fi contractată prin ingestie, inhalare sau expunerea la nivelul pielii sau al mucoaselor. Injectarea accidentală a tulpinilor vii de *B. abortus* (19 și RB51) și *B. melitensis* (Rev 1) poate cauza boala. *B. melitensis* și *B. suis* au fost folosite în câteva țări pentru dezvoltarea armelor biologice și ar putea fi folosite în bioterorism (cap. 7). Această posibilitate trebuie avută în vedere în cazul epidemiilor subite de cauză neexplicată.

IMUNITATE ȘI PATOGENEZĂ

Expunerea la bruceloză declanșează atât un răspuns imun umoral, cât și un răspuns imun celular. Se presupune că mecanismele care asigură imunitatea protectoare împotriva brucelozei la oameni sunt similare cu cele documentate la animalele de laborator. Virulența, faza și specia tulpinii care declanșează infecția influențează răspunsul organismului și prognosticul. Au fost raportate diferențe între *B. abortus* și *B. suis* în ceea ce privește modurile de intrare în celulă, precum și compartimentarea și procesarea ulterioară. Anticorpii susțin eliminarea brucelelor din mediul extracelular prin acțiunea bactericidă și facilitarea fagocitozei de către polimorfonucleare și mononucleare. Oricum, anticorpii nu pot eradica singuri infecția. Microorganismele fagocitate de macrofage și de alte celule pot determina infecții intracelulare persistente. Celula-țintă este macrofagul. Mecanismele bacteriene de supresie a distrucției intracelulare și a apoptozei conduc la populații intracelulare mari. Neutrofilele și monocitele fagocitează activ bacteriile opsonizate. Bacteriile se atașează inițial de membrana celulară prin intermediul unor receptori specifici, printre care Fc, C3, fibronectină și proteinele care leagă manoza. Bacteriile opsonizate, dar nu și cele neopsonizate, determină o cascadă oxidativă în interiorul fagocitelor. Bacteriile neopsonizate sunt internalizate prin receptori similari, dar cu o eficiență mult mai scăzută. Tulpinile netede pătrund în celula gazdă prin intermediul plutelor lipidice, în acest proces fiind implicate lipopolizaharidul neted (LPZ), glucanul β-ciclic și, posibil, o proteină de atașare și invazie (Ia1B). Factorul de necroză tumorală α (TNF-α), produs precoce în cursul infecției, stimulează limfocitele citotoxice și activează macrofagele, care pot distruge brucelele intracelulare în principal prin producerea speciilor reactive de oxigen și azot, eliminând astfel infecția. Cu toate acestea, microorganismele virulente din genul *Brucella* pot suprima efectul TNF-α și controlul infecției în acest caz depinde de activarea macrofagelor și producerea de interferon γ (IFN-γ). Citokinele de tipul interleukinei 12 (IL-12) stimulează producerea IFN-γ, care antrenează răspunsul limfocitelor T_H1 și stimulează activarea macrofagelor. Citokinele inflamatoare, inclusiv IL-4, IL-6 și IL-10, deprimă răspunsul protector. La fel ca în alte tipuri de infecții intracelulare, se presupune că replicarea brucelelor are loc inițial în interiorul celulelor din ganglionii limfatici care drenează limfa de la nivelul porții de intrare. Diseminarea ulterioară pe cale hematogenă poate conduce la localizarea infecției cronice la aproape orice nivel, cel mai frecvent afectate fiind sistemul reticuloendotelial, sistemul musculoscheletal și sistemul genito-urinar. În bruceloză, apar ambele tipuri de răspuns inflamator, acut și cronic, iar răspunsul local la nivel tisular poate include formarea de granuloame, cu sau fără necroză și cazeificare. De asemenea, pot apărea abcese, în special în infecția cronică localizată.

Factorii determinanți ai patogenității microorganismelor din genul *Brucella* nu au fost descriși în totalitate, iar mecanismele care stau la baza manifestărilor bolii nu sunt pe deplin înțelese. Microorganismul este un patogen „înșelător", a cărui strategie de supraviețuire este centrată pe metodele prin care evită declanșarea răspunsului imun înnăscut și care permit supraviețuirea în interiorul monocitelor. Lipopolizaharidul neted (LPZ) al microorganismelor din genul *Brucella*, care conține un lanț O și o compoziție lipidică neobișnuită, are o activitate endotoxică relativ scăzută și joacă un rol cheie în pirogeneză și în rezistența la fagocitoză și la activitatea de neutralizare a serului la gazda neimunizată. În plus, se crede că LPZ joacă un rol decisiv în suprimarea fuziunii dintre fagozomi și lizozomi și în devierea bacteriilor internalizate în vacuole localizate în reticulul endoplasmatic, unde are loc replicarea intracelulară. Nu au fost izolate exotoxine specifice, dar a fost identificat un sistem de secreție de tip IV (VirB), care reglează supraviețuirea și circulația intracelulară. În cazul *B. abortus*, acest sistem poate fi activat extracelular, dar în cazul *B. suis* este activat (de valorile scăzute ale pH-ului) doar în timpul dezvoltării intracelulare. Brucelele produc ulterior proteine

stabile în mediul acid, care facilitează supraviețuirea microorganismului în fagozomi și le pot spori rezistența față de speciile reactive de oxigen. A fost identificat, de asemenea, un sistem de secreție de tip III, bazat pe structuri flagelare modificate. Microorganismele virulente din genul *Brucella* sunt rezistente la defensine și produc o superoxid dismutază Cu-Zn, care le crește rezistența față de speciile reactive de oxigen. O proteină asemănătoare hemolizinei poate declanșa eliberarea brucelelor din celulele infectate.

MANIFESTĂRI CLINICE

Bruceloza determină aproape invariabil febră, care poate fi asociată cu transpirații profuze, în special nocturne. În zonele endemice, bruceloza poate fi diferențiată cu dificultate de celelalte cauze ale febrei. Cu toate acestea, în secolul al XIX-lea au fost descoperite două caracteristici ale brucelozei care o diferențiază de alte boli febrile tropicale, precum tifosul și malaria: (1) netratată, febra în bruceloză prezintă un tipar ondulant, care persistă câteva săptămâni înaintea debutului unei perioade de afebrilitate, ce poate fi urmată de recidivă; (2) febra în bruceloză este asociată cu semne și simptome la nivelul sistemului musculoscheletal la aproximativ jumătate dintre pacienți.

Sindroamele clinice cauzate de specii diferite sunt similare, cu toate că *B. melitensis* tinde să fie asociată cu o prezentare cu caracter mai acut și agresiv și *B. suis,* cu inducerea de abcese focale. Infecția cu *B. abortus* poate să fie mai insidioasă la debut și există o probabilitate mai mare de a se croniciza. Infecțiile cu *B. canis* se manifestă frecvent cu simptomatologie acută gastrointestinală.

Perioada de incubație variază de la o săptămână la câteva luni și debutul febrei și al altor simptome poate fi brusc sau insidios. Pe lângă febră și transpirații, pacienții prezintă apatie, fatigabilitate, inapetență și scădere în greutate, mialgii, cefalee și frisoane cu caracter nespecific. Per ansamblu, simptomatologia în bruceloză se încadrează într-unul dintre cele trei tablouri clinice: boală febrilă asemănătoare cu febra tifoidă, dar mai puțin severă, febră și monoartrită acută la copilul mic, tipic la nivelul articulației șoldului sau a genunchiului, și febră prelungită însoțită de alterarea stării generale, dureri lombare sau la nivelul șoldului la un bărbat vârstnic. Într-o zonă endemică (de exemplu, majoritatea țărilor din Orientul Mijlociu), un pacient cu febră și tulburări de mers la momentul prezentării în clinică va fi considerat bolnav de bruceloză până la infirmarea acestui diagnostic.

Elementele din cadrul anamnezei care ar putea orienta diagnosticul includ călătoria într-o zonă endemică, lucrul într-un laborator de microbiologie, consumul de produse lactate nepasteurizate (inclusiv brânză moale), contactul cu animalele, inocularea accidentală de vaccinuri anti-*Brucella* de uz veterinar și, într-un cadru endemic, istoric de cazuri asemănătoare în familie (documentate în aproape 50% din cazuri). Manifestările locale sunt prezente la majoritatea pacienților. Cele mai frecvente sunt durerile osteomusculare și modificări la examenul obiectiv la nivelul sistemului osos axial și periferic (aproximativ 40% din cazuri). Osteomielita se întâlnește mai frecvent la nivelul vertebrelor lombare și toracice inferioare decât la nivelul celor cervicale și toracice superioare. Articulația genunchiului, a șoldului, a umărului

și articulațiile sacroiliace și sternoclaviculare sunt cel mai frecvent implicate, afectarea fiind de tip monoarticular sau poliarticular. Artrita septică poate să fie acompaniată de osteomielită.

În afară de cauzele uzuale de osteomielită vertebrală sau artrită septică, diagnosticul diferențial cel mai important se face cu tuberculoza. Acest aspect influențează abordarea terapeutică și prognosticul, având în vedere că o parte dintre agenții antimicrobieni folosiți în tratamentul brucelozei sunt utilizați și în tratamentul tuberculozei. Artrita septică în bruceloză progresează lent, debutând cu mici eroziuni pericapsulare. La nivel vertebral, eroziunile anterioare ale platoului superior marginal sunt, în mod tipic, primele leziuni vizibile, fiind eventual însoțite de afectarea sau scleroza întregii vertebre. În cele din urmă, apar osteofitele anterioare, dar distrucția vertebrală sau afectarea măduvei spinării sunt rare și, de obicei, indică tuberculoza (tabelul 62-1).

Alte sisteme pot fi afectate într-o manieră asemănătoare cu febra tifoidă. Aproximativ un sfert dintre pacienți prezintă tuse seacă, de obicei cu tablou radiologic pulmonar puțin modificat, cu toate că pot apărea pneumonia, empiemul,

TABELUL 62-1

MODIFICĂRI RADIOLOGICE LA NIVELUL COLOANEI VERTEBRALE: DIFERENȚIEREA BRUCELOZEI DE TUBERCULOZĂ

	BRUCELOZĂ	TUBERCULOZĂ
Localizare	Lombară sau altele	Dorsolombară
Vertebre	Multiple sau afectare prin contiguitate	Afectare prin contiguitate
Discită	Tardivă	Precoce
Corp vertebral	Intact până târziu	Morfologie afectată precoce
Compresie pe canal	Rară	Frecventă
Epifizită	Anterosuperioară (semnul lui Pom)	Generalizată: discal la nivelul regiunilor superioare și inferioare, central, subperiostal
Osteofite	Anterolateral (în „cioc de papagal")	Neobișnuite
Deformare	Tasare – rară	Tasare anterioară, cifoză accentuată
Recuperare	Scleroză, întregul corp	Variabilă
Abces paravertebral	Dimensiuni reduse, bine localizat	Pierdere frecventă și discretă, proces transvers
Abces la nivelul mușchiului psoas	Rar	Probabilitate mai crescută

adenopatiile intratoracice sau abcesul pulmonar. Un sfert dintre pacienți prezintă hepatosplenomegalie și 10-20% prezintă limfadenopatii semnificative. Diagnosticul diferențial se face cu bolile asemănătoare cu febra glandulară cauzată de virusul Epstein Barr, *Toxoplasma*, citomegalovirus, HIV sau *Mycobacterium tuberculosis*. Până la 10% din bărbați prezintă orhiepididimită acută, care trebuie diferențiată de parotidita epidemică și cauze de ordin chirurgical, precum torsiunea testiculară. Pot apărea, de asemenea, prostatita, inflamația veziculelor seminale, salpingita sau pielonefrita. În cazul femeilor însărcinate infectate, există o incidență crescută a pierderii fătului, cu toate că teratogenitatea nu a fost dovedită și tendința de producere a avorturilor este mult mai puțin pronunțată la oameni comparativ cu animalele domestice.

Afectarea neurologică este frecventă, cu apariția depresiei și a letargiei. Severitatea simptomatologiei poate să nu fie pe deplin evaluată de pacient sau de medic decât după efectuarea tratamentului. O mică parte dintre pacienți dezvoltă meningoencefalită limfocitică, ce mimează neurotuberculoza, leptospiroza atipică sau afecțiunile de etiologie neinfecțioasă, care se pot complica prin apariția abcesului cerebral, a diferitelor deficite de nervi cranieni sau a anevrismelor micotice rupte.

Endocardita apare în aproximativ 1% din cazuri, cel mai frecvent fiind afectată valva aortică (naturală sau protetică). Formarea de abcese metastatice sau procesele de inflamație pot afecta orice parte a corpului, cu o frecvență mai mare fiind afectate sânul la femei și glanda tiroidă. Erupțiile maculopapulare nespecifice și alte manifestări cutanate sunt neobișnuite și, chiar dacă apar, sunt rar observate de pacient.

DIAGNOSTIC

Deoarece tabloul clinic în bruceloză nu este specific, diagnosticul trebuie să fie bazat pe istoricul unei potențiale expuneri, o prezentare clinică în concordanță cu manifestările bolii și analize de laborator care să îl susțină. De obicei, rezultatele analizelor biochimice de rutină sunt în limite normale, cu toate că enzimele hepatice și bilirubina pot avea valori serice crescute. Numărul de leucocite în sângele periferic este normal sau scăzut, cu limfocitoză relativă. Poate fi observată o anemie ușoară. Pot apărea trombocitopenia și coagularea intravasculară diseminată, cu valori crescute ale produșilor de degradare ai fibrinogenului. Valorile vitezei de sedimentare a hematiilor și ale proteinei C reactive sunt de obicei normale, dar pot fi crescute.

Tabloul standard în cazul fluidelor corporale, precum lichidul cefalorahidian (LCR) sau lichidul sinovial, constă în apariția limfocitozei și a valorilor scăzute ale glucozei. Valorile crescute ale adenozin deaminazei în LCR nu pot fi utilizate pentru diagnosticul meningitei tuberculoase pentru că pot fi întâlnite și în bruceloză. Probele prelevate prin biopsie de la nivel hepatic sau de la nivelul ganglionilor limfatici pot evidenția prezența granuloamelor necazeoase **(fig. 62-1)** fără bacili acid-alcoolo-rezistenți. Modificările radiologice de la nivelul sistemului osos se dezvoltă tardiv și sunt mult mai subtile comparativ cu cele din tuberculoză sau artrita septică de altă etiologie, cu mai puțină distrucție osoasă și articulară. Scintigrafia osoasă este mai sensibilă decât radiografia osoasă simplă și continuă să ofere rezultate pozitive la mult timp după tratarea cu succes a bolii.

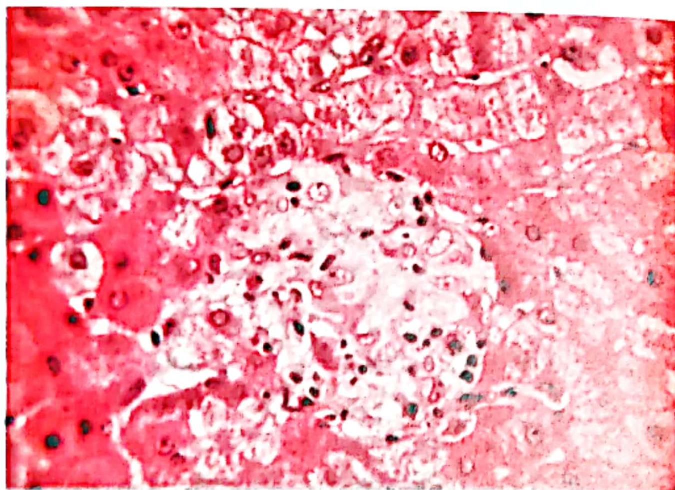


FIGURA 62-1
Specimen dintr-o biopsie hepatică, de la un pacient cu bruceloză, ce evidențiază un granulom necazeos. [Din *Mandell's Atlas of Infectious Diseases*, Vol. II, in DL Stevens (ed): Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, Fig. 5-9; cu permisiune.)

Izolarea brucelelor din sânge, LCR, măduvă osoasă, lichid sinovial, aspirat tisular sau probă obținută prin biopsie este decisivă și tentativele de izolare a microorganismului sunt încununate de succes în 50-70% din cazuri. Perechile de culturi trebuie să fie incubate până la șase săptămâni (în aer și, respectiv, în atmosferă cu 10% CO_2). Concentrarea și liza celulelor stratului leuco-trombocitar („buffy coat") înaintea cultivării pot crește rata de izolare. Culturile realizate cu ajutorul metodelor moderne neradiometrice sau sistemelor asemănătoare (de exemplu, Bactec) se pozitivează de obicei într-un interval cuprins între 7 și 10 zile, dar trebuie păstrate cel puțin trei săptămâni înainte ca rezultatele să fie declarate negative. Toate culturile trebuie manipulate în condiții de siguranță adecvate agenților patogeni periculoși. Bandeletele de identificare folosite în mod curent în diagnosticul de laborator pot confunda speciile din genul *Brucella* cu *Agrobacterium*, *Ochrobactrum* sau *Psychrobacter (Moraxella) phenylpyruvicus*.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) din sângele periferic are un potențial înalt de a identifica bacteriemia, de a preveni recăderile și de a exclude „bruceloza cronică". Această metodă este probabil mai sensibilă și cu siguranță mai rapidă ca hemocultura și nu are asociat același factor de risc biologic. Tehnicile de amplificare a acizilor nucleici sunt în prezent folosite pe scară largă, cu toate că nu a fost adoptată o procedură unică standardizată. Sunt sensibili și specifici primerii pentru regiunea de spațiere dintre genele care codează ARN-ul ribozomal 16S și 23S (rrs-rrl), proteina Omp2 din membrana externă, secvența de inserție IS711 și proteina BCSP31. Sângele și alte țesuturi sunt probele cele mai potrivite pentru acest tip de analiză.

Deseori, singurele analize de laborator cu rezultate pozitive sunt testele serologice. În infecția acută, anticorpii de tip IgM apar precoce, fiind urmați de anticorpii de tip IgG și IgA. Toți acești anticorpi sunt activi în cadrul testelor de aglutinare, indiferent dacă sunt realizate în tub, pe lamă sau prin metode de microaglutinare. Majoritatea pacienților au

aglutinine detectabile în această etapă. Pe măsură ce boala avansează, nivelurile de anticorpi IgM scad și se modifică aviditatea și distribuția pe subclase a anticorpilor de tip IgG și IgA. Acest fapt conduce la titruri de aglutinine scăzute sau nedetectabile. Cu toate acestea, anticorpii pot fi detectați prin alte teste, precum reacția de fixare a complementului, testul Coombs și testul imunoenzimatic (ELISA). Nu există o valoare clară a titrului de la care se stabilește diagnosticul. Rezultatele serologice trebuie mai degrabă interpretate în contextul prezenței istoricului de expunere și prezentării clinice. În zonele endemice sau în cazul unei potențiale expuneri profesionale, titruri ale aglutininelor mai mari sau egale cu 1:320-1:640 au valoare diagnostică. În zonele neendemice, un titru mai mare sau egal cu 1:160 este considerat semnificativ. Repetarea testelor după 2-4 săptămâni poate demonstra creșterea titrului.

În majoritatea centrelor, testul de aglutinare standard (SAT) este în continuare testul serologic principal, cu toate că în unele cazuri se folosește testul Rose Bengal, care nu a fost validat în totalitate pentru precizarea diagnosticului la oameni. Bandeletele de testare pentru depistarea anticorpilor anti-*Brucella* de tip IgM sunt utile pentru diagnosticul infecției acute, dar sunt mai puțin sensibile în cazul infecțiilor care se manifestă simptomatic de câteva luni. Într-un cadru endemic, mai mult de 90% din pacienții cu bacteriemie acută au titruri depistate prin SAT de cel puțin 1:320. În unele centre, sunt folosite alte teste de screening.

Anticorpii formați împotriva lanțului O al lipopolizaharidului (LPZ), antigenul dominant la speciile din genul *Brucella*, sunt detectați de toate testele convenționale care folosesc ca antigen celule netede de *B. abortus*. Având în vedere că *B. abortus* reacționează încrucișat cu *B. melitensis* și *B. suis*, nu se obține niciun beneficiu prin replicarea testelor folosindu-se aceste antigene. De asemenea, se produc reacții încrucișate cu lanțurile O ale unor bacterii gram-negative, precum *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella enterica* de grup N, *Stenotrophomonas maltophilia* și *Vibrio cholerae*. Nu se produc reacții încrucișate cu antigenele de pe suprafața tulpinilor rugoase de *Brucella*, cum ar fi *B. canis* sau *B. ovis*. Testele serologice pentru aceste specii trebuie să utilizeze un antigen preparat din oricare dintre ele. Tulpina de *B. abortus* RB51 din vaccinul viu nu determină niciun răspuns la testele serologice standard. Majoritatea antigenelor cu structură proteică se găsesc la toate tulpinile din genul *Brucella* și câteva se întâlnesc și la speciile din genul *Ochrobactrum*. Testele bazate pe tehnica Immunoblot împotriva fragmentelor proteice au fost propuse ca teste de diferențiere, dar nu există încă o procedură validată disponibilă.

TRATAMENT Bruceloza

Scopurile terapiei antimicrobiene sunt tratarea și ameliorarea simptomatologiei infecției curente și prevenirea recidivelor. Formele localizate ale bolii necesită intervenții specifice în completarea unei terapii antibiotice adaptate și prelungite. În plus, trebuie întotdeauna exclus diagnosticul de tuberculoză sau, pentru a preveni apariția rezistențelor, terapia trebuie adaptată pentru a exclude specific medicamentele active împotriva tuberculozei (de exemplu, rifampicina în monoterapie) sau pentru a cuprinde o schemă completă de tratament antituberculos.

Recăderile au fost frecvente în cazurile în care s-a folosit streptomicina în monoterapie, astfel încât etalonul a devenit biterapia prin adăugarea de tetracicline. Aceasta este în continuare combinația cea mai eficientă, dar există și alternative, în funcție de politica locală sau națională cu privire la folosirea rifampicinei pentru tratarea infecțiilor produse de microorganisme care nu fac parte din categoria micobacteriilor. Eficacitatea celor câteva medicamente active *in vivo* poate fi anticipată prin testare *in vitro*. Cu toate acestea, numeroase tulpini din genul *Brucella* prezintă sensibilitate *in vitro* față de o gamă largă de compuși antimicrobieni care nu au eficacitate terapeutică, precum beta-lactaminele. De asemenea, folosirea fluorochinolonelor rămâne controversată în ciuda activității bune *in vitro* și a bunei penetrări leucocitare prezente la majoritatea agenților din această clasă. pH-ul scăzut din interiorul vacuolelor este probabil un factor care explică eficacitatea scăzută a acestor antibiotice.

Pentru adulții cu bruceloză acută nelocalizată (cu durată sub o lună), este necesară o schemă terapeutică cu durata de șase săptămâni, bazată pe folosirea a cel puțin doi agenți antimicrobieni. Durata terapiei în infecțiile complicate sau localizate este de cel puțin trei luni. Complianța la tratament este foarte importantă, slaba complianță stând la baza aproape a tuturor cazurilor de aparent eșec terapeutic. Acest eșec este determinat rareori de apariția rezistenței la medicamente, cu toate că la unul dintre centre a fost raportată creșterea numărului de cazuri de rezistență la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Studiile retrospective arată că o schemă terapeutică cu doi agenți antimicrobieni, cu durata de trei săptămâni, este la fel de eficientă ca aceeași schemă folosită șase săptămâni pentru tratamentul și prevenirea recidivelor la copii, dar acest fapt nu a fost încă dovedit prin studii prospective.

De elecție în tratamentul brucelozei la adulți este streptomicina, administrată intramuscular (0,75-1 g zilnic, 14-21 de zile) împreună cu doxiciclină (100 mg x 2/zi, șase săptămâni). Conform studiilor clinice și observaționale, după acest tratament, apar recidive în 5-10% din cazuri. Terapia alternativă uzuală (și la ora actuală recomandarea OMS) este asocierea de rifampicină (600-900 mg/zi) și doxiciclină (100 mg x 2/zi) pentru șase săptămâni. Studiile indică o rată de recidivă/eșec al tratamentului de aproximativ 10%, dar aceasta crește la mai mult de 20% în multe situații din practică, probabil pentru că nivelurile de doxiciclină scad și clearance-ul crește când se administrează concomitent rifampicină. La pacienții care nu tolerează sau nu pot primi terapie cu tetracicline (copii, gravide), aceasta poate fi înlocuită de doze mari de TMP-SMX (două sau trei tablete de concentrație standard x 2/zi, la adulți, în funcție de masa corporală).

Din ce în ce mai multe dovezi susțin înlocuirea streptomicinei cu o aminoglicozidă, precum gentamicina (5-6 mg/kg pe zi, cel puțin două săptămâni). Scăderea

duratei de tratament a fost asociată cu creşterea ratelor de eşec la adulţi. Pentru copiii cu boală necomplicată, ar putea fi adecvată terapia cu gentamicină, cu o durată de 5-7 zile, şi terapia cu TMP-SMX, cu o durată de trei săptămâni, dar încă sunt necesare studii prospective pentru a susţine această recomandare. Cazurile în care au fost administrate flurochinolone în monoterapie au avut rezultate dezamăgitoare, cu toate că au sugerat că ofloxacina sau ciprofloxacina, administrate împreună cu rifampicina pentru şase săptămâni, ar putea fi o alterantivă acceptabilă pentru celelalte scheme de terapie de şase săptămâni la adulţi. Cu toate acestea, o meta-analiză nu a susţinut utilizarea fluorochinolonelor în tratamentul de primă linie şi aceste medicamente nu sunt recomandate de un grup de experţi (grupul Ioannina), cu excepţia studiilor clinice bine planificate. Tripla terapie cu doxiciclină şi rifampicină combinate cu administrarea iniţială a unei aminoglicozide a fost superioară terapiei duble, conform unei meta-analize, şi ar trebui luată în considerare la toţi pacienţii care prezintă complicaţii ale bolii şi la cei la care complianţa la tratament este o problemă.

Afectarea neurologică semnificativă cauzată de microorganismele din genul *Brucella* necesită prelungirea tratamentului (până la 3-6 luni), de obicei cu suplimentarea schemei standard cu ceftriaxonă. În endocardita cu *Brucella*, se folosesc cel puţin trei agenţi antimicrobieni (o aminoglicozidă, o tetraciclină şi rifampicină) şi mulţi experţi adaugă ceftriaxonă sau/şi o flurochinolonă pentru a reduce probabilitatea necesităţii înlocuirii valvei. Tratamentul se administrează cel puţin şase luni şi obiectivele clinice care să conducă la oprirea acestuia sunt deseori greu de stabilit. Tratamentul chirurgical este necesar pentru majoritatea cazurilor de infecţie la nivelul valvelor cardiace protetice şi a articulaţiilor protezate. Nu există dovezi care să ghideze profilaxia după expunerea la microorganismele din genul *Brucella* (de exemplu, în laborator), administrarea accidentală a vaccinului viu destinat utilizării la animale sau expunerea la contaminarea deliberată cu brucele. Majoritatea autorităţilor au recomandat administrarea de rifampicină şi doxiciclină pentru trei săptămâni după expunerea cu risc scăzut (de exemplu, un accident de laborator nespecific) şi pentru şase săptămâni după expunerea semnificativă la aerosoli sau preparat injectat. Aceste scheme de tratament nu sunt tolerate bine şi ar putea fi substituite cu monoterapia cu doxiciclină, cu aceeaşi durată. Nu trebuie administrată rifampicină după expunerea la tulpina RB51 din vaccin, deoarece aceasta este rezistentă la rifampicină, dar este sensibilă la doxiciclină. În cazul expunerii semnificative la bruceloză a femeilor însărcinate sau a celor care ar putea fi însărcinate, se recomandă consultarea unui specialist.

PROGNOSTIC ȘI MONITORIZARE

Gradul de recidivă este de până la 30% în cazul pacienţilor puţin complianţi. Astfel, pacienţii ar trebui urmăriţi din punct de vedere clinic până la doi ani pentru a detecta infecţia recidivantă. Aceasta răspunde la acelaşi tratament, dar administrat pe o durată prelungită. Starea generală şi indicele de masă corporală sunt indicatori mai utili decât serologia pentru a documenta lipsa recidivei. Nivelurile de anticorpi de tip IgG detectate de testul de aglutinare standard şi variantele lui pot rămâne în intervalul de diagnostic mai mult de doi ani după efectuarea cu succes a tratamentului. Titrurile detectate prin reacţia de fixare a complementului revin la normal de obicei în decurs de un an de la vindecare. Imunitatea nu este durabilă, pacienţii putând fi reinfectaţi după expuneri repetate. Decesele cauzate de bruceloză se înregistrează în mai puţin de 1% din cazuri. De obicei, decesul apare ca o consecinţă a afectării cardiace şi, mai rar, a afectării neurologice severe. În pofida ratei scăzute de mortalitate, în bruceloză recuperarea este lentă şi boala poate cauza inactivitate prelungită, cu consecinţe de ordin domestic şi economic.

Existenţa brucelozei cronice, cu durată prelungită după efectuarea cu succes a tratamentului, rămâne controversată. Evaluarea pacienţilor la care se ia în considerare această patologie (frecvent, în cazul expunerii profesionale la aceste microorganisme) cuprinde excluderea minuţioasă a simulării simptomatologiei de către pacient, a sindroamelor de oboseală cronică nespecifice şi a celorlalte cauze de hipersudoraţie, precum abuzul de alcool şi obezitatea. În viitor, accesul la teste mai sensibile de detectare a antigenelor şi a ADN-ului de *Brucella* poate ajuta la identificarea pacienţilor cu infecţie activă.

PROFILAXIE

Vaccinurile bazate pe tulpini *Brucella* vii atenuate, precum *B. abortus* tulpina 19BA sau 104M, au fost folosite în unele ţări pentru protecţia populaţiilor la risc, dar au prezentat eficacitate pe termen scurt şi reactogenicitate crescută. Au fost elaborate vaccinuri subunitare, dar valoarea acestora este incertă şi, în prezent, nu pot fi recomandate. Cercetările din acest domeniu au fost încurajate de interesul faţă de metodele de protecţie împotriva bioterorismului (cap. 7) şi ar putea să conducă la dezvoltarea de noi preparate, unele dintre ele putând fi bazate pe tulpina viu atenuată a *B. melitensis* 16M, varianta WR 201.

Principala metodă de profilaxie de ordin veterinar este un angajament la nivel naţional de testare şi sacrificare a turmelor de animale infectate (cu acordarea de compensaţii proprietarilor), controlul deplasării animalelor şi imunizarea activă a acestora. De obicei, aceste măsuri sunt suficiente pentru a asigura şi controlul bolii la oameni. În absenţa lor, pasteurizarea produselor din lapte, înainte de a fi consumate, este suficientă pentru a preveni transmiterea non-profesională de la animal la om. Toate cazurile de bruceloză la oameni sau animale trebuie raportate autorităţilor de sănătate publică competente.



CAPITOLUL 63
TULAREMIA

Richard F. Jacobs ■ Gordon E. Schutze

Tularemia este o zoonoză cauzată de *Francisella tularensis*. Omul, indiferent de vârstă, sex sau rasă, este susceptibil la această infecție sistemică. Tularemia este în primul rând o boală care afectează animalele sălbatice, dar microorganismul persistă în mediile contaminate, ectoparaziți sau vectori animali. Omul este infectat accidental, de obicei în urma contactului cu insecte hematofage sau care înțeapă, cu animale sălbatice sau domestice, în urma ingestiei de apă și alimente contaminate sau a inhalării aerosolilor infecțioși. Boala se manifestă printr-o varietate de sindroame clinice, cel mai comun fiind reprezentat de apariția unei leziuni ulcerative la locul inoculării, cu limfadenopatie regională și limfadenită. Manifestările sistemice, precum pneumonia, tularemia tifoidică, meningita și febra fără semne de localizare, pun probleme mari de diagnostic.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE



Tularemia este frecventă în Arkansas, Oklahoma, Missouri și Dakota de Sud, unde apar mai mult de jumătate din cazurile raportate în SUA. Mici epidemii la populațiile cu risc înalt (de exemplu, grădinarii profesioniști, care taie crengile arborilor, cosesc sau folosesc suflătoare de frunze) au fost raportate în insula Martha's Vineyard în Massachusetts. În pofida faptului că distribuția neuniformă a cazurilor de tularemie îngreunează estimarea numărului de cazuri la nivel mondial, a crescut numărul de cazuri raportate în țările scandinave, Europa de Est și Siberia.

Cu rare excepții, tularemia este singura boală produsă de *F. tularensis*. Microorganismul este un bacil gram-negativ de dimensiuni reduse (0,2/0,2-0,7 μm), pleiomorf, imobil, care nu formează spori. Colorația bipolară determină un aspect cocoidal. *F. tularensis* este un germen strict aerob, care prezintă o capsulă subțire, nu are pili și invadează celulele gazdă. Este un microorganism rezistent în natură, care persistă săptămâni sau chiar luni în noroi, apă și cadavrele animalelor în descompunere. Zeci de insecte care înțeapă și hematofage, în special căpușele și insectele din familia *Tabanidae*, joacă rolul de vectori. Căpușele și iepurii sălbatici reprezintă sursele pentru majoritatea cazurilor înregistrate la om în zonele endemice din Munții Stâncoși și în statele din sud-estul SUA. Insectele din familia *Tabanidae* joacă cel mai frecvent rolul de vector în Utah, Nevada și California. Printre rezervoarele animale se află iepurii sălbatici, veverițele, păsările, oile, castorii, bizamii, precum și pisicile și câinii domestici. Transmiterea interumană este rară sau inexistentă. Tularemia este mai frecventă la bărbați decât la femei.

Cele patru subspecii ale *F. tularensis* sunt: *F. tularensis*, *F. holarctica*, *F. novicida* și *F. mediasiatica*, primele trei dintre acestea întâlnindu-se în America de Nord. Subspecia *F. tularensis* a fost izolată doar în America de Nord, unde este responsabilă pentru > 70% din cazurile de tularemie și produce o boală mai gravă la om comparativ cu celelalte specii, cu toate că rata de fatalitate asociată este < 2% în prezența tratamentului. Evoluția bolii depinde de virulența tulpinii infectante, mărimea inoculului, poarta de intrare și statusul imun al gazdei. *F. tularensis* este un agent de clasă A în bioterorism (cap. 7).

Căpușele transmit *F. tularensis* descendenților lor pe cale transovariană. Microorganismul se găsește în excrementele căpușelor și, în cantitate mai mică, în glandele salivare. Purtătorii bolii în SUA sunt *Dermacentor andersoni* (căpușa de pădure din Munții Stâncoși), *D. variabilis* (căpușa de câine americană), *D. occidentalis* (căpușa de câine de pe coasta Pacificului) și *Amblyomma americanum* (căpușa Lone Star). *F. tularensis* este transmisă frecvent în timp ce căpușa încastrată se hrănește cu sânge în următoarele ore după atașare. Transmiterea microorganismului se realizează atunci când căpușa se hrănește prin intermediul unui câmp contaminat cu fecale. Boala este transmisă de căpușe și insecte din familia *Tabanidae*, în special primăvara și vara. Cu toate acestea, a fost descrisă continuarea transmiterii și în timpul iernii, prin intermediul animalelor capturate sau vânate.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

La om, cea mai frecventă poartă de intrare este prin intermediul pielii sau al mucoaselor, fie direct – prin mușcătura de căpușă, a altor artropode sau a altor animale, fie prin escoriații inaparente. De asemenea, infecția se poate produce prin inhalarea sau ingestia *F. tularensis*. Potențialul infecțios al *F. tularensis* este extrem de mare. Chiar dacă, în general, sunt necesare > 10^8 microorganisme să producă infecția pe cale orală (tularemia orofaringiană sau gastrointestinală), doar 10 microorganisme sunt de ajuns pentru a

produce infecția atunci când sunt injectate în piele (tularemia ulceroglandulară/glandulară) sau inhalate (tularemia pulmonară). După inocularea în piele, microorganismul se multiplică local. În 2-5 zile (interval variabil cuprins între una și 10 zile), produce o papulă eritematoasă, sensibilă la palpare sau pruriginoasă. Papula crește rapid în dimensiuni și formează o ulcerație neagră la bază (leziune șancriformă). Bacteriile diseminează la nivelul ganglionilor limfatici regionali, producând limfadenopatie (buboane). Toate formele pot conduce la bacteriemie cu diseminarea microorganismelor și afectarea organelor aflate la distanță, inclusiv a sistemului nervos central.

Tularemia este caracterizată de infiltratul cu celule mononucleare, cu patologie piogranulomatoasă. Rezultatele examenelor histopatologice pot fi destul de asemănătoare cu cele din tuberculoză, cu toate că tularemia evoluează mai rapid. Fiind o bacterie facultativ intracelulară, *F. tularensis* poate parazita celulele gazdă fagocitare și nefagocitare și poate supraviețui intracelular perioade lungi de timp. În faza acută a infecției, principalele organe afectate sunt: pielea, ganglionii limfatici, ficatul și splina, acestea cuprinzând zone de necroză focală, înconjurate inițial de leucocite polimorfonucleare (PMN). Ulterior, se formează granuloame care conțin celule epiteloide, limfocite și celule gigantice multinucleate înconjurate de zone de necroză. Aceste zone pot fi asemănătoare necrozei cazeoase, dar, ulterior, fuzionează și formează abcese.

Inocularea conjunctivală poate determina infecția la nivel ocular, însoțită de adenopatii regionale (adenopatii preauriculare, complexul Parinaud). Inhalarea aerosolilor sau diseminarea hematogenă a microorganismelor poate cauza pneumonie. La nivelul plămânului, apare o reacție inflamatoare, cu focare de necroză alveolară și infiltrat celular (inițial cu polimorfonucleare, ulterior cu mononucleare) cu apariția granuloamelor. De obicei, radiografia toracică evidențiază mai degrabă infiltrate bilaterale parcelare decât zone întinse de consolidare. Revărsatele pleurale sunt frecvente și pot conține sânge. În zonele în care este drenată limfa de la nivelul organelor infectate apar adenopatii. Din acest motiv, în infecțiile pulmonare, pot fi decelate adenopatii mediastinale, în timp ce pacienții cu tularemie orofaringiană prezintă adenopatii cervicale. În tularemia gastrointestinală sau tifoidală, pot apărea adenopatii mezenterice în urma ingestiei unui număr crescut de microorganisme (termenul *tularemie tifoidală* poate fi folosit pentru a descrie boala însoțită de bacteriemie severă, indiferent de modul de transmitere sau poarta de intrare). Au fost raportate cazuri de meningită ca manifestare primară sau secundară a bacteriemiei. De asemenea, pacienții pot prezenta febră neînsoțită de semne de localizare.

IMUNOLOGIE

În pofida faptului că lipsește o perspectivă completă și acceptată pe scară largă cu privire la răspunsul imun protector față de *F. tularensis*, în ultimii ani au fost realizate progrese semnificative în studiul imunității naturale și protective și pot conduce în ultimă instanță la dezvoltarea unui potențial vaccin. Disponibilitatea tulpinilor atenuate de *F. tularensis* produse prin manipulare genetică facilitează proiectele de cercetare care ne vor extinde orizontul cunoștințelor din acest domeniu.

Mai mulți cercetători au studiat diferite modele și au propus ipoteze variate cu privire la inducerea imunității protectoare față de *F. tularensis*. Cu toate că sunt necesare studii suplimentare, sinergia dintre răspunsul imun de tip umoral și cel mediat celular (IMC) pare a fi crucială pentru inducerea protecției imunitare eficiente. Elucidarea mecanismelor moleculare prin care microorganismul eludează răspunsul gazdei, a tiparelor moleculare asociate germenului patogen și a protecției imune eficiente a gazdei a condus la dezvoltarea unor noi strategii de vaccinare testate în studii efectuate pe animale. Anticorpii împotriva receptorilor Fc de la nivelul celulelor prezentatoare de antigen s-au dovedit a avea efect protector față de tularemia pulmonară în studiile efectuate pe animale, conducând atât la un răspuns imun la nivelul mucoaselor, cât și la un răspuns imun mediat celular. O mai bună înțelegere a colaborării dintre anticorpii serici și de la nivelul mucoaselor și a răspunsului imun mediat celular țintit oferă mari promisiuni pentru dezvoltarea în viitor a vaccinurilor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tularemia debutează adesea prin apariția bruscă a febrei, a frisoanelor, a cefaleei și a mialgiilor și artralgiilor generalizate (**tabelul 63-1**). Debutul afecțiunii se produce atunci când microorganismul penetrează pielea, este ingerat sau inhalat. Perioada de incubație de 2-10 zile este urmată de formarea unei leziuni ulceroase la locul penetrării, însoțită de inflamație locală. Leziunea ulceroasă poate persista câteva luni, timp în care microorganismele sunt transportate prin vasele limfatice la ganglionii limfatici regionali. Acești ganglioni se măresc, pot deveni necrotici sau supurativi. Dacă microorganismul pătrunde în fluxul sanguin, poate disemina pe arii întinse.

În SUA, majoritatea pacienților cu tularemie (75-85%) devin infectați prin inoculare cutanată. La adulți, cea mai frecventă formă localizată este adenopatia inghinală sau femurală, iar la copii, adenopatia cervicală. Aproximativ 20% din pacienți dezvoltă o erupție generalizată maculopapulară, care ocazional devine pustuloasă. Eritemul nodos apare frecvent. Manifestările clinice ale tularemiei au fost împărțite în sindroame variate, care sunt enumerate în **tabelul 63-2**.

TABELUL 63-1
MANIFESTĂRI CLINICE ÎN TULAREMIE

SEMN SAU SIMPTOM	RATA DE APARIȚIE, %	
	COPII	ADULȚI
Limfadenopatie	96	65
Febră (≥ 38,3°C (≥ 101°F)	87	21
Ulcer/escare/papule	45	51
Mialgii/artralgii	39	2
Cefalee	9	5
Tuse	9	5
Faringită	43	—
Diaree	43	—

Sursă: adaptat după RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985; cu permisiune.

TABELUL 63-2

SINDROAMELE CLINICE ÎN TULAREMIE

SINDROM	RATA DE APARIȚIE, % COPII	ADULȚI
Ulceroglandular	45	51
Glandular	25	12
Pulmonar (pneumonie)	14	18
Orofaringian	4	—
Oculoglandular	2	—
Tifoidal	2	12
Neclasificat	6	11

Sursă: adaptat după RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985; cu permisiune.

Tularemia ulceroglandulară/glandulară

Aceste două forme de tularemie se întâlnesc în aproximativ 75-85% din cazuri. Forma predominantă la copii implică apariția adenopatiilor cervicale sau posteroauriculare și este de obicei asociată cu mușcături de căpușă la nivelul capului sau al gâtului. La adulți, forma cea mai comună este adenopatia inghinală/femurală, care apare în urma expunerii membrelor inferioare la insecte și căpușe. În cazurile legate de vânarea animalelor sălbatice, poarta de intrare pentru *F. tularensis* este fie o leziune produsă în timpul jupuirii sau curățării cadavrelor animalelor, fie o mușcătură (de obicei, la nivelul mâinii). Limfadenopatia/limfadenita epitrohleară este frecventă la pacienții cu leziuni asociate unei mușcături.

În tularemia ulceroglandulară, leziunea ulceroasă este eritematoasă, indurată și necicatrizantă, cu un aspect reliefat, care se menține 1-3 săptămâni. Papula poate debuta printr-o leziune eritematoasă, sensibilă la palpare sau pruriginoasă, care se transformă în câteva zile într-o leziune ulceroasă cu margini bine delimitate și un exsudat gălbui. Leziunea ulceroasă dezvoltă progresiv o bază necrotică și, simultan, ganglionii limfatici regionali devin sensibili la palpare și mult măriți de volum **(fig. 63-1)**. Ganglionii limfatici afectați pot deveni fluctuenți și pot drena spontan, dar afecțiunea se vindecă de obicei printr-un tratament eficient. Supurația tardivă a ganglionilor limfatici a fost descrisă la până la 25% din pacienții cu tularemie ulceroglandulară/glandulară. Examinarea probelor recoltate din acești ganglioni fluctuanți tardivi după terapia antimicrobiană de succes a evidențiat țesut necrotic steril. În cazul a 5-10% din pacienți, leziunea cutanată poate fi inaparentă, limfadenopatiile și semnele și simptomele sistemice fiind singurele descoperiri la examenul obiectiv (tularemia glandulară). Invers, o mușcătură de căpușă sau de muscă din genul *Chrysops* la nivelul toracelui poate determina o ulcerație fără adenopatii evidente.



FIGURA 63-1
Băiat în vârstă de 8 ani cu limfadenită inghinală asociată unei mușcături de căpușă caracteristică tularemiei ulceroglandulare.

TULAREMIA OCULOGLANDULARĂ

În aproximativ 1% din cazuri, poarta de intrare pentru *F. tularensis* este conjunctiva, la care microorganismul ajunge prin contactul acesteia cu degetele contaminate. Conjunctiva inflamată este dureroasă, cu noduli gălbui numeroși și ulcerații punctiforme. Se evidențiază conjunctivită purulentă cu adenopatii regionale (preauriculare, submandibulare sau cervicale). Din cauza durerii extreme, pacientul se poate prezenta la medic înainte de apariția adenopatiilor. Adenopatiile preauriculare dureroase sunt specifice tularemiei, deosebind-o de tuberculoză, sporotricoză și sifilis. Se poate produce perforația corneeană.

Tularemia orofaringiană și gastrointestinală

Uneori, tularemia apare după ingestia cărnii contaminate insuficient preparată termic, după inocularea orală a *F. tularensis* de la nivelul mâinilor, asociată jupuirii și curățării cadavrelor animalelor, sau după consumul de apă și alimente contaminate. Inocularea orală poate conduce la apariția faringitei acute exsudative sau membranoase, asociată cu adenopatii cervicale, sau a leziunilor ulcerative intestinale asociate cu adenopatii mezenterice, diaree, dureri abdominale, greață, vărsături și hemoragii gastrointestinale. Amigdalele infectate cresc în volum și sunt acoperite de pseudomembrane alb-gălbui, care pot fi confundate cu cele din difterie. Severitatea tabloului clinic al tularemiei gastrointestinale variază de la diaree ușoară persistentă, inexplicabilă, neînsoțită de alte simptome, până la o boală fulminantă, fatală. În cazurile în care boala a fost fatală, autopsia a relevat ulcerații intestinale întinse, care sugerează un inocul enorm.

Tularemia pulmonară

Pneumonia cauzată de *F. tularensis* se prezintă sub formă de infiltrate parenchimatoase variabile, care nu răspund la tratamentul antibiotic cu betalactamine. Tularemia trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al pneumoniei atipice la un pacient care a călătorit într-o zonă endemică. Boala se poate produce prin inhalarea aerosolilor infectanți sau se poate răspândi la plămâni și la pleură prin bacteriemie. Pneumonia produsă prin inhalare a fost descrisă la personalul de laborator după expunerea la produse contaminate și se asociază cu o rată de mortalitate ridicată în absența tratamentului. S-au raportat cazuri de pneumonie în urma expunerii la *F. tularensis* prin aerosoli proveniți de la

animale domestice vii sau animale sălbatice decedate (inclusiv păsări). Diseminarea la plămâni pe cale hematogenă are loc în 10-15% din cazurile de tularemie ulceroglandulară și în aproximativ jumătate din cazurile de tularemie tifoidală. În trecut, pneumonia tularemică era considerată o patologie a pacienților vârstnici, dar 10-15% din copiii cu manifestări clinice de tularemie prezintă infiltrate parenchimatoase vizibile la radiografia toracică. Pacienții cu pneumonie au, de obicei, o tuse neproductivă și pot prezenta dispnee sau durere toracică cu caracter pleuritic. Radiografiile toracice evidențiază infiltrate parcelare bilaterale (descrise ca densități ovoide/ovale sau lobare), infiltrate parenchimatoase lobare și leziuni cavitare. În revărsatul pleural, pot predomina leucocitele mononucleare sau PMN și câteodată eritrocitele. Se poate dezvolta empiemul. Hemoculturile pot fi pozitive pentru *F. tularensis*.

Tularemia tifoidală

Prezentarea tifoidală a tularemiei este considerată în prezent rară în SUA. Sursa de infecție în tularemia tifoidală este, de obicei, asociată cu inocularea faringiană și/sau gastrointestinală sau cu apariția bacteriemiei. Febra apare în absența leziunilor cutanate sau a adenopatiilor. Câțiva pacienți prezintă adenopatii cervicale sau mezenterice. În absența unui posibil contact cunoscut cu un vector, diagnosticul poate fi extrem de dificil. În această formă acută sistemică a infecției, hemoculturile pot fi pozitive și pacienții se pot prezenta cu sepsis sau în șoc septic. De obicei, tularemia tifoidală este asociată cu un inocul imens sau cu o patologie preexistentă cu caracter imunodeprimant. Febra mare, continuă, semnele de sepsis și cefaleea severă sunt frecvente. Pacientul poate delira sau poate dezvolta o stare de prostrație și șoc. Dacă terapia antibiotică empirică în cazurile cu culturi negative nu include o aminoglucozidă, rata de mortalitate estimată este relativ mare.

ALTE MANIFESTĂRI

Infecția cu *F. tularensis* a fost asociată cu meningită, pericardită, hepatită, peritonită, endocardită, osteomielită, sepsis și șoc septic cu rabdomioliză și insuficiență renală acută. În cazul meningitei din tularemie, la examinarea lichidului cefalorahidian se găsesc, de obicei, un număr de leucocite mediu de 1.788/μL, cu predominanța celulelor mononucleate (70-100%), glicorahie scăzută, proteinorahie crescută și absența germenilor pe frotiul colorat Gram.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În cazul pacienților din zonele endemice care se prezintă cu febră, leziuni cutanate ulcerative cronice și ganglioni limfatici măriți de volum și sensibili la palpare (fig. 63-1), trebuie pus diagnosticul prezumtiv de tularemie, cu efectuarea testelor pentru confirmarea diagnosticului și instituirea terapiei adecvate. Atunci când se ia în considerare diagnosticul de tularemie într-o zonă neendemică, se va încerca stabilirea existenței unui contact cu un posibil vector animal. Tularemia trebuie suspectată mai ales în cazul vânătorilor, al braconierilor, al pădurarilor, al grădinarilor profesioniști, al medicilor veterinari, al personalului de laborator sau al persoanelor expuse la insecte sau la alți vectori animali. Cu toate acestea, până la 40% din pacienții cu tularemie nu prezintă un istoric cunoscut de contact epidemiologic cu un vector animal.

Prezentarea caracteristică a tularemiei ulceroglandulare nu pune o problemă de diagnostic, dar evoluția mai puțin specifică a adenopatiilor regionale sau a tularemiei glandulare trebuie diferențiată de alte patologii (tabelul 63-3). Leziunile cutanate din tularemie pot semăna cu cele întâlnite în alte boli, dar sunt în general acompaniate de adenopatii regionale impresionante. La copii, diferențierea tularemiei de boala zgârieturii de pisică este îngreunată de

TABELUL 63-3

TULAREMIA: DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎN FUNCȚIE DE CATEGORIA DE BOALĂ CLINICĂ

GLANDULARĂ	OROFARINGIANĂ	TIFOIDALĂ	PULMONARĂ
Infecția bacteriană piogenică[a]	Faringita cu streptococ de grup A	Febra tifoidă	Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*
Infecția micobacteriană netuberculoasă	Faringita cu *Arcanobacterium haemolyticum*	Alte bacteriemii cu *Salmonella*	Pneumonia cu *Chlamidia pneumoniae*
Sporotricoză	Difteria	Febra pătată a Munților Stâncoși	Psitacoza
Tuberculoză	Mononucleoza infecțioasă	Ehrlichioza umană monocitară	Pneumonia cu *Legionella pneumophila*
Sifilis	Diferite infecții virale[b]	Anaplasmoza granulocitară umană	Febra Q
Antrax		Mononucleoza infecțioasă	Histoplasmoza
Febra mușcăturii de șobolan		Bruceloză	Blastomicoza
Tifos tropical		Toxoplasmoză	Coccidioidomicoza
Pesta		Tuberculoză	Diferite infecții virale[d]
Limfogranulomatoza venerică		Sarcoidoză	
Boala zgârieturii de pisică		Tumori maligne[c]	

[a]*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*
[b]Adenovirus, enterovirus, virus paragripal, virusul gripal A și B, virusul respirator sincițial
[c]Tumori maligne hematologice și reticuloendoteliale
[d]Virusul gripal A și B, virus paragripal, virusul respirator sincițial, adenovirus, enterovirus, hantavirus.

leziunile papuloveziculoase cronice asociate infecției cu *Bartonella henselae* (cap. 65). Tularemia orofaringiană poate fi similară faringitelor cauzate de alte bacterii și virusuri și trebuie diferențiată de acestea. Tularemia pulmonară se poate asemăna cu oricare dintre pneumoniile atipice. Tularemia tifoidală și meningita din tularemie se pot asemăna cu o varietate de alte infecții.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Diagnosticul de tularemie este cel mai frecvent confirmat prin teste de aglutinare. Microaglutinarea și aglutinarea în tuburi sunt tehnicile utilizate cel mai frecvent pentru a detecta anticorpii împotriva *F. tularensis*. În cazul testului standard de aglutinare în tuburi, un titru ≥ 1:160 este interpretat ca un rezultat pozitiv prezumtiv. Creșterea de patru ori a titrului în ser, în a doua probă recoltată la 2-3 săptămâni față de prima, este considerată ca având valoare diagnostică. Rezultatele serologice fals negative se obțin inițial în cursul infecției. Până la 30% din pacienții cu infecție veche de trei săptămâni au teste serologice negative. Tardiv în cursul infecției, titruri cu valori de ordinul miilor sunt frecvente și titruri de 1:20-1:80 pot persista câțiva ani. Testul imonoenzimatic ELISA s-a dovedit util pentru detectarea atât a antigenelor, cât și a anticorpilor.

Cultivarea și izolarea *F. tularensis* sunt dificile. Într-un studiu, microorganismul a fost izolat doar în 10% din mai mult de 1.000 de cazuri la om, 84% dintre acestea fiind confirmate prin teste serologice. Mediul de elecție este agar-cisteină-glucoză-sânge. *F. tularensis* poate fi izolat direct din raclaj de la nivelul leziunilor ulceroase infectate, din probele de biopsie din ganglionii limfatici, din lavaj gastric, spută sau hemoculturi. Coloniile sunt gri-albăstrui, rotunde, netede și ușor mucoide. Pe mediile care conțin sânge, coloniile sunt înconjurate de obicei de o mică zonă de hemoliză de tip α. Testele de aglutinare pe lamă sau testele directe cu anticorpi fluorescenți cu antiseruri disponibile în comerț pot fi aplicate direct pe suspensia din culturi pentru identificare. Majoritatea laboratoarelor clinice nu încearcă să cultive *F. tularensis* din cauza potențialului infecțios al microorganismului din mediul de cultură și al riscului asociat de apariție a infecțiilor dobândite în laborator. Cu toate că tularemia nu se transmite de la persoană la persoană, microorganismul poate fi inhalat din plăcile cu culturi, infectând astfel personalul de laborator. În majoritatea laboratoarelor, se recomandă respectarea condițiilor asociate unui nivel 2 de biosecuritate la manevrarea probelor clinice despre care se crede că ar putea conține *F. tularensis*. Cu toate acestea, se recomandă condiții corespunzătoare nivelului 3 de biosecuritate pentru procedurile prin care se produc aerosoli sau picături în timpul manipulării culturilor care conțin sau ar putea să conțină acest microorganism.

Mai multe metode bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) au fost folosite pentru a detecta ADN-ul de *F. tularensis* în multe probe clinice, dar mai ales în cazul bolii ulceroglandulare. Majoritatea acestor metode au ca țintă genele care codifică proteinele din membrana externă (de exemplu, *fopA* sau *tul4*). Identificarea prin tehnici PCR a secvenței ADNr 16S poate fi utilă atunci când datele clinice ale pacientului nu conduc la suspectarea unui diagnostic de tularemie de către medic.

TRATAMENT **Tularemia**

Doar aminoglicozidele, tetraciclinele, cloramfenicolul și rifampicina sunt aprobate în prezent de către Food and Drug Administration pentru tratamentul tularemiei. Gentamicina este considerată antibioticul de elecție atât la adulți, cât și la copii. Doza la adulți este de 5 mg/kg/zi în două prize. Doza la copii este 2,5 mg/kg x 3/zi sau 5 mg/kg x 2/zi. Tipic, terapia cu gentamicină este administrată 7-10 zile. Cu toate acestea, în cazurile ușoare sau moderate de tularemie, în care pacientul devine afebril în primele 48-72 de ore, o durată a tratamentului cuprinsă între 5 și 7 zile s-a dovedit de succes.

Dacă este disponibilă, streptomicina administrată intramuscular este, de asemenea, eficientă. Doza la adulți este 2 g/zi, administrată în două prize. La copii, doza este 30 mg/kg/zi, în două prize (doza zilnică maximă, 2 g). După ce este demonstrată apariția unui răspuns clinic după 3-5 zile, doza la copii poate fi scăzută la 10-15 mg/kg/zi, în două prize. Durata totală a terapiei cu streptomicină atât la adulți, cât și la copii, este de obicei de 10 zile. Spre deosebire de streptomicină și gentamicină, tobramicina nu este eficientă în tratamentul tularemiei și este contraindicată.

Având în vedere că doxiciclina are un efect bacteriostatic împotriva *F. tularensis*, dacă pacientul nu este tratat o perioadă destul de lungă, există un risc de apariție a recidivei. În consecință, dacă este folosită doxiciclina, aceasta trebuie administrată cel puțin 14 zile. Lipsa disponibilității cloramfenicolului limitează utilitatea acestui agent ca opțiune viabilă de tratament. Fluorochinolonele, mai precis ciprofloxacina și levofloxacina, au fost folosite cu rezultate bune în tratamentul infecțiilor cauzate de subspecia *holartica*, această subspecie fiind cel mai des întâlnită în Europa. Lipsa datelor cu privire la eficacitatea acestor agenți împotriva subspeciei *tularensis* limitează în acest moment folosirea acestora în America de Nord.

În cazul *F. tularensis*, nu poate fi aplicată testarea standard a sensibilității la agenții antimicrobieni, deoarece microorganismul nu va crește pe mediile utilizate. O gamă largă de antibiotice, inclusiv toate beta-lactaminele și cefalosporinele noi, sunt ineficiente în tratamentul tularemiei. Câteva studii au arătat că cefalosporinele de generația a treia au fost active împotriva *F. tularensis in vitro*, dar cazurile clinice raportate au indicat eșecuri terapeutice aproape în toate cazurile de tularemie la copiii tratați cu ceftriaxonă. Cu toate că datele *in vitro* arată că imipenemul ar fi putea fi activ, terapia cu imipenem, sulfanilamide și macrolide nu este recomandată în prezent din cauza absenței datelor clinice relevante.

De fapt, toate tulpinile de *F. tularensis* sunt sensibile la streptomicină și gentamicină. La pacienții tratați cu succes, febra scade de obicei în primele două zile, dar pot trece 1-2 săptămâni până la vindecarea leziunilor cutanate și a ganglionilor limfatici. Dacă terapia nu este inițiată în primele câteva zile de boală, febra poate persista mai mult. Recidivele sunt neobișnuite în cazul terapiei cu streptomicină sau gentamicină. Cu toate acestea, supurațiile tardive ale ganglionilor limfatici apar la copii în aproximativ 40% din cazuri, indiferent de tratamentul primit.

S-a constatat că aceşti ganglioni conţin în mod tipic ţesut necrotic steril, fără a exista dovezi ale unei infecţii active. Pacienţii cu ganglioni fluctuanţi trebuie să primească terapie antibiotică câteva zile înainte de drenaj pentru a minimiza riscul pentru personalul medical.

PROGNOSTIC

Dacă tularemia nu este tratată, simptomele persistă de obicei 1- 4 săptămâni, dar pot continua luni de zile. Rata de mortalitate pentru infecţiile severe netratate (inclusiv toate cazurile de tularemie pulmonară şi tifoidală netratate) poate fi până la 30%. Totuşi, rata de mortalitate globală pentru tularemia netratată este < 8%. Cu tratamentul adecvat, rata de mortalitate este < 1%. Rezultatele nefavorabile sunt deseori asociate cu lungi întârzieri în stabilirea diagnosticului şi începerea tratamentului. De obicei, pacienţii care au fost bolnavi de tularemie obţin imunitatea pe viaţă.

PROFILAXIE

Profilaxia tularemiei se bazează pe evitarea contactului cu insecte hematofage sau care înţeapă, în special căpuşe şi insecte din genul *Chrysops*. O gamă variată de abordări în vederea dezvoltării unui vaccin sunt evaluate, dar nu este încă aprobat un vaccin împotriva tularemiei. Profilaxia tularemiei nu s-a dovedit eficientă în cazul pacienţilor cu căpuşe încastrate sau înţepaţi de insecte. Totuşi, la pacienţii despre care se cunoaşte că au fost expuşi la cantităţi mari de microorganisme (de exemplu, în laborator) şi care se află în perioada de incubaţie a infecţiei cu *F. tularensis*, tratamentul precoce poate preveni dezvoltarea bolii semnificative clinic.

CAPITOLUL 64
PESTA ŞI ALTE INFECŢII CU *YERSINIA*

Michael B. Prentice

PESTA

Pesta (ciuma) este o zoonoză sistemică produsă de *Yersinia pestis*. Afectează predominant rozătoarele mici din zonele rurale ale Africii, Asiei şi Americii şi este transmisă la oameni printr-un vector artropod (puricele). Mai puţin frecvent, infecţia apare în urma contactului cu ţesuturi animale infectate sau pe cale aeriană, prin picături. Pesta este o boală acută febrilă, tratabilă cu agenţi antimicrobieni, dar ratele de mortalitate în rândul pacienţilor netrataţi sunt crescute. Pacienţii pot dezvolta forma bubonică, septicemică sau pulmonară a bolii. Cu toate că există o îngrijorare în rândul publicului larg cu privire la răspândirea de tip epidemic a pestei pe cale respiratorie, aceasta nu este calea obişnuită de transmitere a bolii şi au fost stabilite măsuri de control al infecţiei pentru pesta pulmonară. Totuşi, mortalitatea asociată pestei şi posibilitatea infectării prin intermediul tractului respirator arată că *Y. pestis* se încadrează în profilul unui potenţial agent de bioterorism. În consecinţă, s-au luat măsuri care restricţionează accesul la acest microorganism, inclusiv adoptarea de legi cu efect asupra procedurilor de diagnostic şi cercetare în unele ţări (de exemplu, în SUA).

ETIOLOGIE

Genul *Yersinia* cuprinde bacterii gram-negative din familia *Enterobacteriaceae* (proteobacterii gama). Dovezi covârşitoare de ordin taxonomic arată că tulpinile de *Y. pestis* sunt un grup clonal în cadrul *Y. pseudotuberculosis* şi sugerează evoluţia recentă a *Y. pestis* din acesta din urmă. *Y. pseudotuberculosis* este un microorganism patogen enteric la mamifere, care se transmite pe cale fecal-orală şi, astfel, are un fenotip distinct, diferit de cel al *Y. pestis*. Când cresc *in vivo* sau la 37°C, *Y. pestis* formează o capsulă amorfă alcătuită dintr-o proteină fimbrică codificată plasmidic, antigenul Caf sau fracţiunea 1 (F1), care este un marker utilizat în diagnosticul imunologic al infecţiei.

EPIDEMIOLOGIE

În general, pesta apare la om după o epidemie într-o populaţie gazdă de rozătoare (transmitere epizootică). Decesele în masă în rândul populaţiei de rozătoare, gazdele primare, conduc la căutarea de noi gazde de către purici, cu infectarea incidentală consecutivă a altor mamifere. Cauza care precipită transmiterea de tip epizootic poate fi în ultimă

instanță legată de climă sau factori de mediu. Rezervorul pentru *Y. pestis* care cauzează pesta enzootică în centrii naturali endemici dintre cei epizootici (de exemplu, când microorganismul poate fi detectat cu dificultate la rozătoare și purici) este subiectul studiilor în desfășurare și poate să nu fie același în toate regiunile. Tiparul de transmitere enzootic/epizootic poate fi rezultatul interacțiunilor dinamice complexe dintre rozătoarele gazdă, care prezintă susceptibilitate diferită pentru pestă, și diferiți purici care joacă rolul de vectori. Ca alternativă, rolul unui rezervor de mediu poate fi important.

În general, ariile enzootice pentru pestă sunt regiunile puțin populate din Asia, Africa și America de Nord și de Sud **(fig. 64-1)**. Între 1989 și 2003, 38.359 de cazuri de pestă au fost raportate la Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în conformitate cu Regulamentul Sanitar Internațional aflat atunci în vigoare, care impunea autorităților naționale raportarea tuturor cazurilor de pestă din jurisdicția lor. Conform acestui regulament, pesta era una dintre cele trei boli infecțioase care trebuiau raportate în acest fel. Peste 80% din cazuri proveneau din Africa, iar procentajul tuturor cazurilor din continentul african a crescut în această perioadă, majoritatea cazurilor fiind raportate în Africa de Est și insula Madagascar. În anul 2007, a intrat în vigoare a doua ediție a Regulamentului Sanitar Internațional, prin care s-a extins raportatea la toate evenimentele legate de boală care ar putea avea un impact sever asupra sănătii publice sau ar putea să se răspândească rapid la nivel internațional. În cazul pestei, această cerință impune raportarea specifică a pestei pulmonare sau a oricărui caz suspect de pestă într-o zonă necunoscută ca fiind endemică. Epidemii recente de pestă pulmonară au fost înregistrate în Uganda, Republica Democrată Congo și China.

Pesta a fost adusă în America de Nord prin portul San Francisco în 1900, în cadrul celei de-a Treia Pandemii, care s-a răspândit la nivel mondial din Hong Kong. Boala este în prezent enzootică în vestul continentului, din zona subvestică a Canadei până în Mexic. În SUA, majoritatea cazurilor la oameni apar în două zone: „Cele Patru Colțuri" (zona de joncțiune dintre New Mexico, Arizona, Colorado și Utah) și mai departe spre vest, în California, sudul statului Oregon și vestul Nevadei (*http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/epi.htm*). Între 1990 și 2005, au fost raportate 107 cazuri de pestă în SUA, în medie șapte cazuri pe an. Majoritatea cazurilor s-au înregistrat între mai și octombrie, perioada din an în care oamenii petrec mai mult timp în aer liber, iar rozătoarele și puricii lor sunt în numărul cel mai mare. Infecția este cel mai adesea dobândită prin mușcătura de purice în mediile peridomestice. Oamenii se pot infecta și prin manipularea mamiferelor mici, vii sau moarte (de exemplu, iepuri, iepuri de câmp, câini de preerie) sau a animalelor sălbatice carnivore (de exemplu, pisici sălbatice, coioți sau pume). Câinii și pisicile pot transporta puricii infectați în mediul casnic, iar pisicile infectate pot transmite pesta la oameni direct pe cale respiratorie. Ultimul caz înregistrat de transmitere de la persoană la persoană în SUA a fost în anul 1925.

Pesta apare cel mai frecvent în zone în care condițiile de igienă sunt precare și șobolanii sunt numeroși – în special, șobolanul de acoperiș *Rattus rattus* și șobolanul brun *R. norvegicus* (folosit ca model în laborator pentru studiul pestei). Deratizarea depozitelor și a mjiloacelor de transport a fost recunoscută ca fiind importantă în prevenirea răspândirii pestei încă de la începutul secolului XX și este menționată în Regulamentul Sanitar Internațional al OMS, aflat în vigoare în prezent. Rozătoarele din mediul urban dobândesc infecția de la rozătoarele sălbatice, iar proximitatea acestora din urmă față de oameni crește riscul de transmitere. *Xenopsylla cheopis*, puricele șobolanului oriental, este cel mai eficient vector de transmitere a pestei în rândul șobolanilor și mai departe la oameni în Asia, Africa și America de Sud.

La nivel mondial, pesta bubonică este forma raportată predominant (80-95% din cazurile suspectate), cu rate de mortalitate de 10-20%. Rata de mortalitate este mai mare (22%) în cazul proporției mici de pacienți (10-20%) cu pestă septicemică primară (de exemplu, sepsis cu *Y. pestis* fără bubon; vezi „Manifestări clinice" mai jos) și atinge valorile

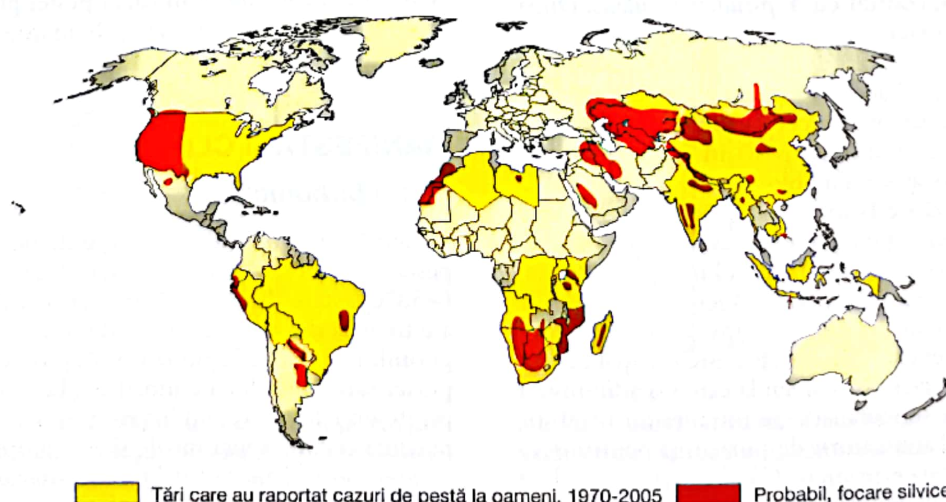


FIGURA 64-1
Distribuția globală aproximativă a *Yersinia pestis*. [Întocmită după OMS, CDC și surse naționale. Retipărită cu permisiunea DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, cap. 152, 2008.]

cele mai mari în cazul pestei pulmonare primare. Pesta pulmonară primară este cea mai rară dintre principalele forme de prezentare ale pestei. Rata de mortalitate se apropie de 100% în absența tratamentului antibiotic și este mai mare de 50% chiar și în cazul administrării tratamentului. Au fost raportate epidemii rare de pestă faringiană în urma consumului de carne de cămilă sau capră, crudă sau insuficient preparată termic.

Dintre cele 107 cazuri de pestă raportate în SUA între 1990 și 2005, 81 (76%) au fost pestă bubonică primară, 19 (18%) – pestă septicemică primară și 5 (5%) – pestă pulmonară primară; două (2%) cazuri nu au fost clasificate, iar 11 (10%) cazuri au fost fatale.

PATOGENEZĂ

Așa cum s-a menționat anterior, dovezile de ordin genetic sugerează că *Y. pestis* este o clonă derivată din patogenul enteric *Y. pseudotuberculosis* în trecutul recent al evoluției acestui microorganism (cu 9.000-40.000 de ani în urmă). Trecerea de la infectarea pe cale fecal-orală la un ciclu de viață în două etape, cu parazitarea alternativă a gazdelor artropode și mamifere, a fost consecința achiziționării a două plasmide – pFra și pPst – coroborată cu adaptarea unor proprietăți preexistente ale precursorului *Y. pseudotuberculosis*, printre care și prezența celui de-al treilea plasmid, pYV. În etapa din ciclul de viață în care parazitează artropodele, *Y. pestis* se multiplică și formează agregate înglobate în biofilm în intestinul mijlociu al puricelui după ingestia de sânge care conține bacterii. La unii purici, bacteriile înglobate în biofilm umplu la un moment dat proventriculul (o valvă de legătură între esofag și intestinul mijlociu) și blochează pasajul normal al prânzului sanguin ulterior. Puricii astfel „blocați“ mor în câteva zile, dar, în acest timp, fac eforturi persistente de a se hrăni, regurgitând conținutul esofagian și inoculând *Y. pestis* la locul fiecărei mușcături. Abilitatea *Y. pestis* de a coloniza și de a se multiplica în interiorul puricelui necesită prezența fosfolipazei D codificată de gena *ymt* din plasmidul pFra, iar sinteza biofilmului necesită locusul cromozomial hms, comun cu *Y. pseudotuberculosis*. După infectarea inițială a puricelui, sunt necesare zile sau săptămâni până când se produce blocajul urmat de moartea acestuia. În trecut, se credea că acest blocaj era necesar în vederea transmiterii eficiente, dar mulți vectori (inclusiv *X. cheopis*) sunt, de fapt, capabili să transmită pesta în faza precoce, în care nu există încă blocaj, sau fără blocaj.

Y. pestis diseminează de la locul inoculării în mamiferul gazdă printr-un proces dependent de activatorul de plasminogen Pla, care este codificat de plasmidul mic pPst. Această protează de suprafață activează plasminogenul mamiferului, degradează complementul și aderă la nivelul lamininei, o componentă a matricei extracelulare. Pla este esențial pentru virulența crescută a *Y. pestis* la șoarecii la care s-a administrat inoculul prin injecție subcutanată sau intradermică (substitutul din laborator al mușcăturii de purice) și pentru dezvoltarea pestei pulmonare primare. Când este folosită chiar mușcătura de purice ca metodă de inoculare la șoarecii de laborator, proteina fimbrică formatoare de capsulă (Ca1 sau fracțiunea 1; antigenul F1), codificată de pFra, crește eficiența transmiterii și activatorul de plasminogen este necesar pentru formarea buboanelor. Deoarece sistemele antifagocitare ale *Y. pestis* nu sunt complet funcționale la momentul inoculării în mamiferul gazdă, microorganismul este fagocitat de macrofage la locul inoculării și transportat la ganglionii limfatici regionali. După reproducerea intracelulară, *Y. pestis* își schimbă modul de reproducere, care devine extracelulară, cu expresia completă a sistemelor antifagocitare: mecanismele de secreție de tip III și efectorii lor codificați de pYV, precum și capsula F1. Hiperproducția substratului secreției de tip III și a proteinei de translocație LcrV exercită un efect antiinflamator, reducând răspunsul imun al gazdei. În același mod, lipopolizaharidul *Y. pestis* este modificat pentru a minimiza stimularea receptorului Toll-like 4, astfel reducând răspunsul inflamator protector al gazdei în timpul infecției periferice și prelungind supraviețuirea acesteia cu bacteriemie crescută – un efect care probabil perfecționează transmiterea consecutivă a germenului patogen prin mușcătura de purice.

Replicarea *Y. pestis* în ganglionul limfatic regional conduce la edem local la nivelul ganglionului și a regiunii periglandulare, cunoscut ca *bubon*. La examenul histologic, ganglionul apare hemoragic sau necrotic, cu vase de sânge trombozate, iar celulele limfoide și arhitectura normală sunt înlocuite de un număr mare de bacterii și fibrină. Țesuturile periglandulare sunt inflamate și conțin, de asemenea, un număr mare de bacterii într-un exsudat serosanguinolent, gelatinos.

Diseminarea continuă prin vasele limfatice la ganglionii limfatici adiacenți produce buboane primare de ordin secundar. Infecția este inițial limitată la ganglionii limfatici regionali infectați, cu toate că poate fi detectată bacteriemie tranzitorie. Pe măsură ce infecția evoluează, răspândirea prin limfaticele eferente la ductul toracic produce bacteriemie de grad înalt. Urmează diseminarea hematogenă la splină, ficat și buboane secundare, cu septicemie necontrolată ulterioară, șoc endotoxic și coagulare intravasculară diseminată care conduce la deces. La unii pacienți, această fază septicemică se produce fără apariția prealabilă evidentă a buboanelor sau a afectării pulmonare (pesta septicemică). Diseminarea pe cale hematogenă la plămâni conduce la pestă pulmonară secundară, bacteriile fiind inițial mai numeroase în interstițiu ca în alveole (invers decât în cazul pestei pulmonare primare). Poate avea loc și diseminarea hematogenă la alte organe, inclusiv meningele.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pesta bubonică

După o perioadă de incubație de două până la șase zile, pesta bubonică are un debut rapid, caracterizat prin febră (>38°C), stare de rău, mialgii, vertij și dureri cu accentuare treptată din cauza limfadenitei progresive la nivelul ganglionilor limfatici regionali din apropierea mușcăturii de purice sau a altui loc de inoculare. Limfadenita se manifestă printr-un edem (bubon) în tensiune, sensibil, care la palpare prezintă o consistență moale și un centru subiacent dur. În general, se întâlnește un bubon dureros și eritematos cu edem periganglionar. Bubonul este situat cel mai frecvent la nivel inghinal, dar poate fi localizat și crural, axilar (**fig. 64-2**), cervical sau submaxilar, în funcție de locul mușcăturii. Pot apărea dureri abdominale din cauza afectării ganglionilor intraabdominali, fără apariția altor semne vizibile. La copii, se întâlnesc cel mai frecvent buboanele cervicale sau axilare.



FIGURA 64-2
Pacient cu pestă din regiunea sud-vestică a Statelor Unite, cu un bubon la nivelul axilei stângi și o leziune ulceroasă neobișnuită, cu escară la locul mușcăturii de purice [Retipărită cu permisiunea DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, cap. 152, 2008.]

Diagnosticul diferențial include limfadenopatia acută cu etiologie diferită, precum infecția streptococică sau stafilococică, tularemia, boala zgârieturii de pisică, tifosul de căpușă, mononucleoza infecțioasă sau filarioza limfatică. Aceste infecții nu progresează rapid, nu sunt însoțite de dureri atât de puternice și sunt asociate cu celulită vizibilă sau limfangită ascendentă, care în pestă sunt absente.

În absența tratamentului, se produce diseminarea *Y. pestis*, cu apariția afecțiunilor severe, inclusiv pneumonie (pestă pulmonară secundară) și meningită. Pesta pulmonară secundară poate fi sursa pentru transmiterea de la persoană la persoană a infecției respiratorii prin tuse productivă (infectarea prin picături), cu apariția consecutivă a pestei pulmonare primare. Terapia adecvată a pestei bubonice conduce la dispariția febrei în 2-5 zile, dar buboanele pot rămâne mărite de volum mai mult de o săptămână după tratamentul inițial și pot deveni fluctuante.

Pesta septicemică primară

O mică parte (10-25%) dintre infecțiile cu *Y. pestis* se manifestă ca o septicemie cu germeni gram-negativi, cu apariția hipotensiunii și a șocului fără limfadenopatie premergătoare. Pesta septicemică apare la toate categoriile de vârstă, dar persoanele peste 40 de ani prezintă risc crescut. Termenul de „pestă septicemică' poate produce confuzii, având în vedere că majoritatea pacienților cu buboane prezintă bacteriemie detectabilă la un anumit moment, cu sau fără semne sistemice de sepsis. Totuși, în experimentele de laborator, forma septicemică a bolii, fără modificări histologice la nivelul ganglionilor limfatici, este întâlnită la o mică parte din șoarecii infectați prin mușcătură de purice.

Pesta pulmonară

Pesta pulmonară primară apare în urma inhalării bacteriilor din picăturile expectorate de alte persoane sau animale care suferă de pestă pulmonară primară sau secundară. Acest sindrom are o perioadă de incubație scurtă, în medie de la câteva ore la 2-3 zile (interval 1-7 zile) și este caracterizat prin debut brusc cu febră, cefalee, mialgii, astenie, greață, vărsături și vertij. Tipic, semnele respiratorii, printre care tusea, dispneea, durerea toracică și apariția sputei cu hemoptizie, apar după 24 de ore. Pneumonia segmentară inițială poate evolua către pneumonie lobară, ulterior cu afectare pulmonară bilaterală (fig. 64-3). Posibilitatea eliberării bacteriilor *Y. pestis* sub formă de aerosoli în cadrul unui atac bioterorist, care s-ar putea manifesta ca o epidemie de pestă



FIGURA 64-3
Radiografii toracice seriate ale unui pacient cu pestă pulmonară primară fatală. ***Stânga*:** radiografie posteroanterioară în poziție verticală, realizată la admisia în departamentul de primiri urgențe al spitalului, în a treia zi de boală; se observă consolidarea segmentară a lobului superior drept. ***Centru*:** radiografie posteroanterioară efectuată cu aparat portabil, la opt ore de la internare; se observă extensia pneumoniei către lobul mediu și lobul inferior drept. ***Dreapta*:** radiografie posteroanterioară realizată cu aparat portabil, la 13 ore de la internare, când pacientul prezintă din punct de vedere clinic sindrom de detresă respiratorie a adultului; se observă infiltrarea difuză a plămânului drept și infiltrarea nesistematizată a lobului inferior stâng. Ulterior, se dezvoltă o cavitate la nivelul consolidării inițiale din lobul superior drept. [Retipărită cu permisiunea DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, cap. 152, 2008.]

pulmonară primară în zone neendemice sau într-un cadru urban unde pesta este rară, a reprezentat o problemă de sănătate publică. Pesta pulmonară secundară este consecința bacteriemiei care apare la aproximativ 10-15% din pacienții cu pestă bubonică. Infiltratele alveolare bilaterale pot fi văzute pe radiografia toracică, tipic fiind aspectul de pneumonie interstițială difuză, cu producție minimă de spută.

Meningita

Pesta cu afectare meningeală este rară, apărând în ≥ 6% din cazurile de pestă raportate în SUA. Tipic, pacientul se prezintă cu febră și cefalee la mai mult de o săptămână după debutul formei bubonice sau septicemice de pestă, care pot fi asociate cu terapie antibiotică suboptimală (terapie întârziată, administrarea de penicilină, sau terapie cu tetraciclină în doze mici) și buboane la nivel cervical sau axilar.

Faringita

Faringita simptomatică din pestă poate fi consecutivă consumului de carne contaminată, provenită de la un animal care a murit din cauza pestei, sau contactului cu persoane și animale cu pestă pulmonară. Această afecțiune poate fi asemănătoare amigdalitei, cu abces periamigdalian și limfadenopatii cervicale. Portajul asimptomatic de *Y. pestis* se poate produce la contacții apropiați ai pacienților cu pestă pulmonară.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Din cauza facilităților de laborator insuficiente în regiunile în care infecția cu *Y. pestis* la om este foarte frecventă și datorită importanței unei potențiale izolări a *Y. pestis* într-o zonă neendemică sau într-o zonă în care pesta a fost absentă la om mulți ani, OMS recomandă un diagnostic inițial prezumptiv, urmat de confirmarea la un laborator de referință (**tabelul 64-1**). În SUA, facilități comprehensive de diagnostic al pestei la nivel național au fost puse în funcțiune de când a fost înființat Laboratory Response Network (LRN; *www.bt.cdc.gov/lrn/*) în anul 1999, pentru a detecta posibila utilizare a agenților de bioterorism, inclusiv *Y. pestis*. Laboratoarele de microbiologie clinică pentru diagnostic de rutină, care sunt incluse în această rețea ca laboratoare cu rol de santinelă, folosesc protocoale comune stabilite de CDC și American Society for Microbiology pentru identificarea izolatelor suspecte de infecție cu *Y. pestis* și trimiterea acestor probe către laboratoarele de referință ale LRN pentru confirmare. *Y. pestis* este desemnat ca „agent select" în cadrul Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act din 2002 (cap. 7). Măsurile prevăzute în acest act și în Patriot Act din anul 2001 se aplică tuturor laboratoarelor din SUA și persoanelor care lucrează cu *Y. pestis*. Detaliile regulilor care se aplică sunt puse la dispoziție de CDC.

Speciile *Yersinia* cuprind cocobacili gram-negativi (bacilli scurți, cu capete rotunjite) cu o lungime de 1-3 μm și un diametru de 0,5-0,8 μm. *Y. pestis* în special apare bipolar (cu un aspect de „ac de siguranță închis") și pleiomorf la folosirea unei colorații policromatice (Wayson sau Wright-Giemsa; **fig. 64-4**). Lipsa motilității distinge *Y. pestis* de alte specii din

TABELUL 64-1

DEFINIȚIILE CAZURILOR DE PESTĂ CONFORM ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂTĂȚII

Caz suspect	Prezentare clinică compatibilă ***și*** Date epidemiologice concordante, precum expunerea la animale sau oameni infectați și/sau dovezi ale prezenței mușcăturilor de purice și/sau persoane care au domiciliu sau au călătorit într-un focar endemic cunoscut în ultimele 10 zile
Caz prezumtiv	Condițiile aferente cazului suspect ***plus:*** **Focar prezumtiv nou sau reemergent:** ≥ 2 din următoarele teste cu rezultat pozitiv • Microscopie: cocobacili gram-negativi în probă din bubon, sânge sau spută; aspect bipolar la colorația Wayson sau Wright-Giemsa • Antigenul F1 detectat în aspiratul din bubon, sânge sau spută • Un singur test serologic anti-F1 pozitiv, fără dovezi ale unei infecții precedente cu *Y. pestis* sau imunizări • Detectarea prin PCR a *Y. pestis* în aspiratul din bubon, sânge sau spută **Focar endemic cunoscut:** ≥ 1 dintre următoarele teste pozitive: • Dovezi microscopice ale prezenței cocobacililor gram-negativi sau bipolari (Wayson, Wright-Giemsa) în probă din bubon, sânge sau spută • Un singur test serologic anti-F1 pozitiv fără dovezi ale unei infecții precedente cu *Y. pestis* sau imunizări • Antigenul F1 detectat în aspiratul din bubon, sânge sau spută • Detectarea prin PCR a *Y. pestis* în aspiratul din bubon, sânge sau spută
Caz confirmat	Condițiile aferente cazului suspect ***plus***: • Izolarea și identificarea *Y. pestis* dintr-o probă clinică (morfologia coloniilor și 2 dintre următoarele 4 teste pozitive: liza fagică a culturilor la 20-25°C și 37°C, detectarea antigenului F1, PCR și profilul biochimic al *Y. pestis*). *sau* • Creșterea de patru ori a titrului de anticorpi anti-F1 în ser în 2 probe pereche *sau* • În zonele endemice unde nu pot fi efectuate alte teste de confirmare, pozitivarea unui test rapid cu imunocromatografie pentru detectarea antigenului F1.

Sursă: Interregional Meeting on Prevention and Control of Plague, Antananarivo, Madagascar, 7-11 aprilie 2016 (www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf).

genul *Yersinia*, care sunt mobile la 25°C și imobile la 37°C. Mediile de transport (de exemplu, mediul Cary-Blair) păstrează *Y. pestis* viabil dacă transportul este amânat.

Probele adecvate pentru diagnosticul formei bubonice, septicemice sau pulmonare a pestei sunt aspiratul de la nivelul bubonului, lichidul de lavaj bronhoalveolar sau sputa și, respectiv, sângele. Cultura biopsiilor de organ prelevate post-mortem pot avea, de asemenea, rol diagnostic. O probă de aspirat de la nivelul bubonului se obține prin injectarea a 1 mL de ser fiziologic steril într-un bubon sub anestezie locală și aspirarea unei mici cantități de lichid, în general sanguinolent. Colorarea Gram a acestor probe poate evidenția bacili gram-negativi, care apar bipolari la colorarea Wayson sau Wright-Giemsa. Aceste bacterii ar putea fi vizibile la examinarea directă a frotiurilor de sânge în pesta septicemică (**fig. 64-4**); această descoperire indică un număr foarte mare de bacterii circulante și un prognostic rezervat.

Y. pestis crește pe agar nutritiv sau alte medii de laborator standard, dar formează colonii mai mici decât alte Enterobacteriaceae. Probele trebuie inoculate pe medii îmbogățite, precum agar-sânge de oaie (SBA), pe bulion îmbogățit, precum bulion îmbogățit cu extracte de creier și cord, și pe agar selectiv, precum MacConkey sau agar cu eozină și albastru de metil (EMB). Mediul cu agar CIN [cefsulodin, triclosan (Irgasan), novobiocină] specific pentru *Yersinia* poate fi util pentru culturile din probe contaminate, de exemplu, sputa. Sângele trebuie cultivat cu ajutorul unui sistem standard pentru hemoculturi. Temperatura optimă de creștere este < 37°C (25-29°C), cu posibilitate de identificare a coloniilor la 24 de ore doar pe SBA. La 37°C, creșterea este mai lentă. *Y. pestis* este oxidazo-negativă, catalazo-pozitivă, ureea-negativă, indol-negativă și lactozo-negativă. Sistemele biochimice de identificare automată pot să identifice greșit *Y. pestis* drept *Y. pseudotuberculosis* sau alte specii bacteriene.

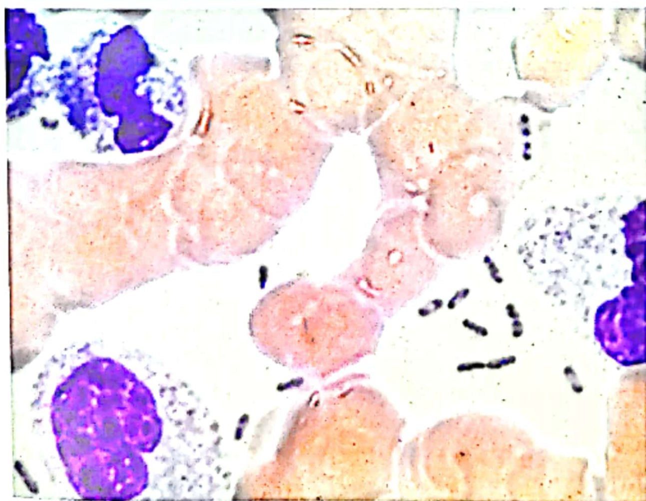


FIGURA 64-4
Frotiu de sânge periferic al unui pacient cu pestă fatală, septicemie și șoc, pe care se evidențiază bacili de *Yersinia pestis* colorați bipolar în mod caracteristic (colorația Wright, imersie în ulei). [Retipărită cu permisiunea DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, cap. 152, 2008.]

Testele de laborator de referință pentru identificarea definitivă a microorganismelor includ imunofluorescența directă pentru antigenul F1, reacția de polimerizare în lanț (PCR) specifică pentru ținte ca antigenul F1, gena pentru pesticină și gena pentru activatorul plasminogenului, precum și liza produsă de un bacteriofag specific. PCR poate fi utilizată, de asemenea, pentru probele prelevate, la fel ca tehnicile de imunofluorescență directă pentru antigenul F1 (produs în cantități mari de *Y. pestis*) prin microscopie pe lamă. În Madagascar, a fost concepută o bandeletă de testare imunocromatografică pentru detectarea antigenului F1 în probele clinice, utilizând anticorpi monoclonali. Această metodă este eficientă atât pentru folosirea în laborator, cât și la patul pacientului, dar nu este încă disponibilă pe piață. În ultimii ani, au fost descrise alte câteva kituri de diagnostic rapid pentru agenții patogeni posibil folosiți în bioterorism, inclusiv *Y. pestis*, dar nu este folosit niciunul pe scară largă pentru identificarea primară sau în laboratoarele de referință.

În absența altor teste de diagnostic de laborator pozitive, se poate realiza un diagnostic serologic retrospectiv pe baza creșterii titrului de anticorpi hemaglutinanți împotriva antigenului F1. Reacțiile imunoenzimatice (ELISA) pentru anticorpii de tip IgM sau IgG față de antigenul F1 sunt, de asemenea, disponibile.

În pestă, numărul total de leucocite este în general crescut (până la 10.000-20.000/μL), cu neutrofilie și devierea spre stânga a formulei leucocitare prin prezența unui număr crescut de neutrofile imature. Totuși, în unele cazuri, numărul total de leucocite este normal sau apare leucopenie. Numărul total de leucocite este ocazional foarte crescut, în special la copii (> 100.000/μL). Nivelul produșilor de degradare ai fibrinogenului este crescut la majoritatea pacienților, dar numărul de trombocite este, în general, normal sau la limita inferioară a intervalului de referință. Totuși, în cazul unei minorități semnificative, se poate produce coagulare intravasculară diseminată, cu trombocitopenie, creșterea timpului de protrombină, scăderea fibrinogenului și creșterea produșilor de degradare a fibrinogenului.

TRATAMENT Pesta

Recomandările pentru tratamentul pestei sunt prezentate în **tabelul 64-2**. Se recomandă o schemă de tratament antibiotic cu o durată de 10 zile. Streptomicina a fost, de-a lungul timpului, tratamentul de elecție cu administrare parenterală și este aprobată de Food and Drug Administration (FDA). Cu toate că încă nu a fost aprobată de FDA pentru tratamentul pestei, gentamicina s-a dovedit a fi un medicament sigur și eficient, conform unor studii clinice efectuate în Tanzania și Madagascar și a analizei retrospective a cazurilor din SUA. Având în vedere reacțiile adverse ale streptomicinei și disponibilitatea limitată, unii experți recomandă gentamicina în locul streptomicinei. De asemenea, în timp ce terapia sistemică cu cloramfenicol este disponibilă în țările cu puține resurse, afectate în primul rând de pestă, este mai puțin probabil să fie disponibilă sau utilizată în țările dezvoltate din cauza reacțiilor adverse. Tetraciclinele sunt, de asemenea, eficiente și pot fi administrate pe cale orală, dar nu sunt recomandate pentru copiii cu vârstă mai mică de șapte

TABELUL 64-2

SCHEME RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL PESTEI

MEDICAMENT	DOZĂ ZILNICĂ	INTERVAL, ore	CALE DE ADMINISTRARE
Gentamicină			
Adulți	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	3–5 mg/kg	8 (2-mg/kg doză de încărcare urmată de 1,7 mg/kg x 3/zi, apoi 1 mg/kg x 3/zi odată cu ameliorarea clinică	IM/IV
Copii	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	7,5 mg/kg	8 (2,5 mg/kg x 3/zi)	IM/IV
Streptomicină			
Adulți	2 g	12	IM
Copii	30 mg/kg	12	IM
Doxiciclină			
Adulți	200 mg	12 or 24	PO/IV
Copii ≥ 8 ani	4,4 mg/kg	12 or 24	PO/IV
Tetraciclină			
Adulți	2 g	6	PO/IV
Copii ≥ 8 ani	25–50 mg/kg	6	PO/IV
Cloramfenicol			
Adulți	50 mg/kg	6	PO/IV
Copii ≥ 1 an	50 mg/kg	6	PO/IV

[a]Doza trebuie ajustată în cazul afectării funcției renale. Nu există studii publicate cu privire la administrarea gentamicinei într-o singură priză pe zi în tratamentul pestei la adulți sau copii, dar această schemă de administrare este eficientă în tratamentul sepsisului cu alți germeni gram-negativi și s-a dovedit de succes într-o epidemie recentă de pestă pneumonică în Republica Democrată Congo. Nou-născuții cu vârsta mai mică de o săptămână și prematurii trebuie să primească 2,5mg/kg IV x 2/zi.

Sursă: TV Inglesby et al: *JAMA* 283:2281, 2000.

ani din cauza modificării culorii dinților. Doxiciclina este tetraciclina de elecție. Într-un studiu efectuat în Tanzania, doxiciclina administrată în doză de 100 mg, de două ori pe zi, a fost la fel de eficientă ca gentamicina administrată intramuscular în doză de 2,5 mg/kg de două ori pe zi.

Cu toate că *Y. pestis* este sensibilă *in vitro* la beta-lactamine și aceste antibiotice au fost eficiente împotriva pestei în câteva studii efectuate pe animale, răspunsul la peniciline a fost nesatisfăcător în câteva cazuri clinice. Astfel, betalactaminele și macrolidele nu sunt în general recomandate ca terapie de primă linie. Cloramfenicolul, administrat în monoterapie sau în combinație cu alte antibiotice, este recomandat în câteva complicații localizate ale pestei (de exemplu, meningită, endoftalmită, miocardită) datorită proprietății sale de a pătrunde în anumite țesuturi. Fluorochinolonele, care au fost eficiente *in vitro* și în studiile pe animale, sunt recomandate în ghiduri pentru pesta pulmonară potențial asociată bioterorismului și sunt utilizate ca terapie din ce în ce mai frecvent, cu toate că singurele date de siguranță la oameni diponibile până în prezent provin din raportarea unui caz. Studiile *in vitro* și pe animale sugerează că fluorochinolonele administrate în dozele folosite pentru sepsisul cu germeni gram-negativi ar trebui să fie eficiente împotriva pestei: de exemplu, ciprofloxacina (400 mg x 2/zi, IV, 500 mg x 2/zi, PO), levofloxacina (500 mg/zi, IV sau PO), ofloxacina (400 mg x 2/zi IV sau PO) sau moxifloxacina (400 mg/zi, IV sau PO).

PROFILAXIE



În zonele endemice, controlul pestei la oameni se bazează pe reducerea probabilității înțepăturilor de către insecte infectate sau a expunerii la picături infectate provenite fie de la animale, fie de la oameni cu pestă pulmonară. În SUA, rezidența sau activitățile în mediul exterior în zonele rurale din statele vestice, unde epizoonozele sunt endemice, reprezintă factorii de risc principali de infectare. Pentru a evalua riscurile potențiale pentru oameni în anumite zone, se efectuează în mod regulat supravegherea infecției cu *Y. pestis* la gazdele și vectorii de ciumă animală, precum și ca răspuns la decesele observate la animale. Măsurile personale de protecție includ evitarea zonelor unde ciuma epizootică a fost identificată și mediatizată (prin semne de avertizare sau închiderea zonelor de camping). Animalele bolnave sau moarte nu trebuie manipulate de populația generală. În zonele endemice, vânătorii și zoologii trebuie să poarte mănuși când manipulează cadavre de animale sălbatice. Măsurile generale pentru a evita mușcăturile de purici în timpul activităților desfășurate în mediul exterior sunt adecvate și includ utilizarea de insecticide și îmbrăcăminte potrivită. Se recomandă măsuri generale pentru a reduce contactul uman peridomestic și ocupațional cu rozătoare, care includ deratizarea clădirilor și a depozitelor de alimente și eliminarea habitatelor potențiale ale rozătoarelor (stive de lemne și grămezi de gunoi). Controlul insectelor cu ajutorul tratamentului insecticid al rozătoarelor sălbatice este o măsură eficientă de minimizare a contactului uman cu pesta, dacă epizootia este identificată în apropierea habitatelor umane. Orice încercare de a reduce numărul de rozătoare trebuie precedată de suprimarea puricilor, cu scopul de a reduce migrarea celor infectați către gazdele umane.

Pacienții la care se suspicionează pesta pulmonară trebuie izolați, cu măsuri de precauție pentru picăturile respiratorii observate, până la excluderea pneumoniei sau până la administrarea antibioterapiei eficiente pentru 48 de ore. Trecerea în revistă a literaturii de specialitate publicate înainte de era antibioticelor sugerează că principalul risc de infecție îl reprezintă pacienții aflați în stadiile finale ale bolii și care au eliminat spută cu sânge și/sau puroi. În aceste circumstanțe, purtarea de măști din bumbac și tifon oferă protecție. Măștile chirurgicale actuale, care oferă o barieră de protecție împotriva picăturilor respiratorii, inclusiv a particulelor mai mari, sunt considerate eficiente; nu este necesar un respirator contra particulelor (N95 sau mai mare).

Profilaxie antimicrobiană

În caz de contact cu o persoană netratată cu pestă pulmonară în mediul domestic, la spital sau în alte situații care presupun contact apropiat, se recomandă profilaxia antibiotică postexpunere, cu durată de șapte zile. (*Contactul apropiat* reprezintă contactul cu un pacient aflat la mai puțin de 2 m distanță.) Doxiciclina este probabil terapia de primă linie pentru profilaxie (tabelul 64-3).

Vaccinarea

Studiile pe animale cu vaccinuri candidate împotriva pestei arată că anticorpii neutralizanți asigură protecția împotriva expunerii, dar că imunitatea mediată celular este decisivă pentru protecția și eliminarea *Y. pestis* din corpul gazdei. Un vaccin care conține microorganisme întregi inactivate (omorâte) folosit la oameni a necesitat doze multiple, a avut reacții adverse locale și sistemice și nu a oferit protecție împotriva pestei pulmonare. Acest vaccin nu este momentan disponibil în SUA. Un vaccin cu microorganisme vii atenuate, bazat pe tulpina EV76, se folosește încă în țările care au făcut parte din Uniunea Sovietică, dar are efecte secundare importante. Majoritatea studiilor efectuate până în prezent s-au concentrat pe un vaccin subunitar cu proteine recombinate F1 (rF1) și V (rV), produse în *Escherichia coli*, combinate sub forma unei proteine de fuziune sau a unei mixturi, purificat și adsorbit pe hidroxid de aluminiu pentru injectare. Această combinație conferă șoarecilor protecție împotriva pestei bubonice și pulmonare și a fost evaluată în studii clinice de fază 2. Sunt planificate studii clinice de fază 3, dar realizarea studiilor de eficiență pe teren este improbabilă, din cauza unor argumente speciale de ordin etic referitoare la studiile clinice controlate legate de pesta umană. Astfel, în SUA, FDA este pregătită pentru evaluarea acestui vaccin pentru utilizarea la oameni, respectând Regula Studiilor pe Animale (așa-numita „Animal Rule"), folosind studii de eficacitate și alte rezultate din studiile efectuate pe animale (www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/Biologics-ResearchAreas/ucm127288.htm). În viitor, cercetările s-ar putea concentra pe dezvoltarea vaccinurilor neinvazive (cu administrare intranazală sau inhalare a unei pulberi uscate care să cuprindă antigenele specificate sau altele) și administrarea la nivelul mucoaselor a proteinelor microîncapsulate. Încă se fac cercetări cu privire la alte antigene care ar putea fi adăugate în acest tip de vaccin subunitar. Explorarea acestor antigene este stimulată de izolarea din surse naturale a tulpinilor de *Y. pestis* F1-negative și de observarea faptului că antigenul F1 nu este necesar pentru asigurarea virulenței în cadrul studiilor pe primate cu pestă pulmonară.

TABELUL 64-3

SCHEMELE RECOMANDATE PENTRU PROFILAXIA PESTEI

MEDICAMENT	DOZĂ ZILNICĂ	INTERVAL, ore	CALE DE ADMINISTRARE
Doxiciclină			
Adulți	200 mg	12 sau 24	PO
Copii ≥ 8 ani	Dacă greutatea este ≥ 45 kg, se administrează doza pentru adulți Dacă greutatea este < 45 kg, se administrează 2,2 mg/kg, PO, x 2/zi (maximum 200 mg/zi)	12	PO
Tetraciclină			
Adulți	1–2 g	6 sau 12	PO
Copii ≥ 8 ani	25–50 mg/kg	6 sau 12	PO
Ciprofloxacină			
Adulți	1 g	12	PO
Copii	40 mg/kg	12	PO
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Adulți	320 mg[a]	12	PO
Copii ≥ 2 luni	8 mg/kg[a]	12	PO

[a]Componenta trimetoprim.

Sursă: DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine,* ediția a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, cap. 152, 2008.

YERSINIOZA

Yersinioza este o zoonoză cauzată de o specie enteropatogenă din genul *Yersinia*, de obicei *Y. enterocolitica* sau *Y. pseudotuberculosis*. Gazdele obișnuite ale acestor microorganisme sunt porcii și alte animale domestice și sălbatice. Oamenii se infectează de obicei pe cale orală, producându-se epidemii din cauza alimentelor contaminate. Yersinioza apare cel mai frecvent la copii și în zonele cu climă rece. Pacienții prezintă dureri abdominale și câteodată diaree (care ar putea să nu fie prezentă la 50% din cazuri). *Y. enterocolitica* este mai frecvent asociată cu ileită terminală și *Y. pseudotuberculosis* cu adenită mezenterică, dar ambele microorganisme pot determina apariția adenitei mezenterice, a durerilor abdominale și a sensibilității la palpare a abdomenului, care conduc la tabloul de pseudoapendicită și la îndepărtarea chirurgicală a unui apendice normal. Diagnosticul este bazat pe cultivarea microorganismului sau serologia pozitivă în perioada de convalescență. *Y. pseudotuberculosis* și câteva tulpini mai rare de *Y. enterocolitica* determină cu predilecție infecții sistemice, care sunt mai frecvente la pacienții diabetici sau cu supraîncărcare cu fier. Sepsisul se tratează cu agenți antimicrobieni, dar artropatia postinfecțioasă răspunde slab la această terapie. În prezent, sunt recunoscute zece alte specii din genul *Yersinia*, dar acestea nu prezintă plasmidul de virulență pYV întâlnit la *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* și *Y. enterocolitica* și sunt considerate cel mult germeni oportuniști ai omului (*Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. massiliensis*, *Y. mollaretii*, *Y. rohdei*, *Y. similis* și *Y. ruckeri*).

EPIDEMIOLOGIE

Y. enterocolitica



Y. enterocolitica este răspândită pe întregul glob și a fost izolată la o mare varietate de animale domestice și sălbatice și în probe din mediu, inclusiv din alimente și apă. Tulpinile se diferențiază prin reacții biochimice

combinate (biovar) și serogrup. În clinică, majoritatea infecțiilor sunt cauzate de serotipurile O:3, O:9 și O:5,27, cu scăderea numărului de infecții cu O:8 în America de Nord. Yersinioza, mai ales cea cauzată de *Y. enterocolitica*, este a treia zoonoză ca frecvență din Europa, majoritatea cazurilor raportate provenind din nordul Europei, în special Germania și țările scandinave. Incidența cea mai mare este la copii. Copiii cu vârsta sub patru ani prezintă mai frecvent diaree decât copiii mai mari. Durerile abdominale, însoțite de adenită mezenterică și ileită terminală, sunt mai importante la copiii mai mari și la adulți. Apariția septicemiei este mai probabilă la pacienții cu comorbidități, cum ar fi diabetul zaharat, boala hepatică, afecțiunile care implică supraîncărcarea cu fier (inclusiv talasemia și hemocromatoza), vârsta înaintată, bolile maligne sau infecția cu HIV/SIDA. La fel ca în cazul enteritelor bacteriene cu alte etiologii, complicațiile postinfecțioase, precum artrita reactivă, apar în special la pacienții cu HLA-B27 pozitiv. Eritemul nodos (**fig. 11-40**) care însoțește infecția cu *Yersinia* nu este asociat cu prezența HLA-B27 și este mai frecvent la femei decât la bărbați.

Consumarea și prepararea produselor din carne de porc crudă (precum intestinele de porc) și a câtorva produse din carne de porc procesată se asociază semnificativ cu această infecție, pentru că porcii sunt, într-un procent mare, purtători de tulpini patogene de *Y. enterocolitica*. Epidemiile de infecție cu *Y. enterocolitica* au fost asociate cu consumul de lapte (pasteurizat, nepasteurizat și cu aromă de ciocolată) și a diverselor alimente contaminate cu apă de izvor. Transmiterea de la persoană la persoană a fost suspectată în câteva cazuri (de exemplu, în epidemiile nosocomiale sau familiale), dar este mai puțin probabilă în cazul *Y. enterocolitica* decât în cazul altor infecții gastrointestinale, precum cea cu *Salmonella*. O analiză multivariată a datelor arată că, pentru copiii din Suedia, contactul cu un animal de companie este un factor de risc pentru infecția cu *Y. enterocolitica*, iar la câini și pisici a fost raportat un nivel scăzut de colonizare cu *Y. enterocolitica*. Septicemia cu *Y. enterocolitica* asociată transfuziilor de sânge, care a fost considerată o patologie rară, dar fatală, aproape 30 de ani, a fost dificil de eradicat.

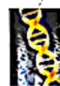
Y. pseudotuberculosis

Y. pseudotuberculosis este o cauză de infecție mai puțin raportată la oameni decât *Y. enterocolitica*, prezentându-se mai frecvent cu febră și dureri abdominale din cauza limfadenitei mezenterice. Acest microorganism se întâlnește la animalele sălbatice (rozătoare, iepuri și cerbi), păsări și porci domestici. Tulpinile se diferențiază prin reacții biochimice combinate (biovar) și prin serogrup. Cu toate că epidemiile sunt în general rare, câteva epidemii s-au produs recent în Finlanda, fiind asociate cu consumul de salată și morcovi cruzi.

PATOGENEZĂ

Infecția cu aceste microorganisme din genul *Yersinia* se transmite pe cale orală. Studiile efectuate pe animale sugerează că în infecțiile cu *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* replicarea inițială a microorganismelor în intestinul subțire este urmată de invazia plăcilor Peyer din ileonul distal prin intermediul celulelor M, cu răspândirea ulterioară la ganglionii limfatici mezenterici. Ficatul și splina pot fi, de asemenea, afectate după infectarea pe cale orală. Aspectul histologic caracteristic în infecția cu microorganisme enteropatogene din genul *Yersinia* după invadarea țesuturilor gazdă este de microabcese extracelulare, înconjurate de leziuni granulomatoase epiteloide.

Experimentele care includ infectarea pe cale orală a șoarecilor cu *Y. enterocolitica* marcată arată că doar o mică parte dintre bacteriile din intestin invadează țesuturile. Clonele bacteriene individuale dintr-o doză inoculată oral dau naștere fiecărui microabces într-o placă Peyer, iar gazda limitează invazia plăcilor Peyer infectate în prealabil. Modelul anterior, care susține răspândirea progresivă a bacteriilor de la plăcile Peyer și ganglionii limfatici mezenterici la ficat și splină, pare a fi incorect: răspândirea clonelor de *Y. pseudotuberculosis* marcate individual la ficatul și splina șoarecilor de laborator se petrece independent de colonizarea ganglionilor limfatici regionali, inclusiv la șoarecii la care plăcile Peyer sunt absente.



Invazia necesită exprimarea câtorva adezine nonfimbriale, precum invazina (Inv) și, la *Y. pseudotuberculosis*, adezina *Yersinia* A (YadA). Inv interacționează direct cu integrinele β1, care sunt exprimate pe suprafața apicală a celulelor M, dar nu și a enterocitelor. YadA, întâlnită la *Y. pseudotuberculosis*, interacționează cu proteinele din matricea extracelulară, precum colagenul și fibronectina, pentru a facilita asocierea cu integrinele celulei gazdă și invazia. YadA întâlnită la *Y. enterocolitica* nu conține o regiune N-terminală crucială și se leagă de colagen și laminină, dar nu și de fibronectină, și nu cauzează invazia. Inv este codificată cromozomial, în timp ce YadA este codificată la nivelul plasmidului de virulență pYV. YadA conferă microorganismului rezistență în ser, legându-se de proteinele reglatoare ale complementului, precum factorul H și proteina care leagă C4. Altă genă cromozomială, *ail* (locusul pentru atașare și invazie), codează proteina extracelulară Ail, care conferă, de asemenea, rezistență în ser prin legarea de aceste proteine reglatoare ale complementului.

Prin legarea de suprafața celulelor gazdă, YadA permite țintirea celulelor imune efectoare de către sistemul de secreție de tip III (injectizom), codificat de plasmidul pYV. Drept consecință, răspunsul imun înnăscut al gazdei este afectat. Toxinele (proteinele externe ale *Yersinia*, sau Yops) sunt injectate în macrofagele, neutrofilele și celulele dendritice ale gazdei, afectând căile de transducție a semnalelor intracelulare, conducând la reducerea fagocitozei, inhibarea producției de specii reactive de oxigen de către neutrofile și declanșând apoptoza macrofagelor. Printre factorii funcționali din boala invazivă se numără yersiniabactina (Ybt), un siderofor produs de unele tulpini de *Y. pseudotuberculosis* și *Y. enterocolitica*, precum și de alte Enterobacteriaceae. Yersiniabactina permite bacteriei să acceseze în timpul infecției fierul din lactoferina saturată și scade producția speciilor reactive de oxigen de către celulele efectoare ale sistemului imunitar înnăscut, diminuând astfel distrugerea bacteriilor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea autolimitantă este forma de prezentare cea mai frecventă în infecțiile cu microorganisme patogene de *Y. enterocolitica*, în special la copiii cu vârstă mai mică de

patru ani, care formează grupul cel mai numeros în majoritatea seriilor de cazuri analizate. Scaunul diareic poate conține sânge. Copiii mai mari și adulții pot prezenta mai frecvent decât copiii mici dureri abdominale, care deseori pot fi localizate în fosa iliacă dreaptă, fapt care conduce frecvent la efectuarea laparotomiei pentru o presupusă apendicită (pseudoapendicită). Apendicectomia nu este indicată în infecțiile cu *Yersinia* care evoluează cu pseudoapendicită. Îngroșarea peretelui ileonului terminal și al cecului este vizibilă la endoscopie sau ecografic, cu leziuni rotunde sau ovale în relief, care se pot suprapune peste plăcile Peyer. Ganglionii limfatici mezenterici sunt măriți de volum. La endoscopie, se pot observa ulcerații ale mucoasei. Complicațiile gastrointestinale includ apendicita granulomatoasă, o afecțiune inflamatoare cronică a apendicelui, responsabilă pentru ≥ 2% din cazurile de apendicită, *Yersinia* fiind implicată într-o mică parte din aceste cazuri. Infecția cu *Y. enterocolitica* se poate manifesta ca o faringită acută, însoțită sau nu de simptome gastrointestinale, fiind raportate cazuri fatale de faringită cu acest microorganism. Anevrismele micotice și infecțiile focale (abcese) localizate în multe alte regiuni ale corpului (ficat, splină, rinichi, os, meninge, endocard) pot fi consecutive bacteriemiei cu *Y. enterocolitica*.

La toate grupele de vârstă, infecția cu *Y. pseudotuberculosis* se manifestă mai frecvent prin dureri abdominale și febră decât prin diaree. O toxină superantigenică, mitogenul *Y. pseudotuberculosis* (YPM), este produsă de tulpini întâlnite în estul Rusiei în asociere cu un sindrom asemănător scarlatinei din Orientul Îndepărtat, o boală a copilăriei care se manifestă prin erupție cu descuamare, artralgii și șoc toxic. O afecțiune similară este recunoscută în Japonia (febra Izumi) și Coreea. Au fost observate asemănări cu boala Kawasaki, vasculita sistemică acută idiopatică a copilăriei. Există o legătură epidemiologică între expunerea populației la *Y. pseudotuberculosis* purtătoare de superantigen și incidența crescută a bolii Kawasaki.

Septicemia cu *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis* se prezintă ca o boală severă, cu febră și leucocitoză, frecvent fără semne de localizare, și este asociată semnificativ cu factori predispozanți, precum diabetul zaharat, boala hepatică și supraîncărcarea cu fier. La pacienții cu hemocromatoză sunt asociați mai mulți factori de risc. Administrarea medicamentelor care produc chelarea fierului, de tipul desferoxaminei, care furnizează *Yersiniei* accesul la fier (și au efect inhibitor asupra funcției neutrofilelor) poate conduce la septicemie cu *Yersinia* la pacienții cu supraîncărcare cu fier, care, altfel, ar avea probabil o infecție gastrointestinală ușoară. Infecția cu HIV/SIDA a fost asociată cu septicemia cu *Y. pseudotuberculosis*. Fenomenul neobișnuit de apariție a septicemiei asociată transfuziilor este legat de capacitatea *Y. enterocolitica* de a se înmulți la temperatura din frigider (psihrotrofie). Tipic, unitatea transfuzată a fost depozitată mai mult de 20 de zile și se crede că un număr mic de yersinii provenite de la un donator aparent sănătos, cu bacteriemie subclinică, se multiplică în pungă la o temperatură ≥ 4°C, cu formarea unui număr foarte mare de microorganisme, care determină apariția șocului septic după transfuzie. Nu a fost concepută încă o metodă pentru prevenirea acestui eveniment rar (un interval care variază de la un caz la 500.000 până la un caz la câteva milioane de unități transfuzate în țări ca SUA și Franța) fără a reduce în mod inacceptabil rezervele de sânge.

FENOMENE POSTINFECȚIOASE

La fel ca în cazul altor infecții intestinale invazive (salmoneloze, shigeloze), artrita reactivă (artrită care afectează articulații multiple și care apare în 2-4 săptămâni de la infecția premergătoare) se produce ca rezultat al activității autoimune inițiate de depunerea la nivel articular a componentelor bacteriene (nu a bacteriilor viabile) în combinație cu răspunsul imun față de invazia bacteriană. Majoritatea persoanelor afectate de artrită reactivă cauzată de *Yersinia* exprimă HLA-B27. Miocardita însoțită de modificări ale segmentului ST, decelabile electrocardiografic, poate însoți artrita reactivă asociată infecției cu *Yersinia*. Majoritatea cazurilor asociate infecției cu microorganisme din genul *Yersinia* apar după infecția cu *Y. enterocolitica* (probabil pentru că este mai frecventă ca infecțiile cu microorganisme din celelalte specii), dar artrita reactivă asociată *Y. pseudotuberculosis* este, de asemenea, bine documentată în Finlanda, unde cazurile sporadice și epidemiile produse de această bacterie sunt mai frecvente ca în alte țări. Într-o epidemie recentă din Finlanda, dintre pacienții infectați cu *Y. pseudotuberculosis* serotipul O:3, 12% au dezvoltat artrită reactivă cu afectarea articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, a genunchilor, a gleznelor și a umerilor, în majoritatea cazurilor cu durată mai mare de șase luni. Eritemul nodos (fig 11-40) apare după infecțiile cu *Yersinia* și este mai frecvent la femei, fără a exista dovezi ale unei legături cu prezența HLA-B27.

Există o asociere de lungă durată între anticorpii antitiroidieni și anticorpii anti-*Yersinia*. Prezența anticorpilor care dovedesc o infecție prealabilă cu *Y. enterocolitica* la pacienții cu boală Graves și un nivel crescut al anticorpilor antitiroidieni la pacienții cu anticorpii împotriva *Y. enterocolitica* au fost observate prima oară în anii 1970. *Y. enterocolitica* conține un sis de legare a hormonului de stimulare tirodiană (TSH), care este recunoscut de anticorpii anti-TSH ce apar la pacienții cu boală Graves. Titruri crescute de anticorpi împotriva celulelor întregi de *Y. enterocolitica* și Yops au fost detectate la unele serii de pacienți cu boala Graves, dar nu și la altele. Un studiu efectuat în Danemarca pe frați gemeni nu a găsit nicio dovadă a asocierii între infecția asimptomatică cu *Yersinia* (dovedită de titrurile de anticorpi anti-Yop) și anticorpii antitiroidieni la pacienții eutiroidieni, în timp ce alt studiu efectuat în aceeași țară pe frați gemeni cu și fără boala Graves, a descoperit că titrurile crescute de anticorpi anti-Yop au fost asociate cu boala Graves. Rămâne neclar dacă această reactivitate încrucișată are un rol semnificativ în producerea bolii Graves.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Metodele standard de realizare a culturilor în laborator pot fi folosite pentru a izola speciile enteropatogene de *Yersinia* din probe sterile, inclusiv sânge și lichid cefalorahidian. Culturile realizate pe medii selective specifice (agar CIN), cu sau fără îmbogățire în bulion sau soluție salină tamponată cu fosfat, la 4°C sau 16°C, stau la baza metodelor de izolare a yersiniilor din scaun sau din alte probe nesterile. Cu excepția zonelor cu incidență crescută a infecției, culturile specifice pot fi realizate de laboratoare numai la cerere. Tulpinile de *Y. enterocolitica* care nu conțin plasmidul de virulență pot fi izolate în culturile realizate din scaunul

persoanelor asimptomatice, mai ales după îmbogățirea la rece. Aceste tulpini au un biotip diferit (tipic biovar 1a) față de tulpinile care posedă plasmidul de virulență. Cu toate că unele tulpini care nu posedă plasmidul de virulență manifestă o patogenicitate aparentă în studiile pe șoareci, acestea nu sunt considerate în mod normal tulpini patogene pentru oameni. Datorită frecvenței cu care se pierde plasmidul de virulență în realizarea subculturilor în laborator, identificarea biochimică combinată (cu biotipare conform unei scheme standard) și identificarea serologică sunt, de obicei, necesare pentru a interpreta semnificația unui izolat de *Y. enterocolitica* dintr-o probă nesterilă. Majoritatea speciilor patogene de *Y. enterocolitica* izolate în prezent la oameni aparțin serogrupului O:3/biovar 4 sau serogrupului O:9/biovar 2. Acest tipar se menține chiar și în SUA, unde tulpinile cu serogrup O:8/biovar 1B erau dominante în trecut. Au fost descrise multe teste de screening pe baza de PCR multiplex, validate local în laboratoare, pentru detectarea *Y. enterocolitica* în probele clinice și, chiar mai mult, pentru detectarea acesteia în alimente, dar niciunul dintre aceste teste nu este folosit pe scară largă, în afara laboratorului de origine. Un test standard PCR pentru detectarea microorganismului în probele din alimente este în curs de elaborare de către Organizația Internațională de Standardizare.

Teste de aglutinare sau ELISA pentru titrurile de anticorpi specifici împotriva tipurilor de antigen O sunt folosite pentru diagnosticul retrospectiv al infecțiilor cu *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis.* Anticorpii de tip IgA și IgG persistă la pacienții cu artrită reactivă. Reacții serologice încrucișate între *Y. enterocolitica* serogrup O:9 și *Brucella* sunt produse de structuri lipopolizaharidice similare. Teste multiple sunt necesare chiar și pentru acoperirea serogrupurilor predominante (*Y. enterocolitica* O:3, O5,27 și O:9, *Y. pseudotuberculosis* O:1a, O:1b și O:3), aceste analize fiind disponibile în general doar în laboratoarele de referință. ELISA și testele western blot pentru detectarea anticorpilor împotriva Yops, care sunt exprimate de toate tulpinile patogene de *Y. enterocolitica* și *Y. pseudotuberculosis*, sunt, de asemenea, disponibile, majoritatea rezultatelor pozitive fiind probabil legate de o infecție anterioară cu *Y. enterocolitica.*

TRATAMENT **Yersinioza**

Majoritatea cazurilor de diaree cauzată de speciile enteropatogene din genul *Yersinia* sunt autolimitante. Datele obținute din studii clinice nu susțin administrarea terapiei antibiotice la adulți și copii cu diaree cu *Y. enterocolitica.* Infecțiile sistemice cu bacteriemie sau infecțiile localizate în afara tractului gastrointestinal necesită, în general, terapie antimicrobiană. Sugarii cu vârsta mai mică de trei luni cu infecție documentată cu *Y. enterocolitica* necesită tratament antibiotic din cauza riscului crescut de bacteriemie la această grupă de vârstă. Tulpinile de *Y. enterocolitica* exprimă aproape întotdeauna β-lactamaze. Din cauza faptului că infecțiile sistemice cu *Y. enterocolitica* sunt relativ rare, nu există date din studii clinice care să ghideze alegerea tratamentului antibiotic sau să sugereze doza și durata pentru care acesta ar trebui administrat. Pe baza studiilor de caz retrospective și a datelor de sensibilitate *in vitro*, fluorochinolonele sunt eficiente pentru tratamentul bacteriemiei la adulți. De exemplu, ciprofloxacina este administrată în doză tipică de 500 mg x 2/zi per os sau 400 mg x 2/zi IV, pentru cel puțin două săptămâni (o perioadă mai lungă dacă persistă hemoculturile pozitive). Un tratament alternativ este administrarea unei cefalosporine de generația a treia, de exemplu cefotaxim (doză tipică, 6-8 g/zi în 3-4 prize). La copii, cefalosporinele de generația a treia sunt eficiente; de exemplu, cefotaximul este administrat la copiii cu vârsta peste o lună într-o doză tipică de 75-100 mg/kg/zi în 3-4 prize, cu creșterea la 150-200 mg/kg/zi în cazurile grave (doza maximă zilnică, 8-10 g). Amoxicilina și amoxicilina/clavulanat au dovedit o eficacitate scăzută în seriile de cazuri studiate. Trimetoprim-sulfametoxazolul, gentamicina și imipenemul sunt active *in vitro.* Tulpinile de *Y. pseudotuberculosis* nu exprimă β-lactamaze, dar au rezistență intrinsecă la polimixină. Deoarece infecția cu *Y. pseudotuberculosis* la om este mai rară decât cea cu *Y. enterocolitica*, sunt disponibile mai puține informații legate de cazuri. Totuși, studiile pe șoareci sugerează că ampicilina este ineficientă. Trebuie folosite medicamente similare cu cele utilizate împotriva *Y. enterocolitica.* Cele mai bune rezultate s-au obținut în urma tratamentului cu chinolone.

Unele studii clinice referitoare la tratamentul artritei reactive (o mare parte din cazuri fiind determinate de *Yersinia*) au arătat că terapia orală cu ciprofloxacină cu durată de trei luni nu a afectat prognosticul. Un studiu în care a fost administrată aceeași terapie specifică pentru artrita reactivă asociată *Y. enterocolitica* a arătat că prognosticul nu a fost într-adevăr modificat, dar a existat o tendință către remisiunea mai rapidă a simptomatologiei în grupul tratat. Reevaluarea la 4-7 ani, după tratamentul antibiotic inițial, a artritei reactive (predominant consecutivă infecțiilor cu *Salmonella* sau *Yersinia)* a demonstrat o eficacitate aparentă în prevenirea artritei cronice la pacienții HLA-B27 pozitivi. Un studiu care a arătat că terapia cu azitromicină nu a afectat prognosticul artritei reactive a inclus cazuri despre care se crede că au fost cauzate de yersinioză, cu toate că nu a fost furnizată o clasificare a cazurilor. O analiză Cochrane, care evaluează folosirea antibioticelor în tratamentul artritei reactive, este încă în desfășurare.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Măsurile de control actuale sunt similare celor folosite împotriva altor patogeni enterici, precum *Salmonella* și *Campylobacter*, care colonizează intestinul animalelor din care se prepară alimente. Acestea se concentrează pe manipularea și procesarea în siguranță a alimentelor. Niciun vaccin nu este eficient împotriva colonizării intestinale a animalelor cu specii enteropatogene de *Yersinia*. Consumul alimentelor preparate din carne crudă de porc (populare în Germania și Belgia) ar trebui descurajat în prezent, pentru că nu este posibilă eliminarea contaminării cu tulpini enteropatogene de *Yersinia* întâlnite la porci pe tot globul. Nu se recomandă expunerea copiilor la intestinul crud de porc în timpul preparării alimentelor. Modificările aduse tehnicilor utilizate în abatoare în țările scandinave

începând cu anii 1990 au cuprins extirparea intestinului de porc și izolarea într-o pungă de plastic închisă. Nivelul contaminării cadavrelor cu *Y. enterocolitica* a scăzut, dar această contaminare nu a fost eliminată. Grupuri experimentale de porci necontaminați cu *Y. enterocolitica* O:3 patogenă (de asemenea, cu *Salmonella, Toxoplasma* și *Trichinella*) au fost create în Norvegia. Aceste animale ar putea fi comercializate în viitor datorită siguranței crescute pe care o oferă. În industria alimentară, este necesară atenție sporită din cauza potențialelor epidemii extinse care ar putea să apară dacă un număr mic de yersinii patogene contaminează alimentele preparate păstrate la frigider înainte de a fi consumate.

Contaminarea sângelui destinat transfuziilor este un fenomen rar, dar care s-a dovedit imposibil de eradicat. Totuși, leucodepleția este practicată în prezent în majoritatea centrelor de transfuzii de sânge, în primul rând pentru a preveni reacțiile febrile nehemolitice asociate transfuziei și aloimunizarea împotriva antigenelor HLA. Această procedură reduce, dar nu elimină riscul contaminării sângelui cu *Yersinia*.

Raportarea yersiniozelor este în prezent obligatorie în unele țări.

CAPITOLUL 65
INFECȚIILE CU *BARTONELLA*, INCLUSIV BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ

Michael Giladi ■ Moshe Ephros

Speciile din genul *Bartonella* includ bacterii gram-negative, facultativ intracelulare, pretențioase, cu creștere lentă, care produc un spectru larg de boli la oameni. Acest gen cuprinde cel puțin 27 de specii sau subspecii, dintre care cel puțin 13 au fost recunoscute ca fiind patogene sau potențial patogene pentru om. *B. bacilliformis*, *B. quintana* și *B. henselae* sunt cel mai frecvent identificate **(tabelul 65-1)**. Majoritatea speciilor din genul *Bartonella* s-au adaptat cu succes supraviețuirii la mamiferele domestice sau sălbatice. Infecția intraeritrocitară prelungită la aceste animale creează un rezervor pentru infecțiile la oameni. *B. bacilliformis* și *B. quintana*, care nu produc zoonoze, reprezintă excepții de la această regulă. Vectorii artropozi sunt deseori implicați în transmitere. Izolarea și caracterizarea speciilor din genul *Bartonella* sunt dificile și necesită tehnici speciale. Prezentarea clinică depinde în general de specia care produce infecția și de statusul imunitar al persoanei infectate. Speciile din genul *Bartonella* sunt sensibile la multe antibiotice *in vitro*. Cu toate acestea, răspunsul clinic la terapie și studiile efectuate pe animale sugerează că, în cazul acestor specii, concentrația minimă inhibitoare a multor agenți antimicrobieni se corelează slab cu eficacitatea acestora *in vivo* la pacienții infectați cu *Bartonella*.

BOALA ZGÂRIETURII DE PISICĂ

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Boala zgârieturii de pisică (BZP, boala ghearelor de pisică) este o afecțiune autolimitantă și are în general două tipuri de prezentări clinice. BZP *tipică* este mai frecventă și este caracterizată de apariția limfadenopatiilor regionale subacute. BZP *atipică* este denumirea atribuită numeroaselor tipuri de manifestări extraganglionare care afectează diferite organe. Principalul agent etiologic al BZP este *B. henselae*. Cazuri rare au fost asociate cu *Afipia felis* și *B. quintana; B. clarridgeiae* poate fi, de asemenea, implicat ocazional în această patologie.

EPIDEMIOLOGIE



BZP este răspândită la nivel global, fiind favorizată de clima caldă și umedă. În zonele cu climat temperat, vârful de incidență se înregistrează toamna și iarna. La tropice, cazurile apar pe tot parcursul anului. Adulții sunt afectați aproape la fel de frecvent precum copiii. Focarele intrafamiliale sunt rare și nu se produce transmiterea de la persoană la persoană. Pisicile aparent sănătoase constituie cel mai important rezervor pentru *B. henselae*, iar puricii pisicilor (*Ctenocephalides felis*) pot fi responsabili pentru transmiterea de la pisică la pisică. BZP apare de obicei în urma contactului cu pisici (în special, pui de pisică), dar, în situații rare, au fost implicate ca rezervoare posibile alte animale (de exemplu, câinii). În SUA, incidența estimată a bolii este de aproximativ 10 cazuri la 100.000 de locuitori. Aproximativ 10% din pacienți sunt spitalizați.

PATOGENEZĂ

Inocularea *B. henselae*, posibil prin fecale contaminate de purice, se produce de obicei prin mușcătură sau zgârietură

TABELUL 65-1

SPECIILE DIN GENUL *BARTONELLA* CUNOSCUTE SAU SUSPECTATE DE A FI PATOGENE PENTRU OM

SPECIA DE *BARTONELLA*[a]	BOALĂ	GAZDĂ REZERVOR[b]	VECTOR ATROPOD
B. henselae	Boala zgârieturii de pisică, angiomatoza bacilară, pelioza bacilară, bacteriemie, endocardită	Pisica, alte feline	Puricele pisicii (*Ctenocephalides felis*): asociat cu transmiterea de la pisică la pisică, dar nu și de la pisică la om
B. quintana	Febra de tranșee, bacteriemia cronică, angiomatoza bacilară, endocardită	Omul	Păduchele uman de corp (*Pediculus humanus corporis*)
B. bacilliformis	Bartoneloza (Boala lui Carrión)	Omul	Musculița de nisip (*Lutzomyia verrucarum)*
B. elizabethae	Endocardită	Șobolanul, câinele	Necunoscut
B. grahamii	Retinită	Șoarecele, șoarecele de câmp	Purice
B. vinsonii subsp. *arupensis*	Endocardită	Șoarecele	Căpușă
B. vinsonii subsp. *berkhoffii*	Endocardită	Câinele domestic, coiotul, vulpea gri	Căpușă
B. washoensis	Miocardită, meningită	Veverița, posibil alte rozătoare	Purice
B. alsatica	Endocardită	Iepure	Necunoscut
B. koehlerae	Endocardită	Pisica	Necunoscut
B. clarridgeiae	Posibil boala zgârieturii de pisică	Pisica	Necunoscut
B. rochalimae	Bacteriemie, febră, splenomegalie	Necunoscut	Posibil puricele
B. tamiae	Bacteriemie, febră, mialgii, erupție cutanată	Necunoscut	Necunoscut

[a]Există multe alte specii din genul *Bartonella*, dar nu sunt recunoscute ca fiind patogene pentru om.
[b]Animalele sunt implicate atunci când există dovezi care să susțină infectarea acestora cu specii din genul *Bartonella*. Datele care să susțină transmiterea de la animal la om pot să lipsească.

de pisică. Expunerea la mucoase sau conjunctive prin intermediul picăturilor sau lingerii de către pisică poate fi, de asemenea, implicată. Odată cu drenarea pe cale limfatică de la unul sau mai mulți ganglioni limfatici regionali la gazdele imunocompetente, răspunsul limfocitelor T_H1 poate conduce la limfadenită granulomatoasă necrotizantă. Celulele dendritice, împreună cu chemokinele asociate, joacă un rol în răspunsul inflamator al gazdei și formarea granuloamelor.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PROGNOSTIC

Dintre pacienții cu BZP, 85-90% prezintă forma tipică. Leziunea primară apare sub forma unei papule sau pustule mici (0,3-1 cm), eritematoasă, nedureroasă, care se dezvoltă la locul inoculării (de obicei, la locul mușcăturii sau al zgârieturii) în decurs de câteva zile până la două săptămâni la aproximativ două treimi din pacienți (**fig. 65-1** *A*, *B*). Limfadenopatia apare la ≥ 1-3 săptămâni după contactul cu pisica. Ganglionii limfatici afectați sunt măriți de volum, de obicei dureroși, câteodată însoțiți de eritem la nivelul tegumentului supraiacent și supurativi în 10-15% din cazuri (fig. 65-1 *C*, *D* și *E*). Ganglionii limfatici axilari/epitrohleeni sunt afectați cel mai frecvent, fiind urmați, în ordinea frecvenței, de ganglionii de la nivelul capului/gâtului și, ulterior, cei inghinali/femurali. Aproximativ 50% din pacienți prezintă febră, alterarea stării generale și anorexie. O proporție mai mică din pacienți prezintă scădere ponderală și transpirații nocturne, care mimează tabloul clinic al limfomului. De obicei, febra este scăzută, dar ocazional crește, atingând și depășind 39°C. Rezoluția este lentă, fiind necesare de la câteva săptămâni pentru dispariția febrei, a durerilor și a semnelor și simptomelor însoțitoare, la câteva luni pentru scăderea în dimensiuni a adenopatiilor.

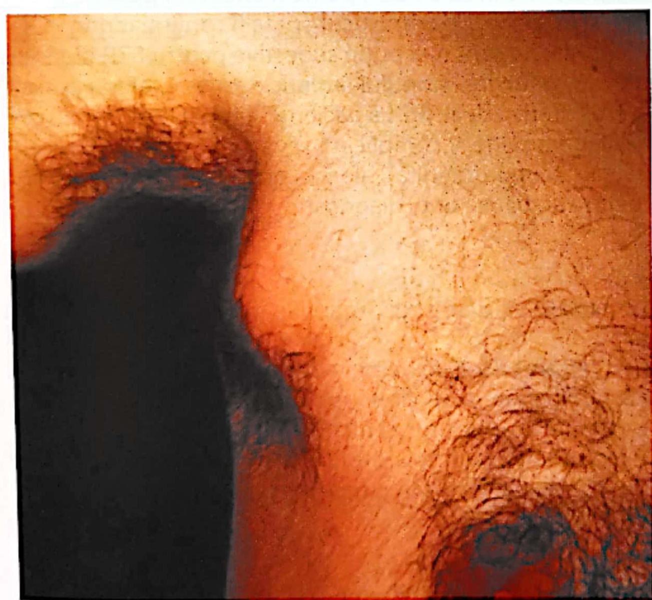
Prezentarea atipică a BZP se întâlnește la 10-15% din cazuri sub forma bolii extraganglionare sau complicate, în absența sau prezența limfadenopatiilor. Forma atipică de boală cuprinde sindromul oculoglandular Parinaud (conjunctivită granulomatoasă cu limfadenită preauriculară ipsilaterală; fig 65-1, *E*), hepatita/splenita granulomatoasă, neuroretinita (a cărei prezentare evoluează deseori cu afectarea unilaterală a vederii; fig 65-1 *F*) și alte manifestări oftalmologice. În plus, pot apărea afectarea neurologică (encefalopatie, convulsii, mielită, radiculită, cerebelită, paralizie a nervului facial sau a altor nervi cranieni și periferici), febra de origine necunoscută (FON), mialgiile debilitante, artritele și artralgiile (care afectează mai ales femeile cu vârsta peste 20 de ani), osteomielita (inclusiv afectarea multifocală), tendinitele, nevralgiile și manifestările dermatologice [inclusiv eritemul nodos (vezi fig 11-40), câteodată asociat artropatiei]. Alte manifestări și sindroame au fost, de asemenea, asociate cu BZP: pneumonitele, revărsatul pleural, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura Henoch-Schönlein, eritemul multiform (vezi fig. 11-25), hipercalcemia, glomerulonefrita, miocardita. La pacienții în vârstă (> 60 de ani), limfadenopatia este cel mai frecvent absentă, dar encefalita și FON sunt mai frecvente decât la pacienții mai tineri.



A



B



C



D

FIGURA 65-1
Manifestări ale bolii zgârieturii de pisică. ***A:*** leziune primară la locul de inoculare. Limfadenita axilară și epitrohleană a apărut două săptămâni mai târziu. ***B:*** Leziune primară la locul inoculării. Limfadenita submandibulară a apărut 10 zile mai târziu. ***C:*** Limfadenopatie axilară cu durată de două săptămâni. Pielea supraiacentă are aspect normal. ***D:*** Limfadenopatie cervicală cu durată de șase săptămâni. Pielea supraiacentă este eritematoasă. Au fost aspirați 12 mL de puroi gros, inodor. ***E:*** limfadenopatie preauriculară. ***F:*** neuroretinită la nivelul ochiului stâng. Se observă edemul papilar și exsudatele maculare dispuse în formă de stea („steaua maculară").



E



F

FIGURA 65-1
(*Continuare*)

La persoanele imunocompetente, BZP, indiferent dacă este tipică sau atipică, se vindecă fără tratament și fără sechele. De regulă, apare imunitatea pe viață.

DIAGNOSTIC

De obicei, rezultatele testelor de laborator de rutină sunt normale sau nespecifice. Examenul histopatologic evidențiază inițial hiperplazie limfoidă și, ulterior, demonstrează prezența granuloamelor stelate cu necroză, microabcese coalescente și celule gigantice multinucleate ocazionale, aspect care, deși este nespecific, poate orienta diagnosticul. Testele serologice (imunofluorescența sau testele imunoenzimatice) variază ca sensibilitate și specificitate și sunt testele de laborator cel mai frecvent utilizate. Seroconversia poate dura câteva săptămâni. Alte teste au sensibilitate scăzută (culturile, colorația cu argint Warthin-Starry), specificitate scăzută (examen citologic, examen histopatologic) sau disponibilitate limitată în laboratoarele de diagnostic de rutină (PCR, imunohistochimie). Tehnica PCR realizată din probe de țesut din ganglionul limfatic, din puroi sau din leziunea primară de la locul inoculării prezintă sensibilitate și specificitate înalte și este utilă în special pentru diagnosticul rapid și decisiv la pacienții seronegativi.

ABORDAREA PACIENTULUI Boala zgârieturii de pisică

Prezența contactului cu pisici în istoricul pacientului, a leziunii primare de inoculare și a limfadenopatiei regionale sunt înalt sugestive pentru BZP. Evoluția clinică caracteristică și testele de laborator coroborative fac diagnosticul foarte probabil. O afecțiune malignă trebuie exclusă atunci când serologia este negativă în faza acută și faza de convalescență (așa cum se întâmplă în 10-20% din cazurile cu BZP), când nu se produce regresia spontană a ganglionilor limfatici și în special când persistă simptomele constituționale. De asemenea, trebuie luate în considerare limfadenita piogenică, infecția cu micobacterii, bruceloza, sifilisul, tularemia, pesta, toxoplasmoza, sporotricoza și histoplasmoza. La pacienții seronegativi cu suspiciune clinică de BZP, poate fi adecvată puncția aspirativă cu ac fin și diagnosticul poate fi confirmat prin PCR. Când datele sunt mai puțin sugestive pentru BZP, biopsia de la nivelul ganglionului limfatic este de preferat puncției aspirative cu ac fin. La pacienții seronegativi cu BZP cu limfadenopatie și complicații severe (de exemplu, encefalită sau neuroretinită), biopsia precoce este importantă pentru stabilirea unui diagnostic.

TRATAMENT Boala zgârieturii de pisică

(Tabelul 65-2) Schemele de terapie se bazează doar pe puține date. Ganglionii supurativi trebuie drenați prin aspirație cu un ac gros, și nu prin incizie și drenaj, pentru a evita tuburile de drenaj cronice. Pacienții imunocompromiși trebuie să fie tratați mereu cu antibiotice sistemice.

PROFILAXIE

Evitarea contactului cu pisici (mai ales, pui de pisică) și eliminarea puricilor reprezintă opțiuni pentru pacienții imunocompromiși și cei cu boală cardiacă cu afectare valvulară.

FEBRA DE TRANȘEE ȘI BACTERIEMIA CRONICĂ

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Febra de tranșee, cunoscută și sub denumirea de *febra de 5 zile* sau *febra quintana*, este o boală febrilă cauzată de *B. quintana*. A fost prima oară descrisă în timpul Primului Război

TABELUL 65-2

SCHEMELE DE ANTIBIOTERAPIE RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL BOLILOR CAUZATE DE SPECIILE DIN GENUL *BARTONELLA* LA ADULȚI

BOALĂ	ANTIBIOTERAPIE
Boala zgârieturii de pisică – formă tipică	Nu este indicată de rutină; pentru pacienții cu limfadenopatie extinsă, se ia în considerare azitromicina (500 mg PO în ziua 1, apoi 250 mg PO zilnic, 4 zile)
Boala zgârieturii de pisică – retinită	Doxiciclină (100 mg PO x 2/zi) *plus* rifampicină (300 mg PO x 2/zi), 4-6 săptămâni
Alte manifestări atipice alte bolii zgârieturii de pisică[a]	La fel ca în cazul retinitei; durata tratamentului trebuie adaptată la caz
Febra de tranșee sau bacteriemia cronică cu *B. quintana*	Gentamicină (3 mg/kg IV pe zi, 14 zile) *plus* doxiciclină (200 mg PO zilnic sau 100 mg PO x 2/zi, 6 săptămâni)
Endocardită cu *Bartonella* suspectată	Gentamicină[b] (1 mg/kg IV, la 8 ore, ≥ 14 zile) *plus* doxiciclină (100 mg PO/IV x 2/zi, 6 săptămâni[c]) *plus* ceftriaxonă (2 g IV zilnic, 6 săptămâni)
Endocardită cu *Bartonella* confirmată	La fel ca pentru endocardita cu *Bartonella* suspectată, *fără* ceftriaxonă
Angiomatoza bacilară	Eritromicină[d] (500 mg PO, x 4/zi, 3 luni) *sau* Doxiciclină (100 mg PO, x 2/zi, 3 luni)
Pelioza bacilară	Eritromicină[d] (500 mg, PO, x 2/zi, 4 luni) *sau* Doxiciclină (100 mg PO, x 2/zi, 4 luni)
Bartoneloza (Boala lui Carrión's)	
Febra Oroya	Cloramfenicol (500 mg PO/IV x 4/zi, 14 zile) *plus* alt antibiotic (preferabil, o beta-lactamină) *sau* Ciprofloxacină (500 mg PO x 2/zi, 10 zile)
Veruca peruană	Rifampicină (10 mg/kg PO zilnic, până la maximum 600 mg, 14 zile) *sau* Streptomicină (15-20 mg/kg IM, 10 zile)

[a]Datele cu privire la eficacitatea tratamentului pentru encefalită și BZP hepatosplenică lipsesc. Este acceptabilă o terapie similară cu cea administrată pentru retinită.
[b]Unii experți recomandă gentamicină în doză de 3 mg/kg IV zilnic. Dacă gentamicina este contraindicată, rifampicina (300 mg PO x 2/zi) poate fi adăugată la terapia cu doxiciclină pentru endocardita cu *Bartonella* documentată.
[c]Unii experți recomandă prelungirea terapiei orale cu doxiciclină până la 3-6 luni.
[d]Alte macrolide sunt probabil eficiente și pot înlocui eritromicina sau doxiciclina.
Sursă: recomandările sunt modificate din JM Rolain et al: *Antimicrob Agents Chemother* 48:1921, 2004.

Mondial, când a produs o epidemie în rândul soldaților din tranșee, și a reapărut recent sub formă de bacteriemie cronică, întâlnită mai ales la persoanele fără adăpost (cunoscută și sub denumirea de *febră de tranșee urbană* sau *contemporană*).

EPIDEMIOLOGIE



Pe lângă epidemiile înregistrate în timpul Primului și al celui de-Al Doilea Război Mondial, epidemii sporadice de febră de tranșee au fost raportate în multe regiuni de pe glob. Păduchele de corp (*Pediculus humanus corporis*) a fost identificat ca vector, oamenii fiind singurul rezervor cunoscut. După o perioadă de câteva decenii, în care febra de tranșee a fost aproape uitată, au fost raportate mici focare sporadice de bacteriemie cronică cu *B. quintana*, în special în SUA și în Franța, la persoanele fără adăpost neinfectate cu HIV. Factorii de risc identificați au fost alcoolismul și infestarea cu păduchi.

MANIFESTĂRI CLINICE

Perioada de incubație tipică este de 15-25 de zile (interval cuprins între 3 și 38 de zile). Febra de tranșee „clasică", așa cum a fost descrisă în 1919, variază de la o boală febrilă ușoară la o afecțiune debilitantă recurentă sau prelungită. Debutul poate fi brusc sau precedat de un prodrom de câteva zile. Adesea, febra prezintă periodicitate, durând 4-5 zile, cu intervale de 5 zile (interval cuprins între 3 și 8 zile) între episoade. Alte semne și simptome sunt: cefaleea, dureri de spate și de membre, transpirații profuze, frisoane, mialgii, artralgii, splenomegalie, ocazional o erupție maculopapulară și, în unele cazuri, redoare de ceafă. Netratată, boala durează de obicei 4-6 săptămâni. Decesele sunt rare. Tabloul clinic al bacteriemiei cu *B. quintana* la persoanele fără adăpost variază de la o infecție asimptomatică la o boală febrilă cu cefalee, dureri severe ale membrelor inferioare și trombocitopenie. Câteodată, poate evolua cu endocardită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de certitudine necesită izolarea *B. quintana* în hemoculturi. Unii pacienți au hemoculturi pozitive câteva săptămâni. Tipic, pacienții cu febră de tranșee acută prezintă titruri semnificative de anticorpi împotriva *Bartonella*, în timp ce pacienții cu bacteriemie cronică cu *B. quintana* pot fi seronegativi. Pacienții cu titruri mari ale

anticorpilor IgG trebuie evaluați pentru a exclude endocardita. În cazul unei epidemii, febra de tranșee trebuie diferențiată de tifosul epidemic transmis de păduchi și de febra recurentă, care apar în condiții asemănătoare și prezintă multe trăsături comune.

TRATAMENT Bacteriemia

(Tabelul 65-2) Într-un studiu clinic de dimensiuni mici, randomizat, controlat cu placebo, care a inclus oameni fără adăpost cu bacteriemie cu *B. quintana*, terapia cu gentamicină și doxiciclină a fost superioară în comparație cu placebo în eradicarea bacteriemiei. Tratamentul bacteriemiei este important chiar și în cazurile cu o formă clinică ușoară, pentru a preveni endocardita. Terapia optimă pentru febra de tranșee fără bacteriemie documentată este incertă.

ENDOCARDITA CU *BARTONELLA*

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Coxiella burnetii (cap. 79) și speciile din genul *Bartonella* sunt agenții patogeni cei mai frecvenți în endocardita cu culturi negative (cap. 20). În Franța, de exemplu, speciile din genul *Bartonella* au fost identificate ca agenți etiologici în 28% din cele 348 de cazuri de endocardită cu culturi negative. Cu toate acestea, prevalența variază în funcție de poziția geografică și de cadrul epidemiologic. *B. quintana* și *B. henselae* sunt speciile din acest gen implicate cel mai frecvent în endocardită, endocardita cu *B. quintana* fiind mai frecventă decât cea cu *B. henselae*. Pe lângă acestea, au fost raportate cazuri rare de endocardită și cu alte specii din genul *Bartonella* (tabelul 65-1).

EPIDEMIOLOGIE

Cazuri de endocardită cu *Bartonella* au fost raportate în întreaga lume. Cei mai mulți pacienți sunt adulți, fiind afectați mai mult bărbații ca femeile. Printre factorii de risc asociați cu endocardita cu *B. quintana* se numără lipsa unui adăpost, alcoolismul și infestarea cu păduchi. Totuși, endocardita cu *Bartonella* a fost diagnosticată și la pacienții fără factori de risc. Endocardita cu *B. henselae* este asociată contactului cu pisici. În majoritatea cazurilor sunt afectate mai degrabă valvele native decât cele protezate, valva aortică fiind implicată în aproximativ 60% din cazuri. Pacienții cu endocardită cu *B. henselae* au, de obicei, valvulopatii preexistente, în timp ce *B. quintana* afectează frecvent valvele normale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt de obicei cele caracteristice oricărei endocardite subacute, indiferent de etiologie. Totuși, un număr semnificativ de pacienți prezintă o afecțiune cu durată prelungită, neînsoțită de dureri, minimum febrilă sau afebrilă, cu simptome ușoare și nespecifice, care durează săptămâni sau luni înainte de stabilirea diagnosticului. Inițial, ecocardiografia poate să nu arate prezența vegetațiilor. Boala acută, în formă agresivă, este rară.

DIAGNOSTIC

Hemoculturile, chiar și în cazul utilizării unor tehnici speciale (liza prin centrifugare sau tuburi care conțin EDTA) sunt pozitive în doar 25% din cazuri – majoritatea înregistrându-se în endocarditele cauzate de *B. quintana* și, rareori, în cele cauzate de *B. henselae*. Este necesară incubarea prelungită a culturilor (până la șase săptămâni). Testele serologice, prin tehnici de imunofluorescență sau imunoenzimatice, evidențiază de obicei titruri crescute de anticorpi de tip IgG împotriva *Bartonella*. Din cauza reactivității încrucișate, testele serologice nu deosebesc *B. quintana* de *B. henselae* și pot prezenta, în titru mic, reactivitate încrucișată cu alți germeni patogeni, precum *C. burnetii* și speciile de *Chlamydia*. Identificarea *Bartonella* la nivel de specie este de obicei realizată prin aplicarea tehnicilor PCR asupra țesutului valvular.

TRATAMENT Endocardita cu *Bartonella*

(Tabelul 65-2) Pentru pacienții cu endocardită cu culturi negative despre care se suspectează că ar fi cauzată de specii de *Bartonella*, tratamentul empiric include gentamicină, doxiciclină și ceftriaxonă. Rolul principal al ceftriaxonei în această schemă de terapie este de a trata alte potențiale cauze de endocardită cu culturi negative, inclusiv membrii grupului HACEK. Din momentul în care a fost stabilit diagnosticul de endocardită cu *Bartonella*, terapia cu ceftriaxonă este întreruptă. Aminoglicozidele, singurele antibiotice cu o activitate bactericidă cunoscută împotriva microorganismelor din genul *Bartonella*, trebuie incluse în schemă pentru cel puțin două săptămâni. Indicațiile tratamentului chirurgical sunt aceleași ca în cazul endocarditelor subacute produse de alți germeni patogeni. Cu toate acestea, proporția de pacienți care efectuează intervenția chirurgicală (60%) este ridicată, probabil o consecință a diagnosticului întârziat.

ANGIOMATOZA ȘI PELIOZA BACILARĂ

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Angiomatoza bacilară (denumită uneori *angiomatoză epiteloidă bacilară* sau *angiomatoză epiteloidă*) este o boală a pacienților cu imunodepresie severă, cauzată de *B. henselae* sau *B. quintana* și caracterizată prin apariția unor leziuni neoproliferative vasculare, care afectează pielea și alte organe. Ambele specii determină apariția leziunilor cutanate. Leziunile la nivel hepatosplenic sunt cauzate doar de *B. henselae*, în timp ce leziunile subcutanate și cele litice osoase sunt mai frecvent asociate cu *B. quintana*. Pelioza bacilară este o afecțiune angioproliferativă înrudită, determinată de *B. henselae*, care afectează în special ficatul (pelioza hepatică), dar și splina și ganglionii limfatici. Pelioza bacilară este caracterizată de apariția unor structuri chistice pline cu sânge, a căror mărime variază de la o dimensiune microscopică la câțiva milimetri.

EPIDEMIOLOGIE

Angiomatoza bacilară și pelioza bacilară apar în special la persoanele infectate cu HIV (cap. 93) cu un număr de limfocite T CD4 < 100/μL, dar afectează de asemenea și alți pacienți imunodeprimați și, în cazuri rare, pacienți imunocompetenți. Incidența raportată inițial, de aproximativ un caz la 1.000 de persoane infecate cu HIV, a scăzut în prezent. Scăderea recentă a incidenței este cel mai probabil atribuită terapiei antiretrovirale eficiente și folosirii ca terapie de rutină a rifabutinei și a macrolidelor pentru prevenirea infecțiilor cu *Mycobacterium avium* la pacienții cu SIDA. Contactul acestora cu pisici sau cu puricii pisicilor crește riscul de apariție a infecției cu *B. henselae*. Factorii de risc pentru infecția cu *B. quintana* sunt veniturile mici, lipsa unui adăpost și infestarea cu păduchi de corp.

MANIFESTĂRI CLINICE

Angiomatoza bacilară se prezintă cel mai frecvent ca una sau mai multe leziuni cutanate nedureroase, care pot fi hiperpigmentate, de culoare roșie sau violet. De asemenea, se observă formațiuni sau noduli subcutanați, plăci ulcerate superficiale (fig. 65-2) și excrescențe verucoase. Formațiunile nodulare seamănă cu cele observate în infecțiile cu fungi sau micobacterii. Nodulii subcutanați sunt deseori sensibili la palpare. Leziunile osoase dureroase, care afectează cel mai frecvent oasele lungi, pot fi subiacente leziunilor cutanate și, ocazional, se dezvoltă în absența acestora. În cazuri rare, în angiomatoza bacilară sunt afectate și alte organe. Pacienții prezintă de obicei simptome constituționale, printre care febră, frisoane, stare de rău, cefalee, anorexie, scădere în greutate și transpirații nocturne. În boala însoțită de afectare osoasă, leziunile litice se observă în general pe radiografie, iar scintigrafia osoasă cu technețiu arată absorbție focală. Diagnosticul diferențial al angiomatozei bacilare cutanate se face cu sarcomul Kaposi, granulomul piogenic, tumori subcutanate și veruca peruană. În pelioza bacilară, ariile hipodense la nivel hepatic se evidențiază de obicei imagistic. La pacienții cu un grad avansat de imunodeficiență, *B. henselae* și *B. quintana* sunt cauze importante de febră de origine necunoscută (FON). Bacteriemia intermitentă cu hemoculturi pozitive poate apărea în prezența sau în absența endocarditei.



FIGURA 65-2
Leziune nodulară de angiomatoză bacilară cu ulcerație superficială la un pacient cu SIDA cu un grad avansat de imunodeficiență. [Republicat cu permisiunea DH Spach și E Darby: Bartonella Infections, including Cat-Scratch Disease, din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed. a 17-a, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 989.)

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Angiomatoza bacilară constă în proliferări lobulare ale vaselor de sânge de calibru mic, delimitate de celule endoteliale cu dimensiuni mărite, intercalate cu infiltrate mixte de neutrofile și limfocite, cu predominanța acestora din urmă. Examinarea histologică a organelor afectate de pelioza bacilară evidențiază leziuni chistice de dimensiuni mici, umplute cu sânge, căptușite parțial cu celule endoteliale, care pot avea dimensiuni de câțiva milimetri. Leziunile peliotice sunt înconjurate de stromă fibromixoidă, care conține celule inflamatoare, capilare dilatate și grămezi de țesut granular. Colorația cu argint Warthin-Starry a leziunilor din angiomatoza bacilară și pelioză evidențiază bacili în grămezi. De obicei, culturile sunt negative.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul în angiomatoza și pelioza bacilară se stabilește în funcție de aspectul histologic. Hemoculturile pot fi pozitive.

TRATAMENT Angiomatoza și pelioza bacilară

(Tabelul 65-2) Terapia prelungită cu un macrolid sau doxiciclină este recomandată atât în cazul angiomatozei bacilare, cât și al peliozei.

PROFILAXIE

Pentru pacienții infecați HIV, se recomandă evitarea zgârieturilor de pisică și limitarea infestării cu purici de pisică (pentru prevenirea infecției cu *B. henselae*) și evitarea și tratamentul infestării cu păduchi de corp (pentru prevenirea infecției cu *B. quintana*). Profilaxia primară nu este recomandată, dar terapia antibiotică cu un macrolid sau doxiciclină este indicată la pacienții infectați cu HIV cu angiomatoză bacilară sau pelioză bacilară până când numărul de limfocite T CD4 depășește 200/μL. Apariția recidivei poate necesita administrarea terapiei supresoare pe tot parcursul vieții în anumite cazuri.

BARTONELOZA (BOALA LUI CARRIÓN)

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Bartoneloza este o boală bifazică, a cărei cauză este *B. bacilliformis*. *Febra Oroya* este forma inițială, sistemică, însoțită de bacteriemie, iar *veruca peruană* reprezintă manifestarea eruptivă, cu debut tardiv.

EPIDEMIOLOGIE ȘI PROFILAXIE

Infecția este endemică în văile munților Anzi din Peru, Ecuador și Columbia (la o altitudine cuprinsă între circa 500 și 3.200 m peste nivelul mării). Pot apărea epidemii sporadice. Boala este transmisă de musca de nisip din subfamilia Phlebotominae, *Lutzomyia verrucarum*. Oamenii sunt singurul rezervor cunoscut al *B. bacilliformis*. Reducerea populației de muște de nisip (de exemplu, prin folosirea insecticidelor) și măsurile personale de protecție (de exemplu, repelenți, substanțe de protecție și plase împotriva insectelor) pot scădea riscul de infecție.

PATOGENEZĂ

După ce este inoculată de către musca de nisip, bacteria invadează endoteliul vaselor de sânge și proliferează. Sistemul reticuloendotelial și alte organe pot fi, de asemenea, afectate. Când reintră în fluxul sanguin, *B. bacilliformis* invadează eritrocitele, suferă replicare și, în final, le distruge, cu apariția consecutivă a hemolizei masive și a anemiei acute severe. Trombozele la nivel microvascular determină ischemia în periferia organelor. La persoanele care supraviețuiesc apar câteodată leziuni cutanate angiomatoase, caracterizate de prezența *B. bacilliformis*, a celulelor inflamatoarii variate și a proliferării endoteliale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Perioada de incubație este de trei săptămâni (poate varia între 2 și 14 săptămâni). Febra Oroya se poate manifesta sub forma unei boli febrile nespecifice, însoțită de bacteriemie fără anemie sau sub forma unei anemii hemolitice acute, severe, însoțită de hepatomegalie și icter cu debut rapid, care conduce la colaps vascular și alterarea statusului mintal. Pot apărea mialgii, artralgii, limfadenopatii și dureri abdominale. Temperatura corpului este crescută, fără a atinge însă valori extreme, febra ridicată poate sugera prezența unei infecții supraadăugate. Pot exista, de asemenea, infecții asimptomatice, subclinice. În cazul verucii peruane, se dezvoltă leziuni cutanate vasculare, eritematoase, asemănătoare cu hemangioamele, de dimensiuni variate, care apar la câteva saptămâni sau luni după boala sistemică sau în absența unui istoric sugestiv. Aceste leziuni pot persista câteva luni, cel mult un an. Pot apărea și leziuni interne sau la nivelul mucoaselor.

DIAGNOSTIC ȘI ABORDAREA PACIENTULUI

Boala cu afectare sistemică (cu sau fără anemie) sau apariția leziunilor cutanate la o persoană care a călătorit într-o zonă endemică ridică suspiciunea de infecție cu *B. bacilliformis*. Poate apărea anemia severă cu reticulocitoză crescută, însoțită câteodată de trombocitopenie. În boala cu afectare sistemică, frotiurile din sânge colorate Giemsa arată bacili intraeritrocitari tipici, iar hemoculturile și culturile din măduvă osoasă sunt pozitive. Testele serologice pot fi utile. Biopsia poate fi necesară pentru confirmarea diagnosticului de verucă peruană. Diagnosticul diferențial se face cu bolile sistemice febrile endemice în aceeași zonă (de exemplu, febra tifoidă, malaria, bruceloza) și cu afecțiunile în care se produc leziuni cutanate vasculare (de exemplu, hemangiomatoză, angiomatoză bacilară, sarcomul Kaposi).

TRATAMENT **Bartoneloză**

(Tabelul 65-2) Terapia antibiotică pentru infecția sistemică cu *B. bacilliformis* conduce de obicei la scăderea rapidă a febrei. Deseori, este necesar tratamentul antibiotic adițional al unei infecții supraadăugate (în special, salmoneloză). Pot fi necesare transfuzii de sânge. Tratamentul verucii peruane nu este de obicei necesar, cu toate că leziunile întinse și cele cu impact funcțional pot impune excizia. Pacienții cu leziuni numeroase, în special cele apărute recent, pot răspunde bine la terapia antibiotică.

COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Ratele de mortalitate raportate asociate febrei Oroya au atins 40% în absența tratamentului, dar sunt considerabil mai scăzute (aproximativ 10%) dacă boala este tratată. Complicațiile sunt frecvente și includ suprainfecții bacteriene și manifestări cardiace și neurologice. Apariția edemului masiv generalizat (anasarca) și a peteșiilor se asociază cu un prognostic rezervat. De obicei, pacienții dezvoltă ulterior imunitate permanentă.

CAPITOLUL 66
DONOVANOZA

Nigel O'Farrell

Donovanoza este o infecție bacteriană cronică, cu evoluție progresivă, care afectează de obicei zona genitală. În general, afecțiunea este considerată o infecție cu transmitere sexuală, cu infecțiozitate scăzută, și este cunoscută sub multe denumiri, cel mai frecvent utilizată fiind cea de *granulom inghinal*.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic a fost reclasificat sub numele de *Klebsiella granulomatis comb nov* pe baza unei analize filogenetice, cu toate că dezbaterea cu privire la această decizie este încă în desfășurare. Unele autorități în domeniu consideră că nomenclatura originală (*Calymmatobacterium granulomatis*), bazată pe analiza secvențelor de gene ARNr 16S, este mai potrivită.

Donovanoza a fost prima oară descrisă în Calcutta, în 1882, iar microorganismul care o cauzează a fost recunoscut de Charles Donovan în Madras, în 1905. El a identificat corpii Donovan caracteristici, cu dimensiuni de 1,5 x 0,7 μm, în macrofage și în stratul de celule Malpighi. Microorganismul nu a putut fi izolat în culturi reproductibile până la mijlocul anilor 1990, când a fost raportată izolarea lui în monocitele din sângele periferic și în liniile de celule epiteliale umane.

EPIDEMIOLOGIE

Donovanoza are o distribuție geografică neobișnuită, care cuprinde Papua Noua Guinee, regiuni din sudul Africii, India, Guyana franceză, Brazilia și comunitățile de aborigeni din Australia. În Australia, donovanoza a fost practic eradicată prin intermediul unui program susținut, sprijinit de angajamente politice puternice și resurse alocate nivelului de îngrijiri primare de sănătate. Cu toate că, în prezent, în SUA sunt raportate puține cazuri, donovanoza a fost în trecut prevalentă în această țară, cu 5.000-10.000 de cazuri raportate în anul 1947. Cea mai mare epidemie înregistrată s-a produs în Guinea Olandeză de Sud, când au fost identificate 10.000 de cazuri într-o populație de 15.000 de oameni (poporul Marind-anim) între 1922 și 1952.

Donovanoza este asociată cu igiena precară, este mai frecventă în grupurile cu un nivel socioeconomic scăzut și se întâlnește mai des la bărbați ca la femei. Infectarea partenerilor sexuali a cazurilor index se produce într-o măsură limitată. Donovanoza este factor de risc pentru infecția cu HIV (cap. 93).

La nivel global, incidența donovanozei a scăzut semnificativ în ultimii ani. Această scădere reflectă probabil interesul crescut acordat managementului eficient al ulcerelor din zona genitală, din cauza rolului pe care îl joacă în facilitarea transmiterii infecției cu HIV.

MANIFESTĂRI CLINICE

Leziunea apare mai întâi sub forma unei papule sau a unui nodul subcutanat care ulcerează ulterior unui traumatism. Perioada de incubație nu este clar stabilită, dar infecțiile experimentale la oameni indică o durată de aproximativ 50 de zile. Au fost descrise patru tipuri de leziuni: (1) leziunea ulcerogranulomatoasă clasică (fig. 66-1), o leziune ulceroasă eritematoasă substanțială, care sângerează la atingere, (2) o leziune ulceroasă hipertrofică sau verucoasă cu margini în relief neregulate, (3) o leziune ulceroasă necrotică, cu miros neplăcut, care cauzează distrugeri tisulare, și (4) o leziune sclerotică sau cicatriceală cu țesut fibros sau cicatriceal.



FIGURA 66-1
Leziune ulcerogranulomatoasă peniană în donovanoză, cu caracter hipertrofic.

Organele genitale sunt afectate la 90% din pacienți și regiunea inghinală în 10% din cazuri. Zonele afectate cel mai frecvent sunt prepuțul, șanțul balano-prepuțial, frenul și glandul la bărbați și labiile mici și frâul labiilor mici la femei. Leziunile de la nivelul colului uterin mimează aspectul unor leziuni carcinomatoase. La bărbați, leziunile sunt asociate cu lipsa circumciziei. Limfadenita este rară. Leziunile extragenitale apar în 6% din cazuri, la nivelul buzelor, al gingiilor, al obrajilor, al palatului, al faringelui, al laringelui și al toracelui anterior. A fost raportată diseminarea *K. granulomatis comb nov* pe cale hematogenă la ficat și oase. În timpul sarcinii, leziunile tind să se dezvolte mai rapid și răspund mai încet la tratament. Poliartrita și osteomielita sunt complicații rare. La nou-născuți, donovanoza se poate manifesta prin otită. Cazurile la copii au fost atribuite faptului că au stat în poala adulților infectați. Pe măsură ce incidența donovanozei a scăzut, numărul de cazuri neobișnuite pare să fi crescut.

Complicațiile includ transformări neoplazice, pseudoelefantiazis și stenoze la nivelul uretrei, al vaginului sau al anusului.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al donovanozei este stabilit de un specialist cu experiență pe baza aspectului leziunii și, de obicei, are o valoare predictivă crescută. Diagnosticul este confirmat prin identificarea la microscop a corpilor Donovan **(fig. 66-2)** pe frotiurile realizate din probe de țesut. Prepararea unui frotiu de bună calitate este importantă. Dacă există suspiciunea clinică de donovanoză, proba în vederea realizării frotiului pentru identificarea corpilor Donovan trebuie prelevată înainte de recoltarea tampoanelor necesare testării pentru alte cauze de ulcerație genitală, astfel încât să poată fi prelevată destulă secreție de la nivelul ulcerului. Tamponul trebuie rotit ferm pe suprafața ulcerului, curățat în prealabil cu tampon uscat pentru înlăturarea substanțelor străine. Frotiurile pot fi examinate prin microscopie directă după o colorație rapidă Giemsa sau Wright. Alternativ, poate fi folosită o porțiune de țesut de granulație comprimată și întinsă între două lame. Corpii Donovan sunt vizualizați în interiorul celulelor mononucleare mari (celule Pund) sub formă de chisturi gram-negative intracitoplasmatice, umplute cu corpuri intens colorate care pot avea un aspect de ac de siguranță. Aceste formațiuni chistice se rup în cele din urmă, eliberând microorganismele. Modificările la nivel histologic includ inflamația cronică cu infiltrat de plasmocite și neutrofile. Modificările epiteliale sunt apariția ulcerației, a microabceselor și alungirea crestelor epidermice.

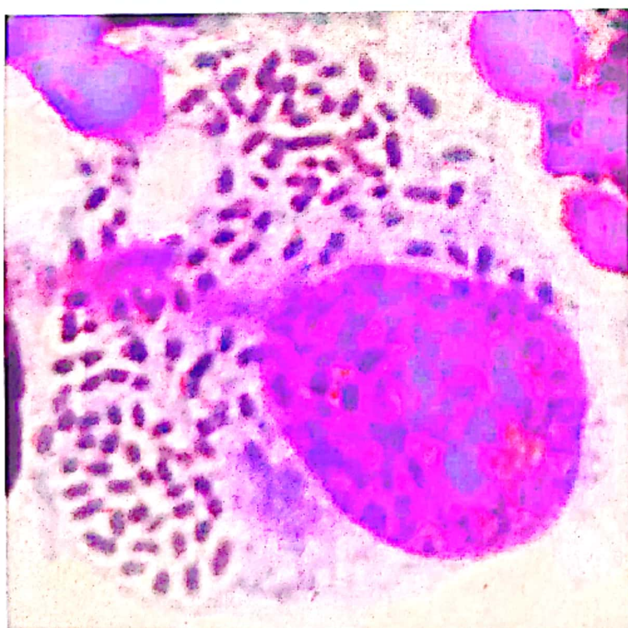


FIGURA 66-2
Celulă Pund colorată prin tehnica Giemsa rapidă (Rapi-Diff), prin care se evidențiază corpi Donovan numeroși.

Un test PCR de diagnostic a fost elaborat pe baza observației că două modificări unice ale bazelor azotate din cadrul genei *phoE* elimină zona de restricție Hae111, permițând diferențierea *K. granulomatis comb nov* de speciile înrudite de *Klebsiella*. Analiza PCR cu un sistem de detecție colorimetrică poate fi utilizată în prezent în laboratoarele de diagnostic de rutină. A fost dezvoltat un test PCR multiplex pentru leziunile ulceroase genitale care include *K. granulomatis*. Testele serologice sunt puțin specifice și nu sunt folosite în practica medicală curentă.

Diagnosticul diferențial include șancrul sifilitic, sifilisul secundar (condiloamele late), șancroidul, limfogranulomatoza veneriană, herpesul genital, neoplasmul și amibiaza. Infecțiile mixte sunt frecvente. Aspectul histologic trebuie diferențiat de cel din rinosclerom, leishmanioză și histoplasmoză.

TRATAMENT Donovanoza

Mulți pacienți cu donovanoză se prezintă destul de târziu, cu ulcerații extinse. Pot să se simtă jenați și să aibă o stimă de sine scăzută din cauza bolii de care suferă. Este importantă asigurarea pacientului că afecțiunea sa este tratabilă, dar și necesitatea administrării antibioticelor și monitorizarea un interval de timp adecvat (vezi în continuare). Se recomandă tratamentul partenerilor sexuali și consilierea cu privire la îmbunătățirea igienei în zona genitală.

Schemele de terapie recomandate în donovanoză sunt prezentate în **tabelul 66-1**. Gentamicina poate fi adăugată dacă răspunsul la tratament este lent. Ceftriaxona, cloramfenicolul și norfloxacina sunt, de asemenea, eficiente.

TABELUL 66-1
ANTIBIOTICE EFICIENTE ÎN TRATAMENTUL DONOVANOZEI

ANTIBIOTIC	DOZĂ ORALĂ
Azitromicină	1 g în ziua 1, apoi 500 mg zilnic, 7 zile, sau 1 g pe săptămână, 4 săptămâni
Trimetoprim-sulfametoxazol	960 mg x 2/zi, 14 zile
Doxiciclină	100 mg x 2/zi, 14 zile
Eritromicină	500 mg x 4/zi, 14 zile (la gravide)
Tetraciclină	500 mg x 4/zi, 14 zile

Pacienții tratați 14 zile trebuie monitorizați până la vindecarea completă a leziunilor. Cei tratați cu azitromicină nu necesită probabil o monitorizare atât de riguroasă.

Pentru leziunile avansate, poate fi indicat tratamentul chirurgical.

CONTROL ȘI PROFILAXIE

Donovanoza este probabil cauza apariției leziunilor ulceroase genitale, care pot fi recunoscute clinic cel mai rapid. Apariția cazurilor de donovanoză este limitată în prezent la câteva locații specifice, iar eradicarea acesteia la nivel global este clar o posibilitate.

CAPITOLUL 67

NOCARDIOZA

Gregory A. Filice

Speciile din genul *Nocardia* cuprind actinomicete aerobe saprofite, întâlnite frecvent pe tot globul, la nivelul solului, unde contribuie la descompunerea materiei organice. Au fost identificate mai mult de 50 de specii, majoritatea pe baza secvențelor genice ale ARNr 16S. Mai mult de 30 de specii au fost asociate cu patologia umană. Până recent, microorganismele izolate în majoritatea cazurilor de pneumonie și boală sistemică au fost identificate ca fiind *Nocardia asteroides*, dar cazurile la om în care să fie implicat specific *N. asteroides* sunt, de fapt, rare. Nocardiile sunt relativ inactive la testele biochimice standard, iar precizarea speciei este dificilă sau imposibilă fără tehnici moleculare filogenetice. Majoritatea laboratoarelor clinice nu pot preciza cu acuratețe specia microorganismului izolat și îl identifică simplu ca *N. asteroides* sau *Nocardia*.

Nouă specii sau complexe de specii sunt cel mai frecvent asociate cu patologia umană **(tabelul 67-1)**. În majoritatea afecțiunilor sistemice sunt implicate *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis* și specii din complexul *N. transvalensis* și *N. nova*. De obicei, *N. brasiliensis* este asociată cu boli localizate la piele. Actinomicetomul este o afecțiune indolentă, lent progresivă, a pielii și a țesuturilor subiacente, cu proeminențe nodulare și fistule de drenaj, fiind frecvent asociată cu *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, speciile din complexul *N. transvalensis* sau alte actinomicete.

EPIDEMIOLOGIE



Nocardioza apare pe tot globul. Incidența anuală a fost estimată pe trei continente (America de Nord, Europa și Australia) și este de aproximativ 0,375 de cazuri la 100.000 de locuitori. Boala este mai frecventă la adulți ca la copii și la bărbați ca la femei. Aproape toate cazurile sunt sporadice, dar epidemiile au fost asociate cu contaminarea mediului intraspitalicesc, a soluțiilor și a echipamentelor de injectare a medicamentelor. Transmiterea de la persoană la persoană nu este bine documentată. Nu există o sezonalitate cunoscută a bolii.

Mai mult de 90% din cazurile de boală pulmonară sau sistemică apar la persoanele care prezintă un defect al mecanismelor de apărare ale organismului. Majoritatea prezintă imunitate celulară deficitară, asociată în special cu limfomul, transplantul, terapia cu glucocorticoizi sau SIDA. Incidența este de aproximativ 140 de ori mai mare la pacienții cu SIDA și de circa 340 de ori mai mare la cei care au primit un transplant de măduvă osoasă decât în populația generală. În cazul SIDA, nocardioza afectează de obicei persoanele cu mai puțin de 250 de limfocite T CD4/μL. De asemenea, nocardioza a fost asociată cu proteinoza pulmonară alveolară, tuberculoza și alte infecții cu micobacterii, boli granulomatoase cronice, deficitul de interleukină 12 și tratamentul cu anticorpi monoclonali împotriva factorului de necroză tumorală. La orice copil cu nocardioză și nicio cauză cunoscută de imunosupresie trebuie efectuate teste pentru a determina eficacitatea răspunsului fagocitelor la infecție.

Cazurile de actinomicetom apar în principal în regiunile tropicale și subtropicale, în special cele din Mexic, America Centrală și de Sud, Africa și India. Cel mai important factor de risc este contactul cu solul și cu materie vegetală, în special la muncitori.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Se consideră că pneumonia și forma diseminată sunt consecutive inhalării de micelii bacteriene fragmentate.

TABELUL 67-1

SPECII DIN GENUL *NOCARDIA* ASOCIATE CEL MAI FRECVENT CU PATOLOGIA UMANĂ ȘI TIPARELE LOR DE SENSIBILITATE *IN VITRO*

SPECIE	SENSIBIL LA	REZISTENT LA
N. abscessus	Amikacină, amoxicilină/acid clavulanic, ampicilină, cefotaxim, ceftriaxonă, gentamicină, linezolid, minociclină, sulfametoxazol	Ciprofloxacină, claritromicină, eritromicină, imipenem (v)[a]
Complexul *N. brevicatena/paucivorans* (*N. brevicatena, N. paucivorans, N. carnea* și altele)	Amikacină, amoxicilină/acid clavulanic, ampicilină, cefotaxim, ceftriaxonă, ciprofloxacină, linezolid, minociclină, tobramicină, sulfametoxazol	Ciprofloxacină, claritromicină, eritromicină, gentamicină, imipenem (v)
Complexul *N. nova* (*N. nova, N. veterana, N. africana, N. kruczakiae, N. elegans* și altele)	Amikacină, ampicilină, ceftriaxonă, claritromicină, eritromicină, imipenem, linezolid, minociclină, sulfametoxazol	Amoxicilină/acid clavulanic, ciprofloxacină, gentamicină
Complexul *N. transvalensis* (*N. blacklockiae, N. wallacei* și altele)	Cefotaxim (v), ceftriaxonă (v), ciprofloxacină, imipenem, linezolid, sulfametoxazol	Amikacină, ampicilină, claritromicină, eritromicină, gentamicină
N. farcinica	Amikacină, ciprofloxacină, imipenem, linezolid, sulfametoxazol	Ampicilină, cefotaxim, ceftriaxonă, claritromicină, eritromicină, gentamicină, tobramicină
N. cyriacigeorgica	Amikacină, cefotaxim, ceftriaxonă, imipenem, linezolid, minociclină (v), sulfametoxazol	Amoxicilină/acid clavulanic, ampicilină (v), ciprofloxacină, eritromicină, gentamicină
N. brasiliensis	Amikacină, amoxicilină/acid clavulanic, cefotaxim, ceftriaxonă, minociclină, sulfametoxazol	Ampicilină, ciprofloxacină, claritromicină, imipenem
N. pseudobrasiliensis	Amikacină, cefotaxim (v), ceftriaxonă (v), ciprofloxacină, claritromicină, sulfametoxazol	Amoxicilină/acid clavulanic, ampicilină, imipenem, minociclină
Complexul *N. otitidiscaviarum*	Amikacină, ciprofloxacină, gentamicină, sulfametoxazol	Amoxicilină/acid clavulanic, ampicilină, ceftriaxonă, imipenem

[a](v), variabil.
Sursă: adaptat după BA Brown-Elliott et. al: *Clin Microbiol Rev* 19:259, 2006.

Aspectul histologic caracteristic în nocardioză este abcesul cu infiltrat neutrofilic extins și necroză proeminentă. De obicei, țesutul de granulație înconjoară leziunile, dar fibroza extensivă și încapsularea sunt rare.

Actinomicetomul este caracterizat de prezența inflamației supurative și formarea de traiecte fistuloase. Granulele sunt microcolonii compuse din formațiuni dense de filamente bacteriene, care se extind radial dintr-un miez central și pot fi ocazional observate în preparatele histologice. Ele sunt frecvente în secrețiile din actinomicetom, dar aproape niciodată în secrețiile din leziunile altor forme de nocardioză. Rareori, nocardiile și alți agenți patogeni indolenți, inclusiv fungi sau micobacterii, sunt izolate de la același pacient.

Nocardiile au dezvoltat mai multe proprietăți care le permit să supraviețuiască în interiorul fagocitelor, printre care neutralizarea oxidanților, prevenirea fuziunii dintre fagozom și lizozom și prevenirea creșterii acidității în fagozomi. Neutrofilele fagocitează microorganismele și le limitează înmulțirea, dar nu le distrug eficient. Imunitatea mediată celular este importantă pentru controlul și eliminarea definitivă a nocardiilor.

MANIFESTĂRI CLINICE

Boli ale tractului respirator

Pneumonia este cea mai frecventă formă de nocardioză la nivelul tractului respirator și este, tipic, subacută, simptomele fiind de obicei prezente zile sau săptămâni înainte de momentul prezentării la spital. Ocazional, debutul este mai acut la pacienții imunodeprimați. Predomină tusea productivă, iar sputa este produsă în cantitate mică, are consistență crescută și aspect purulent, nefiind urât mirositoare. Febra, anorexia, scăderea în greutate și alterarea stării generale sunt obișnuite. Dispneea, durerea de tip pleuritic și hemoptizia sunt mai rare. Remisiunile și exacerbările pe parcursul câtorva săptămâni sunt frecvente. Tiparul leziunilor radiologice variază, dar câteva aspecte sunt înalt sugestive pentru pneumonia cu *Nocardia*. Infiltratele variază ca dimensiune și, în mod tipic, sunt dense. Apariția nodulilor solitari sau multipli este frecventă (**fig. 67-1 și 67-2**), câteodată sugerând tumori sau metastaze. Infiltratele și nodulii tind să formeze cavități (**fig. 67-2**). Empiemul este prezent la un sfert din cazuri.



FIGURA 67-1
Pneumonia cu *Norcardia*. Un infiltrat dens, cu o posibilă cavitate și câtiva noduli, se evidențiază la nivelul plămânului drept.

Nocardioza pulmonară poate disemina direct de la nivelul plămânilor la țesuturile adiacente. Au fost raportate cazuri de pericardită, mediastinită și sindrom de venă cavă superioară. Laringita, traheita, bronșita și sinuzita cu *Nocardia* sunt mult mai rare decât pneumonia. În căile respiratorii principale, boala se manifestă printr-o formațiune nodulară sau granulomatoasă. Câteodată, nocardiile sunt izolate din secrețiile respiratorii ale persoanelor fără nocardioză evidentă, de obicei la pacienții cu anomalii preexistente la nivelul parenchimului pulmonar sau al căilor respiratorii.



FIGURA 67-2
Pneumonia cu *Nocardia*. Examenul CT evidențiază noduli bilaterali, cu prezența unei cavități în nodulul de la nivelul plămânului stâng.

Boli extrapulmonare

În jumătate din toate cazurile de nocardioză pulmonară, apar afectări extrapulmonare. Într-o cincime din cazurile în care boala diseminează, afectarea pulmonară nu este evidentă. Cel mai frecvent organ afectat prin diseminare este creierul. Alte organe afectate frecvent sunt pielea și structurile subiacente, rinichii, oasele și mușchii, dar aproape orice organ poate fi afectat. Peritonita a fost raportată la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Nocardiile au fost izolate din sânge în unele cazuri de pneumonie, boală diseminată sau infecții de cateter central. Endocardita cu *Nocardia* apare rar și poate afecta atât valvele native, cât și pe cele protetice.

Manifestarea tipică a diseminării extrapulmonare este abcesul cu evoluție subacută. O mică parte dintre abcesele situate în afara plămânului sau a sistemului nervos central (SNC) formează fistule și descarcă cantități mici de puroi. În infecțiile de la nivelul SNC, abcesele cerebrale sunt de obicei situate supratentorial, sunt frecvent multiloculate și pot fi unice sau multiple (fig. 67-3). Abcesele cerebrale au tendința de a drena în ventricule sau de a se extinde în spațiul subarahnoidian. Semnele și simptomele sunt întrucâtva mai puțin zgomotoase decât cele întâlnite în abcesele cerebrale produse de alte bacterii. Meningita este rară și este, de obicei, cauzată de diseminarea de la un abces cerebral adiacent. Nocardiile se izolează greu de la nivelul lichidului cefalorahidian (LCR).

Boli consecutive inoculării transcutanate

Boala consecutivă inoculării transcutanate poate îmbrăca de obicei una din trei forme: celulită, sindrom limfocutanat sau actinomicetom.

Celulita debutează în general la 1-3 săptămâni după formarea unei soluții de continuitate la nivelul tegumentului, frecvent contaminată cu pământ. Celulita subacută, însoțită de durere, edem, eritem și căldură la nivel local se dezvoltă



FIGURA 67-3
Abcese cu *Nocardia* la nivelul lobului occipital drept

pe parcursul câtorva zile sau săptămâni. Leziunile sunt de obicei ferme și nu fluctuează. Boala poate progresa cu afectarea mușchilor, a tendoanelor, a oaselor sau a articulațiilor subiacente. Diseminarea este rară. În cazurile de celulită, cele mai frecvent implicate sunt *N. brasiliensis* și speciile din complexul *N. otitidiscaviarum*.

Boala limfocutanată debutează, de obicei, sub forma unui nodul piodermic la locul inoculării, cu ulcerație centrală și secreție purulentă sau de culoarea mierii. Nodulii subcutanați apar deseori pe traiectul vaselor limfatice care drenează leziunea primară. Majoritatea cazurilor de sindrom limfocutanat cu *Nocardia* sunt cauzate de *N. brasiliensis*. O afecțiune similară apare în cazul infecției cu alți germeni patogeni, cel mai notabil fiind *Sporothrix schenckii* (sporotricoza, cap. 113).

Actinomicetomul (fig. 67-4) debutează de obicei cu apariția unei tumefacții nodulare, câteodată la locul producerii unui traumatism. Tipic, leziunile apar pe mâini și pe picioare, dar pot fi afectate și regiunea cervicală posterioară, regiunea superioară a toracelui posterior, regiunea cefalică sau alte zone. În final, nodulul se sparge și apare o fistulă, care este în curând urmată de altele. Fistulele tind să apară și să dispară, cele noi formându-se pe măsură ce dispar cele vechi. Secreția este seroasă sau purulentă, poate fi sanguinolentă și conține frecvent granule albe cu diametrul de la 0,1 la 2 mm, formate din mase de micelii. Leziunile diseminează încet de-a lungul planurilor fasciale și cuprind zonele adiacente de piele, țesut subcutanat și os. Pe parcursul lunilor sau anilor, pot apărea deformări extensive ale zonelor afectate. Leziunile care afectează țesuturile moi sunt doar puțin dureroase, pe când cele care afectează oasele sau articulațiile sunt mai dureroase. Simptomele sistemice sunt minime sau lipsesc. Infecția diseminează rar de la nivelul actinomicetomului, iar leziunile de pe mâini și picioare determină doar disfuncție locală. Leziunile de la nivelul capului, al gâtului sau al trunchiului pot invada local și pot afecta organele aflate în profunzime, conducând la difuncții severe sau exitus.

Infecții oculare

Speciile din genul *Nocardia* determină rar keratită subacută, de obicei ulterior unui traumatism ocular. Endoftalmita cu *Nocardia* poate apărea după intervenții chirurgicale la nivelul ochiului. Într-o serie de cazuri, microorganismul a fost responsabil pentru mai mult de jumătate din cazurile de endoftalmită cu culturi pozitive după intervenție chirurgicală pentru cataractă. De asemenea, endoftalmita se poate produce în timpul bolii diseminate. A fost descrisă infecția cu *Nocardia* la nivelul glandelor lacrimale.

DIAGNOSTIC

Primul pas în stabilirea diagnosticului este examinarea sputei sau a puroiului în căutarea filamentelor gram-pozitive, curbate, dispuse în șiraguri, ramificate, cu dimensiuni de 1 μm grosime și până la 50 μm lungime (fig. 67-5). Majoritatea nocardiilor sunt acid-alcoolo-rezistente pe frotiurile directe, dacă pentru decolorare se utilizează un acid slab (de exemplu, metoda Kinyoun modificat, Ziehl-Neelsen sau Fite-Faraco). Microorganismele se colorează frecvent cu coloranți argentici. Izolarea din probele care conțin floră mixtă poate fi îmbunătățită prin folosirea unui mediu selectiv (colistin-acid nalidixic-agar, mediul agar Thayer-Martin modificat sau agar tamponat cu cărbune și extract de drojdie). Nocardiile cresc bine pe majoritatea mediilor pentru fungi și micobacterii, dar procedurile utilizate pentru decontaminarea probelor pot distruge nocardiile și, din acest motiv, nu ar trebui utilizate când se suspectează prezența acestui microorganism. Nocardiile cresc relativ încet. Până la apariția coloniilor pot fi necesare două săptămâni, fiind posibil ca aspectele lor caracteristice (colonii albe, galbene sau portocalii, cu micelii aeriene și micelii delicate, cu ramificare dihotomică, în substrat) să nu se dezvolte mai devreme de patru săptămâni. Câteva sisteme de realizare a hemoculturilor permit înmulțirea nocardiilor, cu toate că acestea pot să nu fie detectate mai devreme de două săptămâni. Creșterea lor este atât de diferită de cea a patogenilor obișnuiți, încât laboratorul trebuie întotdeauna anunțat când se suspectează o infecție cu *Nocardia*, astfel încât posibilitatea de a izola microorganismul să fie maximă.

În pneumonia cu *Nocardia*, frotiurile din spută sunt frecvent negative. Dacă diagnosticul nu poate fi stabilit în cazul frotiurilor negative prin analiza probelor din leziunile mai



FIGURA 67-4
Trăsăturile comune ale actinomicetomului cu *Nocardia* includ edemul, multiple canale de drenaj și afectarea piciorului (Imagine oferită de Amor Khachemoune și Ronald O. Perelman, New York University School of Medicine.)

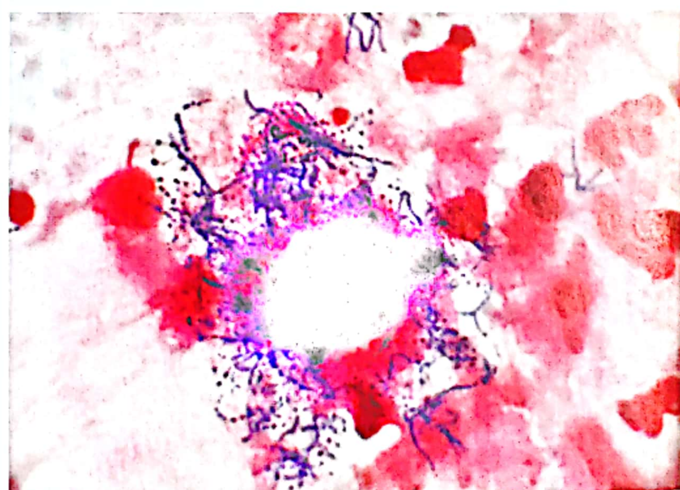


FIGURA 67-5
Probă de spută colorată Gram, provenită de la un pacient cu pneumonie cu *Nocardia*. (Imagine oferită de Charles Cartwright și Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.)

ușor accesibile, bronhoscopia sau aspiratul bronșic sunt, de obicei, necesare. Pentru a evalua posibilitatea diseminării la pacienții cu pneumonie cu *Nocardia*, trebuie realizată o anamneză detaliată și un examen obiectiv riguros. Semnele și simptomele sugestive trebuie investigate suplimentar. Dacă semnele sau simptomele sugerează afectarea cerebrală, trebuie efectuată examinare CT sau RMN a regiunii cefalice, cu sau fără substanță de contrast. Unele autorități recomandă imagistica cerebrală în toate cazurile de boală pulmonară sau diseminată. Dacă există indicații clinice, probele de LCR sau urină trebuie concentrate și, ulterior, cultivate. Actinomicetomul, eumicetomul (cazurile în care sunt implicați fungi; cap. 113) și botriomicoza (cazuri în care sunt implicați coci sau bacili, adesea *Staphylococcus aureus*) sunt greu de diferențiat clinic, dar sunt diferențiate prompt de analiza microbiologică. Prezența granulelor ar trebui căutată în orice secreție. Particulele suspecte trebuie spălate în soluție salină, examinate la microscop și cultivate. Granulele din cazurile de actinomicetom sunt de obicei albe, galben pal, roz sau roșii. La microscop, conțin mase dense de filamente fine (0,5-1 μm grosime) care radiază centrifug dintr-un miez central. Granulele din cazurile de eumicetom sunt albe, galbene, maronii, negre sau verzi. La microscop, ele apar ca mase de filamente mai groase (2-5 μm grosime), încapsulate într-o matrice. Granulele în botriomicoză conțin mase destinse de coci sau bacili. Microorganismele pot fi decelate și în secreția din plagă sau probe histologice. Metoda cea mai sigură prin care se pot diferenția microorganismele asociate cu apariția micetomului este realizarea culturilor.

Izolarea ocazională a nocardiilor din spută sau sânge indică prezența colonizării, a infecției tranzitorii sau a contaminării. În cazurile tipice de colonizare a tractului respirator, probele colorate Gram sunt negative, iar culturile sunt doar intermitent pozitive. O cultură pozitivă din spută la un pacient imunodeprimat indică de obicei prezența bolii. Atunci când nocardiile sunt izolate din sputa unui pacient imunocompetent fără o nocardioză evidentă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, fără a se institui tratament. Un pacient cu un defect la nivelul mecanismelor de apărare ale organismului, care crește riscul de nocardioză, trebuie să primească de obicei tratament antimicrobian.

TRATAMENT Nocardioza

Clinical Laboratory Standards Institute a aprobat un protocol de testare a sensibilității la antibiotice în bulion diluat pentru probele de la om în care s-au izolat nocardii. Procedurile diferă față de cele utilizate pentru agenții bacterieni umani frecvenți și majoritatea laboratoarelor clinice nu sunt suficient de experimentate pentru a da rezultate sigure. Deoarece nocardioza este rară, datele cu privire la relația dintre testele de sensibilitate pentru antibiotice specifice și rezultatele clinice la pacienții tratați cu aceste medicamente sunt insuficiente. Terapia empirică cu medicamentele prezentate în continuare este recomandată pentru cazurile nou diagnosticate. Atunci când este posibil, și mai ales în cazurile grave sau în cele care nu prezintă ameliorare promptă sub terapia empirică, clinicienii ar trebui să aranjeze efectuarea testelor de sensibilitate la un laborator cu experiență în analiza microbiologică a *Nocardiei*, precum Laboratorul pentru Micobacterii/Nocardia din cadrul University of Texas Health Science Center (11937 US Highway 271, Tyler, TX 75708-3154; telefon, 903-877-7685; fax, 903-877-7652).

Sulfonamidele sunt antibioticele de elecție (tabelele 67-1 și 67-2). Combinația dintre sulfametoxazol (SMX) și trimetoprim (TMP) este probabil echivalentă unei sulfonamide. Unele autorități consideră că această combinație ar putea fi de fapt mai eficientă, dar prezintă de asemenea un risc de toxicitate hematologică. La debut, 10-20 mg/kg de TMP și 50-100 mg/kg de SMX sunt administrate zilnic în două prize. Ulterior, dozele zilnice pot fi scăzute până la 5 mg/kg și, respectiv, 25 mg/kg. La persoanele cu alergie la sulfonamide, desensibilizarea permite de obicei continuarea terapiei cu aceste medicamente eficiente și ieftine.

Experiența clinică cu alte medicamente administrate pe cale orală este limitată. Minociclina (100-200 mg x 2/zi) este adesea eficientă. Alte tetracicline sunt de obicei mai puțin eficiente. Linezolidul este activ împotriva tuturor speciilor *in vitro* și a fost eficient în câteva cazuri clinice, dar reacțiile adverse sunt frecvente în cazul terapiei de lungă durată. Tigeciclina pare a fi activă *in vitro* împotriva unor specii, dar nu au fost raportate date clinice relevante. Amoxicilina (875 mg) în combinație cu acidul clavulanic (125 mg), administrată de două ori pe zi, a fost eficientă în unele cazuri, dar ar trebui evitată în cazurile în care sunt implicate tulpini din complexul *N. nova*, la care clavulanatul induce producția de β-lactamaze. Printre chinolone, ciprofloxacina a fost studiată cel mai des, dar moxifloxacina și gemifloxacina par în prezent mai eficiente împotriva acestui microorganism.

TABELUL 67-2
DURATA TRATAMENTULUI ÎN NOCARDIOZĂ

BOALĂ	DURATĂ
Pulmonară sau sistemică	
Mecanisme de apărare ale gazdei integre	6-12 luni
Deficit al mecanismelor de apărare ale gazdei	12 luni[a]
Afectare SNC	12 luni[b]
Celulită, sindrom limfocutanat	2 luni
Osteomielită, artrită, laringită, sinuzită	4 luni
Actinomicetom	6-12 luni după vindecarea clinică
Keratită	Topic: până la vindecarea aparentă Sistemic: până la 2-4 luni după vindecarea aparentă

[a]În cazul unor pacienți cu SIDA și număr de limfocite T CD4 < 200/μL sau cu boală granulomatoasă cronică, terapia pentru boala pulmonară sau sistemică trebuie continuată pe termen nedefinit.
[b]Dacă au fost excizate toate leziunile aparente de la nivelul SNC, durata terapiei poate fi redusă la șase luni.

Amikacina, antibioticul folosit pe cale parenterală cel mai consacrat, cu excepția cazurilor în care este implicat complexul *N. transvalensis*, este administrată în doze de 5-7,5 mg/kg la fiecare 12 ore sau 15 mg/kg la fiecare 24 de ore. Nivelurile serice ale medicamentului trebuie monitorizate pe perioada terapiei prelungite la pacienții cu funcție renală diminuată sau la vârstnici. Cefotaximul, ceftriaxona și imipenemul sunt de obicei eficiente, cu excepția situațiilor indicate în tabelul 67-1.

Pacienții cu boală gravă sunt inițial tratați cu o schemă care cuprinde TMP-SMX, amikacină și ceftriaxonă sau imipenem. Ameliorarea clinică se observă de obicei după 1-2 săptămâni de tratament, dar perioada poate fi mai lungă, în special în cazurile de afectare a SNC. După ameliorarea clinică evidentă, terapia poate fi continuată în majoritatea cazurilor cu un singur medicament (de obicei, unul care poate fi administrat per os). Unii experți folosesc două sau mai multe medicamente pe toată durata terapiei în unele cazuri, dar nu se știe dacă folosirea mai multor antibiotice este superioară monoterapiei, iar medicamentele în plus cresc riscul de toxicitate. La pacienții cu nocardioză care necesită terapie imunosupresoare pentru o boală de fond sau prevenirea rejetului de transplant, terapia imunosupresoare trebuie continuată.

Utilizarea SMX și a TMP la populațiile cu risc înalt pentru prevenirea pneumoniei cu *Pneumocystis* și a infecțiilor de tract urinar pare să reducă, dar nu să elimine riscul de a dezvolta nocardioză. Incidența nocardiozei în prezent este destul de mică, astfel încât profilaxia doar pentru a preveni această boala nu este recomandată.

Managementul chirurgical al nocardiozei este similar celui din alte infecții bacteriene. Abcesele cerebrale trebuie aspirate, drenate sau excizate, dacă diagnosticul este neclar, dacă un abces este de dimensiuni mari și accesibil sau dacă un abces nu răspunde la chimioterapie. Abcesele cerebrale mici sau inaccesibile trebuie tratate medicamentos. Ameliorarea clinică ar trebui să fie observată în 1-2 săptămâni. Imagistica cerebrală trebuie repetată pentru documentarea rezoluției leziunilor, cu toate că ameliorarea tabloului imagistic se produce frecvent după ameliorarea clinică.

Terapia antimicrobiană este de obicei suficientă pentru actinomicetomul cu *Nocardia*. În cazurile cu afectare profundă sau extinsă, vindecarea poate fi facilitată prin drenajul și excizia țesutului afectat sever, dar structura și funcția trebuie conservate oricând este posibil. În cazul keratitei, se administrează tratament topic cu picături cu sulfonamidă sau amikacină, la care se adaugă o sulfonamidă sau un antibiotic alternativ administrat per os.

Infecțiile cu *Nocardia* tind să recidiveze (în special la pacienții cu boală granulomatoasă cronică) și este necesar tratamentul antibiotic de lungă durată (tabelul 67-2). Dacă leziunile sunt neobișnuit de extinse sau dacă răspunsul la terapie este lent, tratamentul va fi prelungit dincolo de aceste recomandări (din tabelul 67-2).

Cu tratament adecvat, rata de mortalitate pentru nocardioza pulmonară sau diseminată, cu excepția afectării SNC, ar trebui să fie < 5%. Afectarea SNC implică o rată de mortalitate mai mare. Pacienții trebuie monitorizați riguros cel puțin șase luni după încheierea tratamentului.

CAPITOLUL 68
ACTINOMICOZA

Thomas A. Russo

Actinomicoza este o infecție indolentă, lent progresivă, cauzată de o varietate de bacterii anaerobe sau microaerofilice, în special din genul *Actinomyces*, care colonizează cavitatea orală, colonul și vaginul. Întreruperea continuității mucoaselor poate conduce la infecție practic în orice loc din corp. Înmulțirea *in vivo* a actinomicetelor conduce de obicei la formarea unor conglomerate caracteristice, denumite *granule de sulf*. Există o multitudine de prezentări clinice ale actinomicozei. Cu toate că era o infecție frecventă în era preantibiotică, incidența actinomicozei a scăzut, la fel ca diagnosticarea la timp a acestei afecțiuni, care rămâne în prezent o provocare. Actinomicoza a fost denumită „boala cu cel mai frecvent diagnostic incorect" și s-a considerat că nicio altă boală nu este atât de des omisă de medicii experimentați.

Cele trei prezentări clinice care ar trebui să ridice suspiciunea de actinomicoză sunt: (1) asocierea cronicității cu progresia dincolo de marginile țesuturilor și trăsături asemănătoare unei formațiuni (mimează o tumoră malignă, cu care este frecvent confundată), (2) apariția unui canal de

drenaj, care se poate vindeca spontan și apoi poate recidiva, și (3) infecția refractară sau recidivantă după o terapie cu durată scurtă, având în vedere că vindecarea actinomicozei necesită tratament prelungit. Este necesară cunoașterea spectrului complet al bolii pentru a ridica suspiciunea clinică, pentru a urgenta diagnosticul și tratamentul și pentru a reduce intervențiile chirurgicale, morbiditatea și mortalitatea inutile, raportate mult prea des.

AGENȚI ETIOLOGICI

Actinomicoza este cel mai frecvent cauzată de *A. israelii. A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus. A. meyeri* și *A. gerencseriae* sunt considerați agenți etiologici mai puțin frecvenți. Majoritatea infecțiilor cu actinomicete sunt polimicrobiene. *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens*, Enterobacteriaceae și specii de *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* și *Streptococcus* sunt frecvent izolate împreună cu actinomicetele, în combinații variate, în funcție de localizarea infecției. Contribuția acestor specii la patogeneza actinomicozei este incertă.

Secvențierea genică comparativă a ARNr 16S a condus la identificarea unei liste în continuă creștere de specii *Actinomyces* și la reclasificarea unor actinomicete ca *Arcanobacterium*. Tot mai multe date susțin că speciile *Actinomyces A. europaeus, A. neuii, A. radingae, A. graevenitzii, A. turicensis, A. cardiffensis, A. houstonensis, A. hongkongensis, A. lingnae* și *A. funkei*, împreună cu specii încadrate inițial în genul *Actinomyces* și în prezent clasificate ca *Arcanobacterium* (*A. pyogenes* și *A. bernardiae*) sunt cauze de actinomicoză umană.

EPIDEMIOLOGIE

Actinomicoza nu prezintă limite din punct de vedere geografic și apare în orice etapă a vieții, incidența maximă fiind la vârsta de mijloc. Incidența la bărbați este de trei ori mai mare decât la femei, posibil din cauza igienei dentare deficitare și/sau a traumatismelor mai frecvente. Factorii care probabil au contribuit la scăderea incidenței actinomicozei după descoperirea antibioticelor cuprind igiena dentară mai bună și inițierea mai precoce a tratamentului antimicrobian, înainte de dezvoltarea completă a bolii. Persoanele care nu caută sau nu au acces la asistență medicală, cele care prezintă un dispozitiv intrauterin contraceptiv (DIU) fixat o perioadă lungă de timp (vezi în continuare „Boala pelviană") și cele care primesc tratament cu bifosfonați (vezi în continuare „Boala oro-cervicofacială") prezintă un risc mai mare.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

Agenții etiologici ai actinomicozei fac parte din flora orală normală și sunt frecvent cultivați de la nivelul bronhiilor, al tractului gastrointestinal și al tractului genital feminin. Un pas vital în dezvoltarea actinomicozei este distrugerea barierei mucoase, cu apariția infecției locale. Odată apărută, actinomicoza diseminează prin contiguitate într-un mod lent progresiv, ignorând planurile tisulare. Cu toate că inflamația acută poate apărea inițial la locul infecției, specifică actinomicozei este faza cronică, indolentă, care se manifestă prin leziuni care apar de obicei sub forma indurațiilor unice sau multiple. Apare o zonă de necroză centrală, care conține neutrofile și granule de sulf și are practic valoare diagnostică. Pereții fibroși ai formațiunii sunt descriși, în mod tipic, ca fiind „lemnoși". Factorii bacterieni și/sau ai gazdei responsabili nu au fost identificați. Pe parcursul timpului, se pot dezvolta canale de drenaj spre piele, organe adiacente sau os. În cazuri rare, se poate produce diseminarea la distanță, pe cale hematogenă. Așa cum s-a menționat anterior, aceste caracteristici unice ale actinomicozei mimează boala malignă, cu care este frecvent confundată.

Prezența corpilor străini pare să faciliteze apariția infecției. Cel mai frecvent, în aceste situații este implicat un DIU. A fost raportată asocierea actinomicozei cu prezența infecției cu HIV, a transplanturilor, cu tratamentul cu infliximab, glucocorticoizi sau bifosfonați și cu radio- și chimioterapia. Leziunile ulcerative infecțioase de la nivelul mucoaselor (de exemplu, cele cauzate de virusul herpes simplex sau de citomegalovirus) pot facilita apariția actinomicozei.

MANIFESTĂRI CLINICE

Boala oro-cervicofacială

Actinomicoza apare cel mai frecvent la nivel oral, cervical sau facial, sub forma unei tumefacții moi a țesuturilor, a unui abces sau a unei formațiuni care este adeseori confundată cu un neoplasm. În general, este afectat unghiul mandibulei, dar trebuie luat în considerare diagnosticul de actinomicoză în cazul oricărei formațiuni sau infecții recidivante de la nivelul capului și al gâtului (cap. 17). Radioterapia și în special tratamentul cu bifosfonați contribuie la incidența în creștere a actinomicozei la nivel maxilar și mandibular (**fig. 68-1**). Pot apărea, de asemenea, otita, sinuzita și canaliculita (cel mai frecvent din cauza *Propionibacterium propionicum*). Variabil, este raportată apariția durerii, a febrei și a leucocitozei. Extinderea prin contiguitate la craniu, coloana cervicală sau torace poate cauza potențiale sechele.

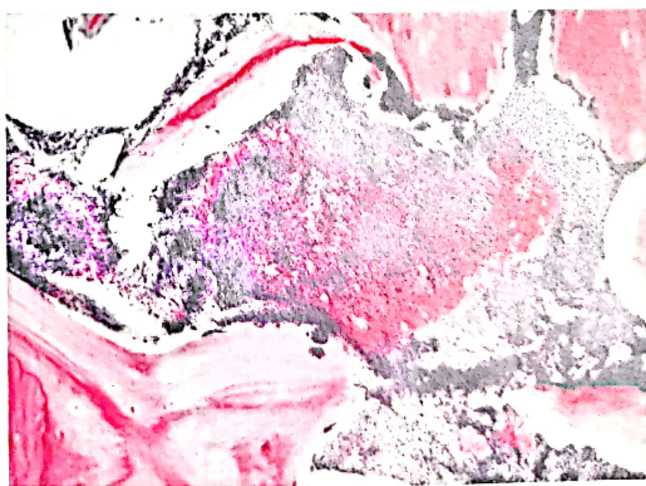


FIGURA 68-1
Osteomielită maxilară cauzată de *A. viscosus* asociată terapiei cu bifosfonați. O granulă de sulf se observă în interiorul osului. (Republicată cu permisiunea NH Naik, TA Russo: *Clin Infect Dis* 49:1729, 2009. © University of Chicago Press.)

Boala toracică

Actinomicoza toracică evoluează lent și progresiv, afectând parenchimul pulmonar și/sau spațiul pleural. Durerea toracică, febra și scăderea în greutate apar frecvent. Tusea, când este prezentă, este variabil productivă. Radiografic, se evidențiază de obicei o formațiune sau pneumonie. La explorarea CT, pot fi observate zone centrale cu atenuare scăzută și intensificarea marginilor în formă de inel. Pot apărea boala cavitară sau adenopatiile hilare. La mai mult de 50% din cazuri, apare îngroșarea pleurei, revărsat sau empiem (fig. 68-2). Rar, se dezvoltă noduli pulmonari sau leziuni endobronșice. Leziunile pulmonare sugestive pentru actinomicoză pot traversa scizurile sau pleura, pot afecta mediastinul, oasele adiacente sau peretele toracic și pot fi asociate unui traiect fistulos. În absența acestor aspecte, actinomicoza toracică este de obicei confundată cu un neoplasm sau cu pneumonia, cu etiologii mai frecvente.

Infecția mediastinală este rară, apărând de obicei prin extinderea de la nivel toracic și, uneori, este cauzată de perforarea esofagului, de un traumatism, de o infecție la nivelul abdomenului, al capului sau al gâtului. Structurile intramediastinale și cordul pot fi implicate în variate combinații, fapt care conduce la diversitatea prezentărilor clinice. Au fost descrise endocardita primară și infecția izolată la nivelul sânului.

Boala abdominală

Actinomicoza abdominală reprezintă o provocare din punct de vedere diagnostic. De obicei, trec luni sau ani de la evenimentul declanșator (de exemplu, apendicită, diverticulită, ulcer peptic, împrăștierea bilei sau a pietrelor în cavitatea abdominală în timpul colecistectomiei laparoscopice, perforarea intestinală cauzată de un corp străin, intervenții chirurgicale la nivelul intestinului sau ascensiunea bolii pelviene asociate DIU) până la recunoașterea clinică. Din cauza fluxului lichidului peritoneal și/sau a extinderii bolii primare, practic poate fi implicat orice organ, regiune sau spațiu abdominal. Boala se prezintă de obicei ca un abces, o formațiune sau o leziune mixtă care deseori este fixată de țesutul subiacent și este confundată cu o tumoră. La examinarea CT, intensificarea este cel mai frecvent heterogenă și intestinul adiacent este îngroșat. Pot apărea traiecte fistuloase către peretele abdominal, regiunea perianală sau între intestin și alte organe, tablou care mimează boala inflamatoare intestinală. Infecțiile recurente sau o rană sau fistulă care nu se vindecă sugerează actinomicoza.

Infecția hepatică se manifestă de obicei prin prezența unuia sau a mai multor abcese sau formațiuni (fig. 68-3). Boala izolată se dezvoltă probabil prin diseminare hematogenă de la nivelul focarelor criptice. Investigațiile imagistice și tehnicile transcutanate au condus la îmbunătățirea metodelor de diagnostic și a tratamentului.

Tractul uro-genital poate fi afectat la toate nivelurile. Boala renală se prezintă de obicei sub formă de pielonefrită și/sau abces renal și perirenal. Afectarea vezicii, de obicei din cauza extensiei bolii pelviene, poate conduce la obstrucție ureterală sau fistule către intestin, piele sau uter. *Actinomyces* poate fi detectat în urină prin colorare și cultivare adecvate.

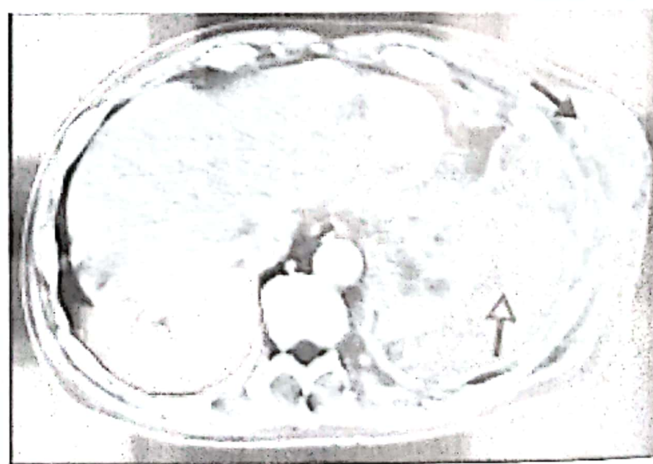
Boala pelviană

Afectarea actinomicotică a pelvisului apare cel mai frecvent asociată cu un dispozitiv intrauterin pentru contracepție (DIU). Atunci când este montat un DIU sau acesta a fost îndepărtat de curând, simptomele pelviene ar trebui să aducă în discuție actinomicoza. Deși nu a fost cuantificat încă, riscul pare mic. Boala apare rareori când DIU a fost lăsat pe loc sub un an, dar riscul crește cu timpul. Actinomicoza se poate dezvolta la câteva luni după îndepărtarea DIU. Tipic, simptomele sunt indolente, cele mai frecvente fiind febra, scăderea în greutate, durerile abdominale și sângerările și secrețiile vaginale anormale. Etapa inițială a bolii, adeseori endometrita, progresează frecvent la formarea unor mase în pelvis sau a abceselor tuboovariene (fig. 68-4). Din nefericire, din cauza faptului că diagnosticul este stabilit cu întârziere, până la momentul recunoașterii bolii se poate dezvolta un aspect de „pelvis înghețat", care mimează un proces malign sau endometrioza.

Identificarea microorganismelor asemănătoare cu *Actinomyces* (MAA) în probele colorate Papanicolaou are loc la



A



B

FIGURA 68-2
Actinomicoză toracică. A. O masă la nivelul peretelui toracic, formată prin extinderea unei infecții pulmonare. **B.** Infecția pulmonară se complică cu empiem (săgeata transparentă) și extinderea la peretele toracic (săgeata opacă). (Prin amabilitatea dr. C.B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York, at Buffalo.)

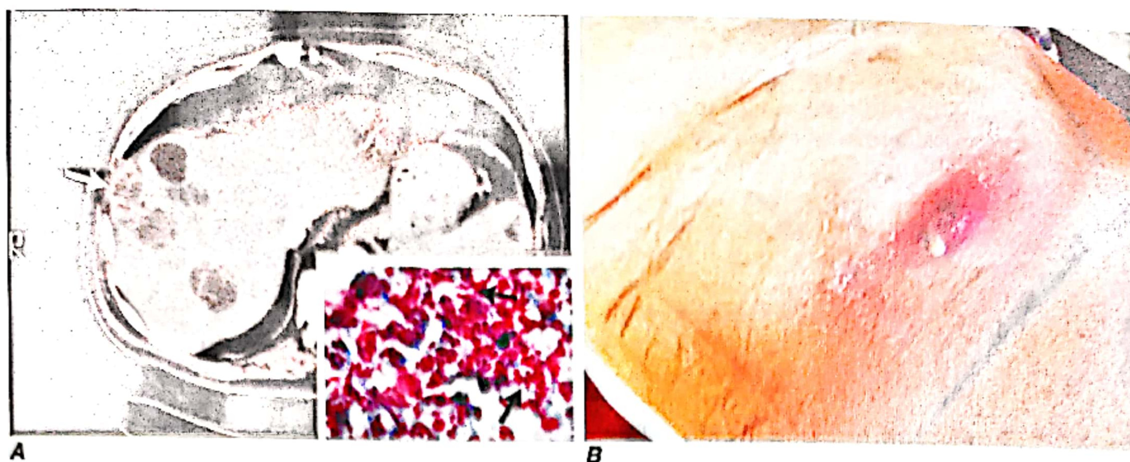


FIGURA 68-3
Actinomicoză hepato-splenică. A. Tomografia computerizată evidențiază abcese hepatice multiple și o mică leziune splenică cauzate de *A. israelii*. Săgeata indică extinderea extrahepatică. *Insert*: colorația Gram a lichidului din abces evidențiază bacili gram-pozitivi filamentoși, în șiraguri. **B.** Formarea consecutivă a unui traiect fistulos. (Retipărită cu permisiunea M Saad: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula. *N Engl J Med* 353:e16, 2005. © 2005 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.)

7% din femeile care folosesc un DIU și are o valoare predictivă pozitivă scăzută pentru diagnosticul infecției pelviene. Cu toate că riscul pare mic, consecințele infecției sunt semnificative. De aceea, până când mai multe date cantitative devin disponibile, pare prudentă îndepărtarea DIU în cazul prezenței unor simptome care nu pot fi explicate, indiferent dacă sunt detectate MAA. Dacă boala avansată este exclusă, trebuie inițiată o terapie empirică cu durată de 14 zile pentru o posibilă actinomicoză pelviană în fază incipientă. Dacă sunt detectate MAA în absența simptomelor, este necesară educarea și monitorizarea îndeaproape a pacientei, fără a se îndepărta DIU, aceasta doar dacă nu se ajunge la un consens în privința metodei de contracepție.

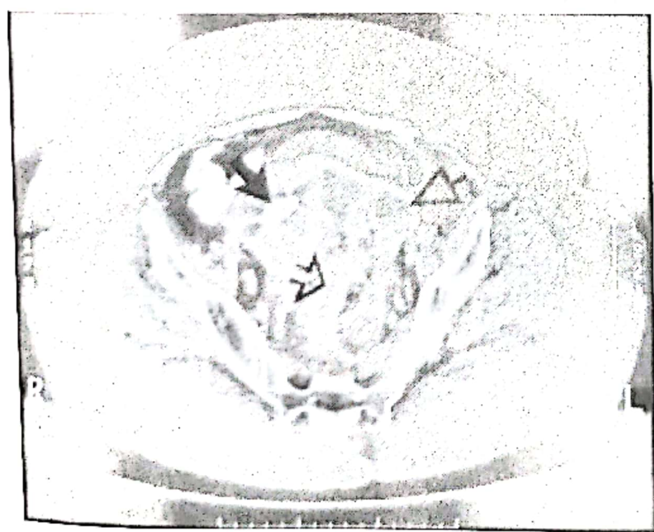


FIGURA 68-4
Tomografie computerizată care evidențiază actinomicoză pelviană asociată unui dispozitiv intrauterin contraceptiv. Dispozitivul este încastrat de fibroza endometrială (săgeata opacă); de asemenea, se observă fibroza paraendometrială (săgeata cu vârf triunghiular transparent) și o zonă de supurație (săgeata transparentă).

Infecția sistemului nervos central

Actinomicoza la nivelul sistemului nervos central (SNC) este rară. Cel mai frecvent se dezvoltă abcese unice sau multiple. Abcesul apare de obicei la examinarea CT ca o leziune cu creștere inelară, cu un perete gros, neregulat sau nodular. Au fost descrise aspectele evidențiate prin rezonanță magnetică nucleară pe secvențele de perfuzie și spectroscopie. De asemenea, au fost descrise meningita, infecția localizată la nivelul spațiului epidural sau subdural și sindromul de sinus cavernos.

Infecția musculoscheletică și a țesuturilor moi

De obicei, infecția actinomicotică a osului este cauzată de infecțiile adiacente de părți moi, dar poate fi asociată cu un traumatism (de exemplu, fractura mandibulei), osteoradionecroza, osteonecroza apărută în urma tratamentului cu bifosfonați (limitată la maxilar și mandibulă) sau cu diseminarea hematogenă. Datorită evoluției lente a bolii, formarea de țesut osos nou și distrugerea osoasă sunt vizibile concomitent. Infecția la nivelul extremităților este rară și, de obicei, este rezultatul unui traumatism. Tegumentele, țesutul subcutanat, mușchii și oasele (cu periostită sau osteomielită acută sau cronică) sunt afectate separat sau în combinații variate. Apar frecvent traiectele fistuloase la nivelul tegumentului.

Boala diseminată

Diseminarea bolii pe cale hematogenă de la orice localizare afectează rar organe multiple. Plămânii și ficatul sunt cel mai frecvent afectate, cu apariția nodulilor multipli, care mimează prezența metastazelor tumorale. Prezentarea clinică poate fi neașteptat de indolentă, având în vedere extinderea bolii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de actinomicoză este rareori luat în considerare. Mult prea des, primul care face referire la actinomicoză este medicul anatomopatolog, ulterior unei intervenții chirurgicale extensive. Având în vedere că terapia medicamentoasă este frecvent suficientă pentru a asigura vindecarea, provocarea pentru clinician este de a lua în considerare posibilitatea actinomicozei, de a stabili diagnosticul într-un mod cât mai puțin invaziv și de a evita intervențiile chirurgicale inutile. Aspectele clinice și radiografice care sugerează actinomicoza sunt discutate mai sus. A se nota că hipermetabolismul a fost demonstrat prin intermediul tomografiei cu emisie de pozitron în boala actinomicotică. Obținerea aspiratului și biopsiile (cu sau fără ghidaj ecografic sau CT) sunt metode folosite cu succes pentru a obține probe clinice pentru stabilirea diagnosticului, cu toate că procedurile chirurgicale ar putea fi necesare. Diagnosticul este cel mai frecvent stabilit prin identificarea la microscop a granulelor de sulf (o matrice *in vivo* formată din bacterii, fosfat de calciu și material de la gazdă) în puroi sau țesuturi. Ocazional, aceste granule sunt identificate la nivelul traiectelor fistuloase care drenează sau în puroi. Cu toate că granulele de sulf sunt o caracteristică definitorie a actinomicozei, granulele se întâlnesc și în cazul micetomului (cap 67 și 113) și al botriomicozei (o infecție bacteriană cronică a țesuturilor moi sau, în cazuri rare, a țesuturilor viscerale, care produce conglomerate de bacterii asemănătoare granulelor). Aceste entități pot fi diferențiate cu ușurință de actinomicoză prin analize histopatologice și microbiologice. Identificarea microbiologică a actinomicetelor este frecvent împiedicată de terapia antimicrobiană prealabilă sau de eșecul de a realiza culturi microbiologice adecvate. Pentru rezultate optime, evitarea administrării antibioticului, chiar și a unei singure doze, este obligatorie. Izolarea primară necesită de obicei 5-7 zile, dar poate să dureze chiar și 2-4 săptămâni. Chiar dacă nu este folosită de rutină, amplificarea și secvențierea genică a ARNr 16S au fost utilizate cu succes pentru a crește sensibilitatea diagnosticului. Deoarece actinomicetele fac parte din flora normală orală și a tractului genital, identificarea acestora în absența granulelor de sulf în spută, lavaj bronhoalveolar și secrețiile cervicovaginale are puțină importanță.

TRATAMENT Actinomicoza

Deciziile cu privire la tratament se bazează pe experiența clinică colectivă a ultimilor 50 de ani. Actinomicoza necesită tratament prelungit cu agenți antimicrobieni în doze mari. Este necesar un tratament intensiv, probabil din cauza faptului că medicamentele penetrează slab pereții groși ai maselor frecvente în această infecție și/sau granulele de sulf, care pot forma un biofilm. Cu toate că tratamentul trebuie individualizat, administrarea pe cale IV a penicilinei în doză zilnică de 18-24 de milioane de unități, 2-6 săptămâni, urmată de terapia orală cu penicilină sau amoxicilină (cu durată totală de 6-12 luni) este o schemă de tratament rezonabilă pentru infecțiile severe. Infecția mai puțin extinsă, în special cea care afectează regiunea oro-cervicofacială, poate fi vindecată cu un tratament cu durată mai scurtă. Dacă terapia este extinsă dincolo de punctul de rezoluție a bolii observabile, riscul de apariție a recidivei, un aspect clinic caracteristic al acestei infecții, va fi minimizat. În general, CT și RMN sunt tehnicile cele mai sensibile și obiective prin care poate fi atins acest scop. O abordare similară este recomandată pentru pacienții imunocompromiși, cu toate că boala refractară la tratament a fost descrisă la persoanele infectate cu HIV. Agenții antimicrobieni indicați, care pot fi folosiți ca alternativă, și cei nerecomandați sunt listați în **tabelul 68-1**. Cu toate că rolul jucat de germenii „de însoțire" în actinomicoză este neclar, mulți sunt ei înșiși patogeni și este recomandată o schemă de tratament inițială care să acopere aceste microorganisme.

TABELUL 68-1

ANTIBIOTERAPIA RECOMANDATĂ ȘI CONTRAINDICATĂ ÎN ACTINOMICOZĂ[a]

CATEGORIE	AGENT
Experiență clinică vastă de succes[b]	Penicilină: 3-4 milioane de unități IV, o dată la 4 ore Amoxicilină: 500 mg PO, o dată la 6 ore Eritromicină: 500-1.000 mg IV, o dată la 6 ore sau 500 mg PO, o dată la 6 ore Tetraciclină: 500 mg PO, o dată la 6 ore Doxiciclină: 100 mg IV sau PO, o dată la 12 ore Minociclină: 100 mg IV sau PO, o dată la 12 ore Clindamicină: 900 mg IV, o dată la 8 ore sau 300-450 mg PO, o dată la 6 ore
Experiență clinică de succes empirică	Ceftriaxonă[c] Ceftizoxim Imipenem-cilastatin Piperacilină-tazobactam
Agenți care ar trebui evitați	Metronidazol Aminoglicozide Oxacilină Dicloxacilină Cefalexin
Agenți teoretic eficienți pe baza activității *in vitro*	Moxifloxacină Vancomicină Linezolid Quinupristină-dalfopristină Ertapenem[c] Azitromicină[c]

[a] Poate fi necesară acoperirea suplimentară a bacteriilor „de însoțire".
[b] Nu au fost efectuate evaluări controlate. Doza și durata trebuie să fie individualizate în funcție de gazdă, localizare și extinderea infecției. Ca regulă generală, o doză maximală de antibiotic administrată parenteral, 2-6 săptămâni, urmată de terapia orală cu o durată totală de 6-12 luni, este necesară pentru infecțiile severe, în timp ce o durată mai scurtă a tratamentului poate fi suficientă pentru infecția mai puțin extinsă, în special cea care afectează regiunea oro-cervicofacială. Monitorizarea efectului terapiei prin CT sau RMN este recomandabilă în cazurile adecvate.
[c] Acest agent poate fi luat în considerare pentru tratamentul parenteral la domiciliu.

O terapie combinată medico-chirurgicală este încă susținută de unele rapoarte. Totuși, literatura crescândă în domeniu pledează în prezent pentru o încercare inițială de vindecare a bolii doar prin terapie medicamentoasă, chiar și în cazurile avansate. Examinările CT și RMN trebuie folosite pentru monitorizarea răspunsului la tratament. În majoritatea cazurilor, intervenția chirurgicală poate fi evitată sau pot fi utilizate proceduri mai puțin invazive. Această abordare are în special valoare în salvarea organelor importante, cum ar fi vezica urinară sau organele genitale la femeile aflate la vârsta reproductivă. Pentru un abces bine delimitat, se recomandă drenajul transcutanat în combinație cu terapie medicamentoasă. Când este implicată o localizare importantă (de exemplu, spațiul epidural, SNC) sau când terapia medicamentoasă recomandată nu are efect, poate fi adecvată intervenția chirurgicală.

CAPITOLUL 69

INFECȚII CU MICROORGANISME ANAEROBE MIXTE

Dennis L. Kasper ■ Ronit Cohen-Poradosu

DEFINIȚII

Bacteriile anaerobe sunt microorganisme care necesită pentru creștere o presiune redusă a oxigenului, neputând să crească pe medii solide cu 10% CO_2 în aer. (Spre deosebire de acestea, bacteriile *microaerofile* pot crește în atmosferă cu 10% CO_2 în aer sau în condiții de aerobioză sau anaerobioză.) Totuși, aceste microorganisme cresc mai bine în prezența unei mici cantități de oxigen atmosferic. Bacteriile *facultative* pot crește în prezența sau în absența aerului. Acest capitol descrie infecțiile produse de bacteriile anaerobe care nu formează spori. Majoritatea microorganismelor anaerobe relevante pentru clinică, precum *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* și *Fusobacterium nucleatum*, sunt relativ aerotolerante. Cu toate că pot supraviețui o perioadă în prezența oxigenului (până la 2-8% oxigen), în general nu se multiplică în acest mediu. Un număr mult mai mic de bacterii anaerobe patogene (care, de asemenea, fac parte din flora normală) mor după un scurt contact cu oxigenul, chiar și în concentrații scăzute.

Majoritatea suprafețelor cutaneomucoase umane gazduiesc o floră indigenă bogată, compusă din bacterii aerobe și anaerobe. Aceste suprafețe sunt dominate de bacteriile anaerobe, care frecvent reprezintă 99-99,9% din flora cultivabilă. Concentrația lor variază de la 10^9/mL în salivă la 10^{12}/mL în raclajul gingival și colon. Majoritatea florei anaerobe normale nu poate fi crescută și caracterizată prin metode de laborator uzuale. Rezervoarele principale ale acestor bacterii sunt cavitatea orală, tractul gastrointestinal inferior, tegumentele și tractul genital feminin (tabelul 69-1). În cavitatea orală, raportul dintre bacteriile anaerobe și cele aerobe variază de la 1:1 pe suprafața dintelui la 1.000:1 în șanțurile gingivale. Bacteriile anaerobe nu se găsesc într-un număr considerabil în intestinul subțire normal până la ileonul distal. În colon, proporția de germeni anaerobi crește semnificativ, la fel ca numărul total de bacterii. De exemplu, există 10^{11}-10^{12} microorganisme în fiecare gram de scaun și > 99% dintre aceste microorganisme sunt anaerobe, cu un raport între anaerobi și aerobi de aproximativ 1.000:1. În tractul genital feminin, există aproximativ 10^9 microorganisme într-un mililitru de secreție, cu un raport între anaerobi și aerobi de aproximativ 10:1.

Germenii anaerobi comensuali joacă rolul de mediatori cruciali ai proceselor fiziologice, metabolice și imunologice ale mamiferului gazdă. Una dintre cele mai importante funcții pe care anaerobii le îndeplinesc ca parte a florei colonice normale este rezistența la colonizare. Prezența acestora interferează efectiv cu colonizarea realizată de specii bacteriene potențial patogene prin depleția de oxigen și nutrimente, producerea de enzime și produși de degradare toxici și modularea răspunsului intestinal imun înnăscut al gazdei. *Bacteroides* și alte bacterii intestinale fermentează carbohidrații și produc acizi grași volatili, care sunt reabsorbiți și folosiți ca sursă de energie de către gazdă. Microflora intestinală anaerobă este de asemenea responsabilă pentru producerea de substanțe secretate, care susțin sănătatea omului (de exemplu, vitamina K și acizii biliari).

TABELUL 69-1

FLORA UMANĂ ANAEROBĂ: PREZENTARE GENERALĂ

LOCALIZARE	NUMĂR TOTAL DE BACTERII[a]	RAPORT ANAEROBI/ AEROBI	RAPORT ANAEROBI/AEROBI
Cavitate orală			
Salivă	10^8–10^9	1:1	*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melaninogenica*, grupul *Prevotella oralis*, grupul *Bacteroides ureolyticus*, *Peptostreptococcus* spp.
Suprafața dintelui	10^{10}–10^{11}	1:1	
Șanț gingival	10^{11}–10^{12}	10^3:1	
Tract gastrointestinal			
Stomac	0–10^5	1:1	*Bacteroides* spp. (în principal membri ai grupului *B. fragilis*), *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
Jejun/ileon	10^4–10^7	1:1	
Ileon terminal și colon	10^{11}–10^{12}	10^3:1	
Female genital tract	10^7–10^9	10:1	*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella bivia*

[a]Per gram sau mililitru.

Flora intestinală anaerobă influențează dezvoltarea unei mucoase intestinale intacte și a țesutului limfoid asociat mucoaselor. Colonizarea șoarecilor lipsiți de germeni cu o singură specie, *Bacteroides thetaiotaomicron*, influențează expresia de către gazdă a unor gene variate și corectează deficiențele din absorbția nutrimentelor, metabolism, angiogeneză, funcția de barieră a mucoaselor și dezvoltarea sistemului nervos enteric. Polizaharidul A, un factor de simbioză a *B. fragilis*, influențează dezvoltarea normală și funcționarea sistemului imunitar al mamiferului și protejează șoarecii de colită, conform unui experiment cu privire la boala inflamatoare intestinală.

Sute de specii de bacterii anaerobe au fost identificate ca parte a florei umane normale. În pofida spectrului complex al florei umane normale, infecțiile sunt produse de obicei de un număr relativ mic de specii. Infecțiile cu anaerobi se produc atunci când relația armonioasă dintre gazdă și bacterii este perturbată. Orice loc din corp este susceptibil la infecția cu aceste microorganisme indigene când barierele mucoase sau tegumentele sunt compromise printr-o intervenție chirurgicală, traumatism, tumoră, ischemie sau necroză, care reduc potențialele redox tisulare locale. Deoarece zonele care sunt colonizate cu anaerobi conțin multe specii de bacterii, întreruperea barierelor anatomice permite penetrarea acestora de către multe microorganisme, ducând la apariția infecțiilor mixte, ce implică mai multe specii de anaerobi, combinate cu microorganisme facultative sau microaerofile. Aceste infecții mixte apar la nivelul capului și al gâtului (sinuzita cronică, otita medie cronică, angina Ludwig și abcesele parodontale). Abcesele cerebrale și empiemul subdural sunt cele mai frecvente infecții cu anaerobi ale sistemului nervos central (SNC). De asemenea, acești germeni sunt responsabili pentru boli pleuropulmonare, precum pneumonia de aspirație, pneumonia necrozantă, abcesul pulmonar și empiemul. Ei joacă un rol important în diferite infecții intraabdominale, printre care peritonita și abcesele hepatice și intraabdominale (cap. 25). Sunt izolați frecvent în infecțiile tractului genital feminin, precum salpingita, peritonita pelviană, abcesul tuboovarian, abcesul vulvovaginal, avortul septic și endometrita (cap. 30). Bacteriile anaerobe sunt întâlnite frecvent în bacteriemii și infecții ale tegumentului, ale țesuturilor moi și ale oaselor.

ETIOLOGIE

Clasificarea taxonomică a bacteriilor anaerobe evoluează rapid, schimbările frecvente în nomenclatură bazându-se pe relații noi descoperite între speciile bacteriene. Infecțiile cu acești germeni sunt cauzate cel mai frecvent de mai mult de un microorganism. Aceste infecții polimicrobiene pot fi cauzate de una sau mai multe specii anaerobe sau de o combinație între microorganismele anaerobe și bacterii facultative sau microaerofile, care acționează sinergic. Principalii coci gram-pozitivi anaerobi patogeni sunt încadrați în genul *Peptostreptococcus*; principalele specii din acest gen care sunt implicate în infecții sunt *P. micros*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* și *P. prevotii*. Clostridiile (cap. 46) sunt bacili gram-pozitivi sporulați, care pot fi izolați la nivelul plăgilor, al abceselor, al infecțiilor intraabdominale și al sângelui. Bacilii gram-pozitivi anaerobi nesporulați cauzează rar infecții la oameni. *Propionibacterium acnes*, care face parte din flora tegumentară și determină rar infecții asociate corpilor străini, este unul dintre puținii bacili gram-pozitivi, cu excepția clostridiilor, care poate cauza infecții. Principalii bacili gram-negativi anaerobi care sunt izolați în infecțiile umane sunt cei din grupul *B. fragilis*, dar și cei din genurile *Fusobacterium*, *Prevotella* și *Porphyromonas*.

Cei mai importanți germeni anaerobi potențial patogeni întâlniți la nivelul căilor respiratorii superioare și izolați din probele clinice în infecții orale și pleuropulmonare sunt speciile de *Fusobacterium* (*F. necrophorum*, *F. nucleatum* și *F. varium*), *P. melaninogenica*, grupul *Prevotella oralis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, speciile de *Peptostreptococcus* și grupul *Bacteroides ureolyticus*.

Grupul *B. fragilis* conține patogeni anaerobi izolați cel mai frecvent în infecții clinice. Membrii acestui grup fac parte din flora intestinală normală și cuprind câteva specii distincte, precum *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus* și *Parabacteroides distasonis*. *B. fragilis* este cel mai important germen izolat clinic, cu toate că este

izolat mai rar decât alte specii *Bacteroides* din culturile florei fecale comensuale.

În cazul infecțiilor tractului genital feminin, microorganismele care colonizează în mod normal vaginul (de exemplu, *Prevotella bivia* și *Prevotella disiens*) sunt izolate cel mai frecvent. Totuși, izolarea *B. fragilis* nu este rară.

PATOGENEZĂ

Infecțiile bacteriene cu germeni anaerobi apar de obicei când o barieră anatomică este întreruptă și componentele florei bacteriene locale pătrund într-un loc anterior steril. Datorită condițiilor specifice necesare pentru creșterea acestor microorganisme și prezența lor ca germeni comensuali pe suprafața mucoaselor, este necesară apariția unor modificări care să le permită acestor bacterii să penetreze barierele mucoase și să pătrundă în țesuturi cu un potențial oxido-reducător scăzut. În consecință, ischemia tisulară, traumatismele, intervențiile chirurgicale, perforările de organ, șocul și aspirația asigură medii favorabile proliferării bacteriilor anaerobe. Pătrunderea multor specii bacteriene într-un loc anterior steril conduce la apariția infecției polimicrobiene, în care predomină anumite microorganisme. În patogeneza infecțiilor cu anaerobi sunt implicați trei factori majori: sinergia bacteriană, factorii bacterieni de virulență și mecanismele de formare a abcesului. Capacitatea germenilor anaerobi diferiți de a acționa sinergic în timpul infecțiilor polimicrobiene contribuie la patogeneza acestor infecții. A fost acceptat faptul că microorganismele facultative scad potențialul oxido-reducător al micromediului, favorizând propagarea germenilor strict anaerobi. Germenii anaerobi pot produce compuși, precum acidul succinic și acizii grași cu lanț scurt, care inhibă capacitatea fagocitelor de a elimina microorganismele facultative. În studiile experimentale, germenii facultativi și cei strict anaerobi potențează sinergic formarea abcesului. În mod tipic, factorii de virulență asociați acestor bacterii le conferă capacitatea de a eluda mecanismele de apărare ale gazdei, de a adera la suprafețele celulare, de a produce toxine și/sau enzime, de a exprima la suprafață structuri care contribuie la potențialul lor patogenic, precum polizaharidul capsular și lipopolizaharidul (LPZ). Capacitatea unui microorganism de a adera la țesuturile gazdei este importantă pentru producerea infecției. Unele specii orale aderă la epiteliul din cavitatea orală. *P. melaninogenica* se atașează, de fapt, de alte microorganisme. *P. gingivalis* este izolat frecvent în boala parodontală și posedă fimbrii care îi facilitează atașarea. Unele tulpini din genul *Bacteroides* par a avea pili, fapt ce ar putea fi responsabil pentru capacitatea lor de a adera la suprafețe.

Cel mai studiat factor de virulență al bacteriilor anaerobe nesporulate este complexul polizaharidic capsular al *B. fragilis*. Acest microorganism este unic printre anaerobi din punct de vedere al potențialului de virulență, în timpul dezvoltării în locuri în mod normal sterile. Deși reprezintă doar 0,5-1% din flora normală colonică, *B. fragilis* este germenul anaerob cel mai frecvent izolat în infecțiile intraabdominale și bacteriemii. Un polizaharid al *B. fragilis*, polizaharidul A, prezintă zaharuri încărcate cu ioni amfoteri care îi conferă proprietăți biologice deosebite, precum capacitatea de a promova formarea de abcese. Inducerea abceselor abdominale este legată de capacitatea acestui polizaharid de a stimula eliberarea de citokine și chemokine – în special, interleukina (IL) 8, IL-17 și factorul de necroză tumorală α (TNF-α) – de către celulele peritoneale. Eliberarea de citokine și chemokine conduce la chemotaxia neutrofilelor polimorfonucleare (PMN) în peritoneu, unde aderă la celulele mezoteliale stimulate de TNF-α să up-regleze expresia moleculei 1 de adeziune intercelulară (ICAM-1). PMN legate de celulele care exprimă ICAM-1 reprezintă probabil nucleul unui abces. Polizaharidul A activează, de asemenea, limfocitele T, care produc anumite citokine, inclusiv IL-17 și interferonul γ, necesare pentru formarea abcesului. Mai mult decât atât, același polizaharid administrat la animalele de laborator, profilactic sau terapeutic, conferă protecție împotriva formării de abcese după administrarea de microorganisme capabile să inducă abcese. Acest fenomen de protecție este mediat de limfocitele T producătoarele de IL-10.

Bacteriile anaerobe produc anumite exoproteine care le cresc virulența. Colagenaza produsă de *P. gingivalis* poate agrava distrucția tisulară. La tulpinile de *B. fragilis* a fost descoperită o enterotoxină asociată cu boala diareică la animale și copii mici. Exotoxinele produse de speciile din genul *Clostridium*, printre care toxina botulinică, toxina tetanică, toxinele A și B ale *C. difficile* și cinci toxine produse de *C. perfringens*, sunt printre cele mai virulente toxine bacteriene identificate în studiile privind letalitatea la șoareci. Bacteriile gram-negative anaerobe, precum *B. fragilis*, posedă LPZ (endotoxine) care sunt de 100-1.000 de ori mai potente din punct de vedere biologic decât endotoxinele asociate cu bacteriile gram-negative aerobe. Această inactivitate biologică relativă poate fi responsabilă pentru frecvența scăzută a coagulării intravasculare diseminate și a purpurii în bacteriemia cu *Bacteroides* față de bacteriemiile produse de germenii gram-negativi aerobi și facultativi. O excepție este LPZ al *Fusobacterium*, care poate fi responsabil pentru severitatea sindromului Lemierre.

ABORDAREA PACIENTULUI **Infecții cu microorganisme anaerobe mixte**

Medicul trebuie să aibă în vedere câteva aspecte în abordarea pacientului cu o infecție prezumtivă cauzată de bacterii anaerobe.

1. Majoritatea microorganismelor care colonizează mucoasele sunt germeni comensuali inofensivi și foarte puțini produc îmbolnăviri. Atunci când aceste microorganisme determină apariția unei infecții, aceasta se produce în proximitatea mucoaselor pe care le colonizează.
2. Pentru ca bacteriile anaerobe să producă o infecție, trebuie să depășească barierele mucoase normale.
3. Sunt necesare anumite condiții care să favorizeze propagarea acestor bacterii, printre care scăderea potențialului oxido-reducător. Aceste condiții există la locul unde se produce un traumatism, unde există distrucție tisulară, compromiterea aportului vascular și complicațiile unei infecții preexistente, care produc necroză.
4. Există un spectru complex de floră care poate produce infecții. De exemplu, dintr-o zonă supurativă pot fi izolate chiar și 12 tipuri de microorganisme.

5. Microorganismele anaerobe tind să se localizeze în cavitățile abceselor sau în țesutul necrotic. Faptul că nu se identifică microorganisme într-un abces prin cultivarea pe medii obișnuite este un indiciu că acest abces este posibil să conțină bacterii anaerobe. Pe frotiurile realizate din acest „puroi steril" se pot observa adesea numeroase bacterii după colorarea Gram. Cu toate că unele microorganisme facultative (de exemplu, *Staphylococcus aureus*) sunt, de asemenea, capabile să conducă la formarea abceselor, abcesele situate la nivelul organelor sau al țesuturilor profunde trebuie să sugereze o infecție cu anaerobi.
6. Gazul este întâlnit în multe infecții cu anaerobi ale țesuturilor profunde, dar nu stabilește diagnosticul pentru că acesta poate fi produs și de bacterii aerobe.
7. Cu toate că mirosul putrid la locul infecției sau al unei secreții este considerat cu valoare diagnostică pentru infecțiile cu anaerobi, această manifestare apare de obicei târziu și este prezentă doar în 30-50% din cazuri.
8. Câteva specii (cel mai bun exemplu fiind grupul *B. fragilis*) necesită terapie specifică. Totuși, multe infecții sinergice pot fi vindecate cu antibiotice împotriva unora, dar nu a tuturor microorganismelor implicate. Terapia antibiotică asociată debridării și drenajului întrerupe relația de interdependență dintre bacterii și unele specii rezistente la antibiotic nu supraviețuiesc fără microorganismele coinfectante.
9. Sepsisul sever și coagularea intravasculară diseminată sunt manifestări rare în infecțiile doar cu anaerobi.

EPIDEMIOLOGIE

Obținerea datelor exacte cu privire la incidența și prevalența acestor infecții este imposibilă, având în vedere dificultatea realizării culturilor potrivite, contaminarea culturilor cu germeni din flora normală și lipsa tehnicilor sigure și disponibile de cultivare. Totuși, infecțiile cu anaerobi sunt întâlnite frecvent în spitalele în care sunt active departamentele de chirurgie, traumatologie, obstetrică și ginecologie. În funcție de instituție, bacteriile anaerobe sunt responsabile de 0,5-12% din cazurile de bacteriemie.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecții anaerobe ale cavității bucale, ale capului și ale gâtului

(Vezi și cap. 17) Bacteriile anaerobe sunt frecvent implicate în infecțiile din zona cavității bucale, a capului și a gâtului. Germenii izolați fac parte predominant din flora normală a căilor respiratorii superioare – în principal grupul *Bacteroides oralis*, speciile pigmentate din genul *Prevotella*, *P. asaccharolytica*, speciile din genul *Fusobacterium*, peptostreptococi și streptococi microaerofili.

Infecțiile de țesuturi moi din zona oro-facială pot sau nu să fie odontogene. Infecțiile odontogene – în special cariile dentare și boala parodontală (gingivita și periodontita) – sunt frecvente, pot avea consecințe la nivel local (în special, pierderea dintelui) și pot disemina la nivelul spațiilor fasciale profunde ale capului și ale gâtului, devenind amenințătoare de viață. Infecțiile cavității bucale pot avea ca punct de plecare placa dentară supragingivală sau subgingivală, compusă din bacterii care colonizează suprafața dintelui. Formarea plăcii supragingivale începe prin aderarea bacteriilor gram-pozitive la suprafața dintelui. Acest tip de placă este influențată de componentele salivei și ale dietei, igiena orală și factorii locali ai gazdei. Placa supragingivală poate conduce la formarea cariilor dentare și, ulterior, a pulpitei (infecție endodontică), care poate perfora în continuare osul alveolar, determinând apariția abcesului periapical. Placa subgingivală este asociată cu infecții parodontale (de exemplu, gingivită, periodontită și abces periodontal), care pot afecta mai departe structurile adiacente, precum mandibula, cu apariția osteomielitei sinusurilor maxilare. Periodontita poate să conducă, de asemenea, la diseminarea infecției la nivelul oaselor și al țesuturilor moi adiacente. În cazul periodontului sănătos, flora puțină include în principal microorganisme gram-pozitive, precum *Streptococcus sanguinis* și speciile *Actinomyces*. În prezența gingivitei, proporția de bacili gram-negativi anaerobi din flora subgingivală crește, cu predominanța *Prevotella intermedia*. Dacă se instalează periodontita, complexitatea florei crește în continuare. Speciile predominante izolate sunt: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Aggregatibacter* (anterior *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, și *Tannerella forsythensis*.

Gingivita ulcerativă necrozantă

Gingivita poate deveni o infecție necrozantă (gura dureroasă, stomatita Vincent). Debutul afecțiunii este în general brusc și este asociat cu gingii dureroase, sângerânde, respirație fetidă și gust neplăcut. Mucoasa gingivală, în special papilele interdentare, devine ulcerată și poate fi acoperită de un exsudat de culoare gri, care poate fi detașat prin presiune ușoară. Acești pacienți pot dezvolta o boală sistemică, febră, limfadenopatie cervicală și leucocitoză. Ocazional, gingivita ulcerativă se poate extinde la nivelul mucoasei bucale, al dinților, al maxilarului și al mandibulei, conducând la distrugerea largă a oaselor și țesuturilor moi. Această infecție poartă denumirea de *mucozita ulcerativă necrozantă acută* (sancru bucal, noma). Are loc distrugerea rapidă a țesuturilor, producându-se căderea dinților și desprinderea unor zone osoase mari și chiar a întregii mandibule. Deși leziunile sunt nedureroase, sunt însoțite frecvent de un miros fetid puternic. Leziunile cangrenoase se vindecă în cele din urmă lăsând defecte desfigurante importante. Această infecție se întâlnește cel mai frecvent după o boală debilitantă sau la copii cu malnutriție severă. Poate să apară ca o complicație a leucemiei sau la persoanele cu deficit genetic de catalază.

Infecțiile necrozante acute ale faringelui

Aceste infecții sunt de obicei asociate cu gingivita ulcerativă. Printre simptome se numără durerea în gât foarte intensă, respirația cu miros fetid și un gust neplăcut în prezența febrei și a senzației de asfixie. La examinarea faringelui, se observă că pilierii amigdalieni sunt tumefiați, roșii

cu ulcerații, și acoperiți de membrane cenușii, care se decolează ușor. Limfadenopatiile și leucocitoza sunt frecvente. Boala poate dura doar câteva zile sau, în absența tratamentului, poate persista mai multe săptămâni. Leziunile sunt inițial unilaterale, dar se pot extinde de partea cealaltă a faringelui sau la nivelul laringelui. Aspirarea de către pacient a materialului infectat poate conduce la formarea abceselor pulmonare.

Infecțiile spațiului perifaringian

Aceste infecții apar în urma răspândirii microorganismelor de la nivelul căilor respiratorii superioare la potențialele spații formate de planurile fasciale ale capului și gâtului. În mod tipic, etiologia este plurimicrobiană și reprezintă flora normală de pe mucoasele locului de origine.

Abcesul peritonsilar (*periamigdalian*) este o complicație a amigdalitei acute, cauzată în pricipal de o floră mixtă ce conține bacterii anaerobe și streptococi de grup A. În infecțiile spațiului submandibular (*angina Ludwig*), 80% din cazuri sunt determinate de infecția țesuturilor din vecinătatea celui de-al doilea sau celui de-al treilea molar. Această infecție se manifestă prin tumefierea locală a țesuturilor, durere, trismus și proiecția superioară și posterioară a limbii. Tumefierea submandibulară a gâtului poate împiedica deglutiția și produce obstrucție respiratorie. În unele cazuri, traheotomia poate salva viața pacientului. Actinomicoza cervicofacială (cap. 68) este cauzată de un microorganism gram-pozitiv strict/facultativ anaerob, nesporulat, ramificat, care face parte din flora orală normală. Această boală cronică este caracterizată de prezența abceselor, a canalelor sinuoase de drenaj, a fistulelor, a distrucției osoase și a fibrozei. Poate fi confundată cu ușurință cu o boală malignă sau granulomatoasă. Actinomicoza afectează mai rar toracele, abdomenul, pelvisul și SNC.

Sinuzita și otita

Bacteriile anaerobe sunt implicate în sinuzitele cronice, dar joacă un rol minor în sinuzitele acute. În câteva studii referitoare la sinuzitele cronice, bacteriile anaerobe au fost depistate în 12-93% din cazuri, în funcție de metoda folosită pentru recoltarea probelor. Speciile izolate predominant au făcut parte din genurile *Prevotella* (pigmentate), *Fusobacterium* și *Peptostreptococcus*. Bacilii gram-negativi aerobi și *S. aureus* au fost, de asemenea, implicați în apariția sinuzitei cronice. Infecția polimicrobiană este frecventă și poate fi sinergică.

Bacteriile anaerobe sunt mult mai ușor implicate în otita medie supurativă cronică decât în otita medie acută. S-a descoperit că exsudatul purulent, care este drenat cronic la nivel otic, conține anaerobi, mai ales specii *Bacteroides*, în până la 50% din cazuri. *B. fragilis* a fost izolat la până la 28% din pacienții cu otită medie cronică.

Complicațiile infecțiilor cu anaerobi ale capului și gâtului

Extinderea prin contiguitate la nivel cranian a acestor infecții poate conduce la osteomielită a craniului sau a mandibulei, sau la infecții intracraniene, precum abcesul cerebral și empiemul subdural. Extinderea caudală poate produce mediastinită sau infecții pleuropulmonare. Infecțiile cu anaerobi din zona capului sau gâtului pot determina și complicații hematogene. Bacteriemia este ocazional plurimicrobiană și poate conduce la endocardită sau infecții la distanță. Sindromul Lemierre a devenit rar odată cu dezvoltarea antibioticelor și constă într-o infecție orofaringiană cu tromboflebita secundară a venei jugulare interne și cu metastaze septice frecvente, în special la nivelul plămânului. De obicei, cauza este *F. necrophorum*. Tipic, această infecție debutează cu faringită, care este urmată de invazia locală a spațiului faringian lateral cu tromboflebita consecutivă a venei jugulare interne. Triada clinică tipică, observată în seriile recente de cazuri studiate, este formată din faringită, dureri/tumefacție la nivelul gâtului și infiltrate pulmonare care nu formează cavități.

Infecțiile SNC

Infecțiile SNC asociate cu bacterii anaerobe sunt: abcesul cerebral (cap. 31), abcesul epidural și empiemul subdural. Meningita cu anaerobi este rară și, de obicei, se asociază cu o colecție parameningeală sau cu o infecție de șunt. Dacă sunt folosite tehnici bacteriologice optime, în 85% din abcesele cerebrale sunt identificate bacterii anaerobe, a căror origine se află de obicei într-o infecție a zonei otorinolaringiene. Totuși, infecțiile pelviene sau intraabdominale pot determina ocazional bacteriemie cu un microorganism anaerob și însămânțarea la nivelul cortexului. Speciile izolate frecvent fac parte din genurile *Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides, Prevotella, Proprionibacterium, Eubacterium, Veillonella* și *Actinomyces*. În abcesele cerebrale, flora implicată este mixtă, fiind frecvent formată din streptococi microaerofili sau facultativ anaerobi și germeni coliformi.

Infecțiile pleuropulmonare

Infecțiile pleuropulmonare cu germeni anaerobi apar prin aspirarea conținutului orofaringian, deseori în contextul unei stări alterate de conștiență sau a absenței reflexului de deglutiție. În infecția pleuropulmonară cu anaerobi, produsă prin aspirație se asociază patru sindroame clinice: pneumonia de aspirație, simplă, pneumonia necrozantă, abcesul pulmonar și empiemul. Multe dintre aceste infecții au o evoluție indolentă, care poate fi un indiciu clinic pentru diferențierea, de exemplu, de o pneumonie pneumococică, ce prezintă frecvent un debut brusc, frisoane puternice și evoluție rapidă.

Pneumonia de aspirație

Pneumonia bacteriană de aspirație trebuie diferențiată de alte două sindroame clinice asociate cu aspirația, care nu au etiologie bacteriană. Unul dintre acestea rezultă prin aspirarea materiilor solide, de obicei alimente. Obstrucția căilor aeriene principale conduce tipic la atelectazie și inflamație moderată nespecifică. Tratamentul constă în îndepărtarea corpului străin.

Al doilea sindrom de aspirație este confundat mult mai ușor cu aspirația bacteriană. *Sindromul Mendelson*, o pneumonită chimică, provine din regurgitarea conținutului gastric și aspirarea substanțelor chimice, de obicei sucul gastric acid. Inflamația pulmonară – inclusiv distrugerea pereților

alveolari cu transsudarea lichidului în spațiul alveolar – se produce cu o rapiditate ieșită din comun. Tipic, acest sindrom se dezvoltă în câteva ore, de obicei după anestezie, când reflexul de deglutiție este inhibat. Pacientul devine tahipneic, hipoxic și febril. Numărul de leucocite poate crește, iar aspectul radiografiei toracice poate evolua rapid de la unul normal la „albirea" completă bilaterală a plămânilor în 8-24 de ore. Producția de spută este minimă. Semnele și simptomele pulmonare pot dispărea rapid sub terapie simptomatică sau pot culmina cu insuficiență respiratorie, cu apariția consecutivă a suprainfecțiilor bacteriene în câteva zile. Terapia antibiotică nu este indicată, cu excepția cazurilor în care survine o infecție bacteriană.

Spre deosebire de aceste sindroame, pneumonia bacteriană de aspirație se dezvoltă mai lent, în câteva zile. Este întâlnită la pacienții spitalizați care prezintă inhibarea reflexului de deglutiție, deglutiție deficitară sau o sondă trahеală sau nazogastrică, la pacienții vârsnici, la pacienții cu alterarea tranzitorie a stării de conștiență în contextul convulsiilor, al accidentelor vasculare cerebrale sau al consumului excesiv de alcool. Pacienții care se internează cu acest sindrom relatează în general prezența febrei moderate, alterarea stării generale și producția de spută. La unii pacienți, scăderea în greutate și anemia reflectă un proces cronic. De obicei, istoricul relevă factori predispozanți pentru aspirație, precum abuzul de alcool sau rezidența într-un azil. Examenul clinic evidențiază câteodată semne de boală parodontală. În mod caracteristic, sputa nu este urât mirositoare, cu excepția proceselor care evoluează de cel puțin o săptămână. La colorarea Gram a sputei, se evidențiază o floră bacteriană mixtă cu multe PMN. Sputa expectorată nu este potrivită pentru realizarea culturilor anaerobe, din cauza contaminării inevitabile cu flora orală normală. Probele potrivite pentru cultură pot fi obținute prin aspirația transtraheală sau transtoracică, proceduri care sunt rar utilizate în prezent. Culturile obținute din probele recoltate protejat sau lichidul de lavaj bronhoalveolar obținut prin bronhoscopie sunt controversate.

Radiografiile pulmonare arată procese de consolidare în segmente pulmonare corespunzătoare: în segmentele bazilare ale lobilor inferiori, dacă pacientul a aspirat când se afla în poziție verticală, și în segmentul posterior al lobului superior (de obicei, pe partea dreaptă) sau în segmentul superior al lobului inferior, dacă pacientul a aspirat când se afla în poziție supină. Microorganismele izolate cel mai frecvent de la nivelul plămânului le reflectă pe cele din flora faringiană: specii *Prevotella* pigmentate și nepigmentate, specii *Peptostreptococcus*, specii *Fusobacterium* și coci anaerobi. În timp ce majoritatea pacienților cu pneumonie comunitară prezintă infecții mixte cu anaerobi și streptococi aerobi sau microaerofili, pacienții care aspiră în spital pot avea, de asemenea, infecții mixte în care sunt implicați bacili gram-negativi enterici. Într-un studiu despre microbiologia pneumoniei de aspirație severe la pacienții vârstnici instituționalizați, în culturi au fost identificați bacili gram-negativi în 49% din cazuri (cu un anaerob, de asemenea, identificat în 14% din cazurile în cadrul acestui grup), anaerobi în 16% din cazuri și *S. aureus* în 12% din cazuri.

Pneumonita necrozantă

Această formă de pneumonită cu anaerobi este caracterizată de numeroase abcese de dimensiuni mici, diseminate în câteva segmente pulmonare. Acest proces poate fi indolent sau cu evoluție fulminantă. Acest sindrom este mai rar decât pneumonia de aspirație sau abcesul pulmonar și prezintă caracteristici ale ambelor tipuri de infecție.

Abcesele pulmonare cu anaerobi

Aceste abcese rezultă din infecții pulmonare subacute cu anaerobi. Tipic, acest sindrom clinic presupune un istoric de semne și simptome constituționale (inclusiv alterarea stării generale, scăderea în greutate, febră, transpirații nocturne și spută cu miros fetid), probabil cu evoluție de câteva săptămâni (cap. 18). Pacienții care dezvoltă abcese pulmonare au în mod caracteristic infecții dentare și periodontită, dar au fost raportate abcese pulmonare la pacienți edentați. Cavitățile abceselor pot fi unice sau multiple și apar în general în segmente pulmonare adiacente (fig. 69-1). Abcesele cu anaerobi trebuie diferențiate de leziunile din tuberculoză, neoplazii sau alte afecțiuni. Anaerobii orali predomină și sunt identificați în 60-80% din cazuri. Streptococii microaerofili, precum *S. milleri*, joacă, de asemenea, un rol important. Pot fi identificați, de asemenea, *S. aureus* și bacili gram-negativi enterici. Embolii pulmonari septici pot proveni de la infecțiile intraabdominale sau de tract genital feminin și pot produce pneumonie cu anaerobi și abcese.

Empiemul

Empiemul este manifestarea unei infecții pulmonare cu germeni anaerobi, cu evoluție îndelungată. Prezentarea clinică evidențiază sputa cu miros fetid și seamănă cu cea din alte infecții pulmonare cu anaerobi. Pacienții pot acuza dureri toracice de tip pleuritic și o sensibilitate marcată a peretelui toracic. Empiemul poate fi mascat de o pneumonită supraadăugată și trebuie luat în considerare în special în cazul persistenței febrei la pacientul care primește



FIGURA 69-1
Radiografie toracică care evidențiază un abces pulmonar în lobul inferior drept la un pacient alcoolic în vârstă de 60 de ani. [Din GL Mandell (ed): *Atlas of Infectious Diseases, Vol. VI*, Philadelphia, Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; cu permisiune.]

tratament antibiotic. Examenul clinic riguros și utilizarea ecografiei pentru a localiza un empiem loculat sunt metode diagnostice importante. Extragerea unui exsudat cu miros fetid prin paracenteză este tipică. Culturile din lichidul pleural infectat decelează în medie 3,5 specii anaerobe și 0,6 specii aerobe sau facultative. Drenajul este necesar. Scăderea febrei, reinstituirea unei stări generale bune și rezoluția procesului pot necesita câteva luni.

Extinderea infecției de la un focar subdiafragmatic poate conduce, de asemenea, la formarea unui empiem cu germeni anaerobi.

Infecții intraabdominale

Infecțiile intraabdominale – în principal, peritonita și abcesele – sunt de obicei polimicrobiene și cauzate de flora intestinala normală (în special colonică). Aceste infecții apar consecutiv unei breșe în bariera mucoasă cauzată de apendicită, diverticulită, neoplasm, boală inflamatoare intestinală, intervenții chirurgicale sau traumatisme. În medie, patru până la șase specii bacteriene sunt izolate dintr-o probă trimisă la laboratorul de microbiologie, cu predominanța bacililor gram-negativi aerobi/facultativi, anaerobilor și streptococilor/enterococilor. Cel mai frecvent, sunt izolate *Escherichia coli* (întâlnită la ≤ 50% din pacienți) și *B. fragilis* (30-50%). Infecțiile apărute prin perforarea intestinului proximal reflectă flora acestui loc, cu o predominanță a bacteriilor gram-pozitive aerobe și anaerobe și a *Candidei*.

B. fragilis enterotoxigen a fost asociat cu diaree apoasă la câțiva copii mici și adulți. În studiile caz-control la copiii cu boală diareică nediagnosticată, *B. fragilis* enterotoxigen a fost izolat semnificativ mai frecvent la copiii cu diaree decât la copiii din grupul de referință. Enterocolita neutropenică (tiflita) a fost asociată cu infecția cu anaerobi a cecului, dar, în prezența neutropeniei (cap. 12), poate afecta întregul intestin. Pacienții prezintă de obicei febră, dureri și distensie la nivel abdominal, sensibilitate la palpare și diaree apoasă. Peretele intestinului este edemațiat și prezintă hemoragii și necroză. Unele autorități consideră că agentul patogen principal este *Clostridium septicum*, dar alte clostridii și anaerobi micști au fost, de asemenea, implicați. Mai mult de 50% din pacienții care dezvoltă precoce semne clinice pot avea un beneficiu în urma tratamentului antibiotic și repausului intestinal. Intervenția chirurgicală este câteodată necesară pentru rezecția cangrenei intestinale. Vezi cap. 25 pentru o discuție completă cu privire la infecțiile intraabdominale.

Infecțiile pelviene

Vaginul unei femei sănătoase este un rezervor important de bacterii aerobe și anaerobe. În cadrul florei normale a tractului genital feminin, raportul dintre anaerobi și aerobi este de aproximativ10:1, germenii anaerobi incluzând coci gram-pozitivi și specii din genul *Bacteroides* (tabelul 69-1). Bacteriile anaerobe sunt izolate la majoritatea femeilor cu infecții ale tractului genital care nu sunt cauzate de un agent cu transmitere sexuală. Principalii agenți patogeni anaerobi sunt *B. fragilis, P. bivia, P. disiens, P. melaninogenica*, coci anaerobi și specii de *Clostridium*. Anaerobii sunt frecvenți în caz de abces al glandelor Bartholin, salpingită, abces tuboovarian, avort septic, piometrită, endometrită și infecția plăgilor postoperatorii, în special ulterior unei histerectomii. Aceste infecții au frecvent o etiologie mixtă, fiind implicați anaerobii și germenii coliformi. Infecțiile anaerobe pure, fără bacterii coliforme sau alte specii bacteriene facultative, apar mai frecvent în pelvis decât intraabdominal. Tromboflebita supurativă a venelor pelviene poate complica aceste infecții și poate conduce la episoade repetate de embolii pulmonare cu emboli septici. Vezi cap. 30 pentru o discuție completă cu privire la boala inflamatoare pelviană.

Se crede că bacteriile anaerobe contribuie la apariția vaginozei bacteriene. Acest sindrom idiopatic este caracterizat de o secreție profuză, urât mirositare, și o modificare a ecologiei bacteriene, care conduce la înlocuirea florei normale dominate de *Lactobacillus* cu o floră dominată de înmulțirea excesivă a altor specii bacteriene, printre care *Gardnerella vaginalis*, specii de *Prevotella*, specii de *Mobiluncus*, peptostreptococi și micoplasme genitale. Un studiu bazat pe identificarea ARNr 16S a evidențiat alți anaerobi care predominau la pacienții din lotul studiat, dar nu și în loturile de referință: *Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera* și *Eggerthella*. Infecțiile pelviene cauzate de specii din genul *Actinomyces* au fost asociate cu folosirea dispozitivelor intrauterine (cap. 68).

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi

Leziunile la nivelul pielii, al osului sau al țesuturilor moi prin traumatisme, ischemie sau intervenții chirurgicale creează un mediu potrivit apariției infecțiilor cu anaerobi. Aceste infecții se întâlnesc cel mai frecvent în zone predispuse contaminării cu fecale sau cu secreții din căile respiratorii superioare – de exemplu, plăgi asociate intervențiilor chirurgicale abdominale, ulcere de decubit sau mușcături umane. Mai mult decât atât, germenii anaerobi au fost izolați din abcese cutanate, abcese rectale și infecții ale glandelor sudoripare axilare (hidradenită supurativă). De asemenea, anaerobii se identifică frecvent în culturile din leziunile ulceroase ale pacientului diabetic. Infecțiile profunde ale țesuturilor moi asociate cu bacterii anaerobe sunt: celulita crepitantă, celulita sinergică, cangrena și fasceita necrozantă (cap. 22 și 46).

Aceste infecții ale pielii și ale țesuturilor moi sunt de obicei polimicrobiene. O medie de 4,8 specii bacteriene sunt izolate, cu un raport anaerobi-aerobi de aproximativ 3:2. Microorganismele izolate cel mai frecvent includ specii din genurile *Bacteroides, Peptostreptococcus, Clostridium, Enterococcus* și *Proteus*. Implicarea germenilor anaerobi în acest tip de infecție este asociată cu o frecvență mai mare a febrei, a leziunilor cu miros putrid, a prezenței gazului în țesuturi și a ulcerului vizibil la nivelul piciorului.

Cangrena bacteriană anaerobă sinergică (*cangrena lui Meleney*) este o infecție rară a fasciilor superficiale și este caracterizată prin durere acută, eritem și tumefacție urmată de indurație. Eritemul înconjoară o zonă de necroză centrală. Un ulcer granular se formează în centru, pe măsură ce necroza și eritemul se extind centrifug. Simptomatologia se limitează la durere, febra nefiind tipică. Frecvent, în aceste infecții sunt implicate specii de *Peptostreptococcus* în combinație cu *S. aureus*. Localizarea inițială a procesului infecțios este de obicei o plagă chirurgicală abdominală sau zona care înconjoară un ulcer la nivelul extremităților.

Tratamentul include îndepărtarea chirurgicală a țesutului necrozat și administrarea de antibiotice.

Fasceita necrozantă este o infecție distructivă, rapid progresivă a fasciilor și cauzată de obicei de streptococi de grup A (cap. 39), dar poate fi și o infecție mixtă cu anaerobi și aerobi, care apare de obicei după intervenții chirurgicale și la pacienții diabetici sau cu boală vasculară periferică. Germenii anaerobi cel mai frecvent izolați aparțin speciilor din genurile *Peptostreptococcus* și *Bacteroides*. În țesuturi poate apărea gaz. Similar, mionecroza poate fi asociată cu infecții anaerobe mixte. *Cangrena Fournier* este o celulită care afectează scrotul, perineul și peretele abdominal anterior, în care microorganismele anaerobe mixte diseminează de-a lungul planurilor fasciale externe, cauzând pierderi tegumentare extensive.

Infecții osoase și articulare

Cu toate că actinomicoza (cap. 68) este responsabilă la nivel mondial de majoritatea infecțiilor osoase anaerobe, pot fi implicate și microorganisme precum peptostreptococii sau cocii microaerofili, speciile *Bacteroides*, speciile *Fusobacterium* și speciile *Clostridium*. Aceste infecții sunt frecvent adiacente infecțiilor de țesuturi moi. Însămânțarea hematogenă a osului este rară. Speciile *Prevotella* și *Porphyromonas* se întâlnesc în infecțiile maxilarului și ale mandibulei, în timp ce speciile *Clostridium* au fost descrise ca patogeni anaerobi în cazurile de osteomielită a oaselor lungi, consecutivă unei fracturi sau traumatism. Fusobacteriile au fost izolate în cultură pură în osteomielita adiacentă sinusurilor perinazale. Peptostreptococii și cocii microaerofili au fost descriși ca agenți patogeni semnificativi în infecțiile craniului, ale mastoidei sau cele asociate implanturilor protetice intraosoase. La pacienții cu osteomielită (cap. 23), cea mai sigură probă pentru cultură este biopsia osoasă, obținută astfel încât să nu conțină țesut cutanat sau subcutanat normal neinfectat. La pacienții cu osteomielită cu anaerobi, este frecvent izolată o floră mixtă din proba de biopsie osoasă.

În cazul artritei septice cu anaerobi, cel mai frecvent sunt izolate specii din genul *Fusobacterium*. Majoritatea pacienților afectați prezintă infecții periamigdaliene necontrolate care evoluează cu tromboflebită venoasă cervicală (sindromul Lemierre) și conduc la diseminarea hematogenă, cu predilecție la nivelul articulațiilor. Spre deosebire de osteomielita cu anaerobi, pioartrita cu anaerobi, în majoritatea cazurilor, nu este polimicrobiană și poate fi dobândită hematogen. Germenii anaerobi sunt agenți patogeni importanți în cazul infecțiilor asociate protezelor articulare. În aceste infecții, agenții etiologici, precum speciile din genul *Peptostreptococcus* și *P. acnes*, fac parte din flora tegumentară normală.

Bacteriemia

Bacteriemia tranzitorie este un fenomen întâlnit adesea la persoane sănătoase atunci când sunt lezate barierele anatomice mucoase (de exemplu, extracții dentare sau decorticare dentară). Aceste episoade de bacteriemie, care sunt deseori cauzate de anaerobi, nu au consecințe patologice. Totuși, bacteriile anaerobe sunt identificate în hemoculturile pacienților cu boală clinică atunci când sunt utilizate tehnici adecvate de cultivare. Anaerobii sunt responsabili pentru 2-5% din toate cazurile de bacteriemie, în funcție de instituție. *B. fragilis* este germenul anaerob cel mai frecvent izolat din sânge, fiind răspunzător pentru 35-80% din bacteriemiile cu anaerobi. Frecvența acestor infecții a scăzut din anii 1970 până la începutul anilor 1990. Această descreștere poate fi datorată administrării profilaxiei antibiotice înainte de chirurgia intestinală, recunoașterii precoce a infecțiilor localizate și terapiei empirice cu antibiotice cu spectru larg pentru presupuse infecții. Totuși, bacteriemia cu anaerobi poate fi reemergentă. Comparând două perioade (1993-1996 și 2001-2004), cercetătorii de la Mayo Clinic au descoperit o creștere de 74% a incidenței bacteriemiilor anaerobe pe 100.000 pacienți-zile. Aceste date contrastează cu scăderea de 45% a incidenței din 1977 până în 1988 în aceeași instituție.

Odată ce microorganismul prezent în sânge a fost identificat, poarta de intrare în fluxul sanguin și afecțiunea preexistentă, care probabil a dus la diseminarea în torentul circulator, pot fi deduse frecvent prin identificarea microorganismului și înțelegerea localizării sale normale. De exemplu, bacteriemia anaerobă mixtă cu *B. fragilis* implică, de obicei, existența unei patologii colonice cu întreruperea continuității mucoaselor, din cauza neoplaziei, a diverticulitei sau a altor leziuni inflamatoare. Manifestările inițiale sunt determinate de poarta de intrare și reflectă afecțiunea localizată. Când se produce invazia în torentul sanguin, pacienții se simt extrem de rău, cu spasticitate și febră hectică. Tabloul clinic poate fi asemănător celui din sepsisul cu bacili gram-negativi aerobi. Cu toate că au fost raportate complicații ale bacteriemiei cu anaerobi, precum tromboflebita septică și șocul septic, incidența acestora este scăzută. Bacteriemia cu anaerobi este o afecțiune potențial fatală și necesită diagnostic rapid și terapie adecvată. Rata de mortalitate pare să crească odată cu vârsta pacientului (cu rate raportate > 66% la pacienții cu vârstă > 60 de ani), cu izolarea din sânge a speciilor bacteriene multiple și cu eșecul de îndepărtare chirurgicală a focarului de infecție. Rata de mortalitate atribuită bacteriemiei asociată grupului *B. fragilis* a fost investigată într-un studiu caz-control. Pacienții cu bacteriemie cu germeni din grupul *B. fragilis* au avut o rată de mortalitate semnificativ mai ridicată (28% vs. 8%), cu o rată de mortalitate atribuită de 19,3% și un raport de risc de mortalitate de 3.2.

Endocardita și pericardita

Endocardita cauzată de bacterii anaerobe este rară (vezi și cap. 20). Totuși, streptococii anaerobi, care sunt frecvent incorect clasificați, sunt responsabili pentru această afecțiune mai frecvent decât se apreciază în general. Anaerobii gram-negativi sunt cauze rare de endocardită. Semnele și simptomele endocarditei cu anaerobi sunt similare celor din endocardita cauzată de microorganisme facultative, iar ratele de mortalitate raportate sunt 21-43%.

Microorganismele anaerobe, în special *B. fragilis* și *Peptostreptococcus* spp., sunt identificate rar în lichidul pericardic infectat. Pericardita cu anaerobi este asociată cu o rată de mortalitate > 15%. Anaerobii pot ajunge în spațiul pericardic prin diseminare hematogenă, prin extinderea prin contiguitate de la un focar de infecție (de exemplu, inima sau

esofagul) sau prin inocularea directă printr-un traumatism sau o intervenţie chirurgicală.

DIAGNOSTIC

În diagnosticul infecţiilor cu anaerobi sunt trei paşi importanţi: (1) recoltarea probei adecvate, (2) transportul rapid al probelor la laboratorul de microbiologie, de preferinţă în medii de transport anaerobe, şi (3) manevrarea adecvată a probelor în laborator. Probele trebuie colectate prin recoltare meticuloasă de la nivelul zonelor infectate, cu evitarea contaminării cu floră normală. Atunci când această contaminare este probabilă, proba nu este adecvată. Exemple de probe neadecvate pentru culturi anaerobe sunt: sputa recoltată prin expectoraţie sau aspirat nazo-traheal, probele obţinute prin bronhoscopie, probele recoltate direct prin canalul vaginal, colectarea de probe din urina eliminată prin micţiune sau proba din fecale. Probe adecvate pentru realizarea culturilor anaerobe includ lichidele corporale sterile, precum sângele, lichidul pleural, lichidul peritoneal, lichidul cefalorahidian şi aspiratele şi biopsiile din zone în mod normal sterile. Ca regulă generală, se preferă probe sub formă de lichid sau ţesut; probele recoltate cu ajutorul tampoanelor trebuie evitate.

Deoarece chiar şi expunerea de scurtă durată la oxigen poate distruge unele microorganisme anaerobe, conducând la imposibilitatea de a fi izolate în laborator, aerul trebuie eliminat din seringa utilizată pentru aspirarea abcesului, iar acul trebuie acoperit cu un dop steril de cauciuc. Este important de reţinut că tratamentul antibiotic prealabil reduce posibilitatea de cultivare a acestor bacterii. Probele pot fi injectate în tuburi cu mediu redus de transport sau transportate imediat în seringă la laborator, pentru cultivarea directă pe medii anaerobe. Întârzierile în transportul produsului pot duce la imposibilitatea izolării anaerobilor, din cauza expunerii la oxigen sau a creşterii exagerate a microorganismelor facultativ anaerobe, care pot elimina sau camufla anaerobii prezenţi. Toate probele clinice din infecţiile anaerobe suspectate trebuie colorate Gram şi examinate pentru decelarea microorganismelor cu morfologie caracteristică. Nu de puţine ori, microorganismele se pot observa pe frotiul colorat Gram, dar nu sunt izolate în cultură.

Din cauza timpului şi a izolării dificile a bacteriilor anaerobe, diagnosticul infecţiilor cu aceşti germeni trebuie să se bazeze frecvent pe dovezi prezumtive. Există puţine indicii clinice ale prezenţei bacteriilor anaerobe la locul infecţiei. Afectarea anumitor zone cu potenţial oxido-reducător scăzut (de exemplu, ţesuturile necrotice avasculare) şi prezenţa unui abces susţin diagnosticul de infecţie cu anaerobi. Atunci când infecţiile se produc în proximitatea suprafeţelor mucoase care adăpostesc floră anaerobă, precum tractul gastrointestinal, tractul genital feminin sau orofaringele, germenii anaerobi trebuie luaţi în considerare ca posibili agenţi etiologici. Mirosul fetid indică frecvent o infecţie cu anaerobi, aceştia producând anumiţi acizi organici pe măsură ce proliferează în ţesutul necrotic. Cu toate că acest miros este patognomonic pentru infecţia cu anaerobi, absenţa acestuia nu exclude această etiologie. Datorită faptului că germenii anaerobi coexistă adesea cu alte bacterii şi cauzează infecţii mixte sau sinergice, colorarea Gram a exsudatului evidenţiază frecvent morfologii multiple sugestive. Câteodată, aceste microorganisme au caracteristici morfologice asociate unei anumite specii.

Prezenţa gazului în ţesuturi este înalt sugestivă, dar nu are valoare diagnostică pentru infecţiile cu anaerobi. Trebuie suspectată implicarea acestor germeni atunci când culturile din zone cu infecţie evidentă sau material purulent nu evidenţiază o creştere bacteriană, relevă doar streptococi sau o singură specie aerobă (precum *E. coli*), iar coloraţia Gram evidenţiază o floră mixtă. Se deduce faptul că microorganismele anaerobe nu au crescut din cauza transportului inadecvat şi/sau tehnicii de realizare a culturilor. Etiologia anaerobă este sugerată de eşecul tratamentului antibiotic inactiv împotriva acestor germeni (de exemplu, aminoglicozide şi, în unele situaţii, penicilina, cefalosporinele sau tetraciclinele).

TRATAMENT **Infecţiile cu anaerobi**

Tratamentul de succes al infecţiilor cu germeni anaerobi presupune administrarea unei combinaţii adecvate de antibiotice, rezecţia chirurgicală, debridarea ţesuturilor devitalizate şi drenajul pe cale chirurgicală sau transcutanată (ghidat imagistic prin ecografie, CT sau RMN). Orice breşă anatomică trebuie închisă cu promptitudine, spaţiile închise drenate, compartimentele tisulare decomprimate şi asigurat un aport sanguin adecvat. Cavităţile abceselor trebuie drenate din momentul localizării şi apariţiei fluctuenţei.

TERAPIA ANTIBIOTICĂ ŞI REZISTENŢA

Deciziile cu privire la tratamentul antibiotic al infecţiilor anaerobe sunt de obicei bazate pe tiparele de rezistenţă cunoscute ale anumitor specii, pe probabilitatea prezenţei unei anumite specii în cazul dat şi pe datele obţinute în urma examinării frotiurilor colorate Gram. Antibioticele active împotriva anaerobilor cu relevanţă clinică pot fi grupate în patru categorii, în funcţie de activitatea anticipată (**tabelul 69-2**). (Aproape toate medicamentele listate au efecte adverse toxice, descrise în detaliu în cap. 36.) În cazul multor infecţii, anaerobii sunt amestecaţi cu germenii coliformi şi alte micoorganisme facultative. În consecinţă, schemele de terapie cele mai eficiente sunt cele active împotriva ambelor tipuri de bacterii. Pentru anaerobii din infecţiile mixte, alegerea antibioticelor empirice este aproape întotdeauna uşor de făcut, deoarece aspectele sensibilităţii la antibiotice sunt de obicei predictibile (cap. 36 şi tabelul 69-2).

Testarea sensibilităţii la antibiotice a bacteriilor anaerobe este dificilă şi controversată. Din cauza ratei lente de creştere a multor anaerobi, a lipsei testelor standardizate şi a unor standarde de rezistenţă cu relevanţă clinică şi a rezultatelor bune obţinute în general cu terapie empirică, există puţin interes pentru testarea sensibilităţii la antibiotice a acestor microorganisme. Totuşi, un studiu pe pacienţi trataţi cu antibiotic, având hemoculturi pozitive pentru *Bacteroides*, a evidenţiat o rată de mortalitate de 45% în rândul celor la care microorganismul izolat a fost considerat rezistent la agentul antimicrobian folosit şi o rată de mortalitate de 16% în cazul

TABEL 69-2

TRATAMENTUL ANTIMICROBIAN AL INFECȚIILOR CE IMPLICĂ BACILI GRAM-NEGATIVI ANAEROBI FRECVENȚI

CATEGORIA 1 (< 2% REZISTENȚĂ)	CATEGORIA A 2-A (< 15% REZISTENȚĂ)	CATEGORIA A 3-A (REZISTENȚĂ VARIABILĂ)	CATEGORIA A 4-A (REZISTENTE)
Carbapeneme (imipenem, meropenem, doripenem) Metronidazol[a] Combinații β-lactamine/inhibitor de β-lactamază (ampicilină/sulbactam, ticarcilină/acid clavulanic, piperacilină/tazobactam Cloramfenicol[b]	Tigeciclină Peniciline antipseudomonas în doze mari	Cefamicine Clindamicină Penicilină Cefalosporine Tetraciclină Vancomicină Eritromicină Moxifloxacină	Aminoglicozide Monobactami Trimetoprim-sulfametoxazol

[a]De obicei, trebuie administrat în combinație cu un medicament care acoperă bacteriile aerobe. Pentru infecțiile cu origine subdiafragmatică, acoperirea germenilor gram-negativi aerobi este esențială. Pentru infecțiile cu sursă orală, se adaugă acoperire pentru germenii gram-pozitivi aerobi. Metronidazolul nu este activ împotriva *Actinomyces*, *Proprionibacterium* sau a altor bacili gram-pozitivi sporulați (de exemplu, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*) și nu este sigur împotriva peptostreptococilor.
[b]Cloramfenicolul nu este, probabil, la fel de eficient ca alte medicamente din categoria 1 în tratamentul infecțiilor cu anaerobi.

în care a fost considerat sensibil. Aceste cifre sugerează că testarea sensibilității *in vitro* trebuie realizată pentru germenii *Bacteroides* izolați de la pacienții spitalizați, având bacteriemie, și că rezultatele trebuie să ghideze terapia. În general, rate de vindecare > 80% pot fi obținute la pacienții infectați cu *Bacteroides* cu terapie antibiotică adecvată și drenaj. Dintre medicamentele active împotriva majorității anaerobilor cu relevanță clinică, se preferă metronidazolul, asocierile de betalactamine cu inhibitori de betalactamază și carbapenemele.

Rezistența la antibiotice a bacteriilor anaerobe este o problemă din ce în ce mai mare. Ratele de rezistență variază în funcție de instituție și de regiunea geografică. În ultimii ani, a scăzut activitatea clindamicinei, a cefoxitinului, a cefotetanului și a moxifloxacinei împotriva *B. fragilis* și a tulpinilor înrudite (*B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. vulgatus*). Aproape toate microorganismele din grupul *B. fragilis* (> 97%) sunt rezistente la penicilina G. Ratele de rezistență la betalactamine printre anaerobi, cu excepția *Bacteroides*, sunt mai mici, dar cu variabilitatea crescută. Combinațiile de betalactamine cu inhibitori de betalactamază, precum ampicilină/sulbactam, ticarciclină/acid clavulanic și piperacilină/tazobactam, sunt de obicei o opțiune terapeutică bună, dar sensibilitatea scăzută la până la 10% din germenii izolați din grupul *B. fragilis* a fost observată într-un studiu din Belgia. Ratele de rezistență la cefamicine (cefoxitin și cefotetan) au variat între 8% și 33% în diferite studii. Metronidazolul este activ împotriva anaerobilor gram-negativi, inclusiv a celor din grupul *B. fragilis*. Rezistența este rară, dar a fost descrisă. Rezistența la metronidazol este mai frecventă la germenii anaerobi gram-pozitivi, inclusiv *P. acnes*, speciile *Actinomyces*, lactobacili și streptococi anaerobi. În SUA, ratele de rezistență la clindamicină a germenilor izolați din grupul *B. fragilis* au crescut de la 3% în 1982, la 16% în 1996 și la 26% în 2000, chiar până la 44% în unele cazuri. Ratele de rezistență la clindamicină printre anaerobi, cu excepția *Bacteroides*, sunt mult mai mici (< 10%). Carbapenemii (ertapenem, doripenem, meropenem și imipenem) sunt la fel de activi împotriva anaerobilor, fiind rezistenți < 1% din tulpinile de *B. fragilis*. Tigeciclina este activă împotriva unor bacterii anaerobe, printre care *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Fusobacterium* și majoritatea speciilor din genul *Bacteroides*. Eficacitatea acesteia în tratamentul infecțiilor intraabdominale a fost comparabilă cu a imipenemului în două studii clinice de fază 2. Au fost observate rate mici de rezistență (aproximativ 4). Au fost raportate rate crescute de rezistență la moxifloxacină la speciile din genurile *Bacteroides* și *Prevotella*, ajungând până la 32% într-un studiu recent din Grecia.

Dacă pacientul nu răspunde la un medicament din categoria 1 sau categoria 2 (tabelul 69-2), trebuie să se ia în considerare o terapie alternativă și determinarea profilurilor de rezistență ale microorganismelor *Bacteroides* izolate. Cu toate că nu a fost descrisă rezistența *in vitro* față de cloramfenicol a speciilor *Bacteroides*, acest antibiotic poate să nu fie la fel de eficient ca alte medicamente din categoria 1.

INFECȚIILE CU LOCALIZARE SPECIFICĂ În situațiile clinice, schemele specifice trebuie adaptate în funcție de localizarea inițială a infecției. Durata terapiei depinde și de zona afectată; pentru recomandări, cititorul primește referințe către capitolele adresate unei anumite localizări a infecției.

Infecțiile cu localizare supradiafragmatică implică, de obicei, flora orodentară, care nu cuprinde grupul *B. fragilis*. Producția de betalactamază a fost descrisă la tulpinile anaerobe izolate în infecțiile cu origine supradiaframatică. A fost descrisă producția de betalactamază la până la 60% dintre microorganismele izolate încadrate în specii de *Prevotella* sau *Porphyromonas*, speciile non-*B. fragilis* dintre *Bacteroides* sau specii de *Fusobacterium*. Astfel, toate betalactaminele (penicilinele și cefalospo-

rinele) sunt opţiuni nerecomandate. Deoarece multe dintre aceste infecţii au etiologie mixtă, care cuprinde streptococi aerobi şi microaerofili, sunt recomandate antibiotice care acoperă atât bacterii aerobe, cât şi anaerobe. Schemele recomandate cuprind clindamicină, combinaţiile betalactamină/inhibitor de betalactamază sau metronidazol în combinaţie cu un antibiotic activ împotriva streptococilor aerobi şi microaerofili.

Cu toate că multe infecţii anaerobe orale şi majoritatea cazurilor de pneumonie cu anaerobi răspund în continuare la terapia cu penicilină, unele infecţii produse de germeni din flora orală nu răspund la acest medicament şi, în aceste cazuri, se recomandă un antibiotic activ împotriva anaerobilor rezistenţi la penicilină (tabelul 69-2). Infecţiile ameninţătoare de viaţă cu germeni din flora cavităţii bucale, precum infecţiile spaţiilor de la nivelul capului şi al gâtului, trebuie tratate empiric, ca şi cum ar fi implicaţi anaerobi rezistenţi la penicilină. Infecţiile mai puţin severe cu bacterii din microflora orală pot fi tratate doar cu penicilină. Dacă pacientul răspunde nesatisfăcător la terapia cu penicilină, poate fi adăugat metronidazol (sau poate fi substituită cu clindamicină). Bronhoscopia în cazul abcesului pulmonar este indicată doar pentru excluderea obstrucţiei de căi respiratorii şi nu îmbunătăţeşte drenajul. În orice caz, trebuie amânată până când terapia antibiotică începe să intervină în procesul infecţios, astfel încât procedura să nu răspândească infecţia. Intervenţia chirurgicală este aproape întotdeauna contraindicată din cauza riscului de împrăştiere a conţinutului abcesului în plămâni.

Cloramfenicolul a fost folosit cu succes în tratamentul infecţiilor cu anaerobi ale SNC, la doze de 30-60 mg/kg/zi, doza exactă fiind aleasă în funcţie de gravitatea bolii. Totuşi, penicilina G şi metronidazolul trec, de asemenea, bariera hemato-encefalică şi sunt bactericide pentru multe microorganisme anaerobe (cap. 31).

Infecţiile anaerobe subdiafragmatice (de exemplu, infecţiile colonice şi intraabdominale) trebuie tratate specific cu antibiotice împotriva speciilor din genul *Bacteroides* (tabelul 69-2). În sepsisul cu punct de plecare intraabdominal (cap. 25), folosirea antibioticelor împotriva anaerobilor rezistenţi la penicilină a scăzut incidenţa infecţiilor postoperatorii şi a complicaţiilor infecţioase severe. Mai precis, un medicament din categoria 1 (tabelul 69-2) trebuie inclus pentru acoperirea de spectru larg. Dozele recomandate pentru medicamentele frecvent utilizate din categoria 1 sunt listate în **tabelul 69-3**. Tratamentul sepsisului cu punct de plecare intraabdominal trebuie să includă şi antibiotice active împotriva florei intestinale aerobe gram-negative. Dacă se suspectează implicarea bacteriilor gram-pozitive, precum enterococii, trebuie adăugată ampicilină sau vancomicină. O meta-analiză a 40 de studii controlate, randomizate sau cvasi-randomizate, referitoare la 16 scheme de antibioterapie pentru peritonita secundară, a evidenţiat acelaşi succes terapeutic pentru toate schemele.

Cazurile de osteomielită cu germeni anaerobi, în care din proba de biopsie osoasă este izolată o floră mixtă

TABELUL 69-3

DOZELE ŞI ORARUL DE ADMINISTRARE AL TRATAMENTULUI INDICAT ÎN INFECŢIILE SEVERE CU BACILI GRAM-NEGATIVI ANAEROBI FRECVENŢI

TERAPIE DE PRIMĂ LINIE	DOZĂ	ORAR[a]
Metronidazol[b]	500 mg	q6h
Ticarcilină/acid clavulanic	3,1 g	q4h
Piperacilină/tazobactam	3,375 g	q6h
Imipenem	0,5 g	q6h
Meropenem	1 g	q8h

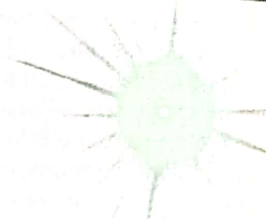
[a]Vezi capitolele dedicate fiecărei afecţiuni în parte pentru recomandări cu privire la durata tratamentului.
[b] În general, trebuie utilizat în combinaţie cu antibiotice active împotriva microorganismelor aerobe sau facultativ anaerobe. Notă: toate medicamentele se administrează pe cale IV.

trebuie tratate cu o schemă de antibiotice care acoperă toţi germenii izolaţi. Când un microorganism anaerob este recunoscut ca agent patogen principal sau unic implicat într-o infecţie articulară, durata tratamentului trebuie să fie similară cu cea din artrita cauzată de bacterii aerobe (cap. 24). Terapia cuprinde managementul bolilor de fond, administrarea antibioticelor adecvate, imobilizarea temporară a articulaţiei, drenajul transcutanat al revărsatelor şi, de obicei, îndepărtarea protezelor infectate sau a dispozitivelor de fixare internă. Drenajul chirurgical şi procedurile de debridare, precum sechestrectomia, sunt esenţiale pentru îndepărtarea ţesutului necrotic care susţine infecţiile anaerobe.

Prognosticul în cazul bacteriemiei cu germeni anaerobi este semnificativ mai bun la pacienţii la care s-a administrat, iniţial sau ulterior, terapie adecvată, bazată pe sensibilitatea cunoscută a anumitor germeni la antibiotice.

EŞECUL TERAPEUTIC Infecţiile anaerobe care nu răspund la tratament sau recidivează trebuie reevaluate. Trebuie luat în considerare drenajul chirurgical sau debridarea suplimentară. Suprainfecţiile cu bacterii gram-negative aerobe sau facultativ anaerobe rezistente trebuie excluse. Posibilitatea rezistenţei la antibiotice trebuie avută în vedere, iar dacă aceasta este implicată, culturile repetate pot decela microorganismul patogen.

TRATAMENTUL SUPORTIV Alte măsuri suportive în managementul infecţiilor anaerobe cuprind reechilibrarea hidroelectrolitică (deoarece edemul local extins poate conduce la hipoalbuminemie), suportul hemodinamic în şocul septic, imobilizarea extremităţilor infectate, menţinerea nutriţiei adecvate pe durata infecţiilor cronice prin alimentare parenterală, tratamentul analgezic şi anticoagularea cu heparină în tromboflebită. În cazul pacienţilor cu infecţii anaerobe severe ale ţesuturilor moi, unii experţi recomandă oxigenoterapia hiperbară, dar eficienţa acesteia nu a fost dovedită în studiile clinice.



CAPITOLUL 70
TUBERCULOZA

Mario C. Raviglione ■ Richard J. O'Brien

Tuberculoza (TB) este una dintre cele mai vechi patologii umane cunoscute, fiind posibil să fi afectat și hominizii, și este o cauză majoră de deces în întreaga lume. Boala este cauzată de bacteriile din complexul *Mycobacterium tuberculosis* și afectează de obicei plămânii, cu toate că și alte organe sunt implicate în până la o treime dintre cazuri. Dacă este tratată corespunzător, TB cauzată de tulpini sensibile la medicamente este vindecabilă, în principiu, în toate cazurile. Dacă nu este tratată, afecțiunea poate fi fatală în 50-65% din cazuri în decurs de cinci ani. De obicei, transmiterea se produce pe cale respiratorie prin intermediul nucleilor de picături de la pacienții cu TB pulmonară infecțioasă.

AGENTUL ETIOLOGIC

Micobacteriile fac parte din familia Mycobacteriaceae și ordinul Actinomycetales. Dintre speciile patogene ale complexului *M. tuberculosis*, cel mai important și mai frecvent agent patogen uman este *M. tuberculosis*. Complexul cuprinde *M. bovis* (bacilul tuberculos bovin – rezistent în mod caracteristic la pirazinamidă, în trecut o cauză importantă de TB transmisă prin laptele nepasteurizat, în prezent cauzând un procent mic din cazuri la nivel mondial), *M. caprae* (înrudit cu *M. bovis*), *M. africanum* (izolat la pacienții din Africa de Vest, Centrală și de Est), *M. microti* (bacilul „rozătoarelor", un microorganism mai puțin virulent și mai rar întâlnit), *M. pinnipedii* (un bacil care afectează focile și leii de mare în emisfera sudică și recent izolat la oameni) și *M. canetti* (un microorganism izolat rar la cazurile din Africa de Est și care produce colonii netede neobișnuite pe mediile solide; este considerat înrudit îndeaproape cu un presupus tip precursor).

M. tuberculosis este o bacterie cu formă de bacil subțire, cu dimensiuni de 0,5/3 μm, care nu formează spori. Micobacteriile, inclusiv *M. tuberculosis*, sunt frecvent neutre la colorația Gram. Totuși, odată colorați, bacilii nu pot fi decolorați cu acid alcool; această caracteristică este responsabilă pentru clasificarea acestora ca bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR; fig 70-1). Rezistența la acid este determinată în mare parte de conținutul crescut în acizi micolici, de acizii grași cu lanțuri lungi cu dispunere încrucișată și de alte lipide din peretele celular. Alte microorganisme, cu excepția micobacteriilor care prezintă oarecare rezistență la acid-alcool, sunt cele din speciile *Nocardia* și *Rhodococcus*, *Legionella micdadei* și protozoarele *Isospora* și *Cryptosporidium*. La nivelul peretelui celular al micobacteriilor, lipidele (de exemplu, acizii micolici) sunt legați de arabinogalactanul și peptidoglicanul subiacenți. Această structură conferă permeabilitate scăzută peretelui celular, în acest fel scăzând eficiența majorității antibioticelor. O altă moleculă situată la nivelul peretelui celular bacterian, lipoarabinomananul, este implicată în interacțiunea dintre microorganismul patogen și gazdă și facilitează supraviețuirea *M. tuberculosis* în interiorul macrofagelor.

Secvența genomică completă a *M. tuberculosis* cuprinde 4.043 de gene, care codifică 3.993 de proteine, și 50 de gene care codifică ARN. Conținutul crescut în guanină și citozină (65,6%) indică metabolismul aerob. O mare parte dintre gene sunt dedicate producerii de enzime implicate în metabolismul peretelui celular.

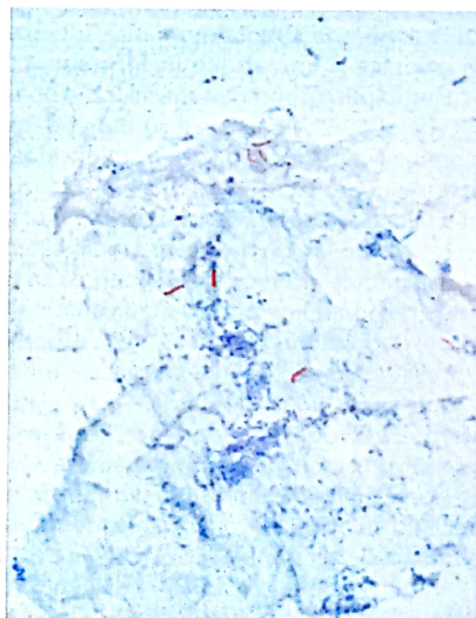


FIGURA 70-1
Frotiu cu colorație cu acid-alcool care evidențiază bacilii *M. tuberculosis* (prin amabilitatea CDC, Atlanta.)

EPIDEMIOLOGIE



Mai mult de 5,8 milioane de cazuri noi de TB (toate formele, atât pulmonară, cât și extrapulmonară) au fost raportate la Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 2009, dintre care 95% au fost raportate în țările în curs de dezvoltare. Cu toate acestea, din cauza diagnosticării insuficiente a cazurilor și raportării incomplete, cazurile raportate reprezintă doar aproximativ 63% (interval cuprins între 60 și 67%) din numărul total de cazuri estimat. OMS a estimat că 9,4 milioane (interval cuprins între 8,9 și 9,9 milioane) de cazuri noi de TB au apărut la nivel mondial în 2009, 95% din acestea în țările în curs de dezvoltare din Asia (5,2 milioane), Africa (2,8 milioane), Orientul Mijlociu (0,7 milioane) și America Latină (0,3 milioane). În anul 2008, TB a cauzat 1,7 milioane (interval cuprins între 1,5 și 1,9 milioane) de decese, dintre care 0,4 milioane în rândul persoanelor infectate cu HIV, 96% din acestea înregistrându-se în țările în curs de dezvoltare. Rata incidenței estimate (la 100.000 de locuitori) și numărul estimat de decese în legătură cu TB în 2008 sunt prezentate în **fig. 70-2** și, respectiv, în **fig. 70-3**. La sfârșitul anilor 1980 și începutul anilor 1990, a crescut numărul de cazuri de TB raportate în țările industrializate. Această creștere a fost legată, în mare parte, de procesul de imigrație din țările cu o prevalență înaltă a TB, de infecția cu HIV, de probleme sociale, precum creșterea sărăciei în mediul urban, lipsa unui adăpost sau abuzul de droguri și dezafectarea centrelor pentru TB. În ultimii ani, numărul de cazuri raportate a început să scadă din nou sau s-a stabilizat în țările industrializate. În SUA, scăderea s-a reluat în anul 1993, odată cu implementarea unor programe de control mai riguroase. În 2009, 11.540 de cazuri de TB (3,8 cazuri la 100.000 de locuitori) au fost raportate la Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

În SUA, TB este rară în rândul adulților tineri cu descendență europeană, care au fost expuși la infecția cu *M. tuberculosis* pe parcursul ultimilor decade. Dimpotrivă, din cauza riscului crescut de transmitere din trecut, prevalența infecției cu *M. tuberculosis* este relativ crescută în rândul persoanelor vârstnice de rasă albă. Totuși, cel mai mare procent din cazurile înregistrate în rândul persoanelor născute în SUA (41,4% din 4.499) este reprezentat de persoanele de culoare. În SUA, TB este, de asemenea, o boală care afectează adulții infectați cu HIV, persoanele născute în diaspora (60% din cazuri în 2009) și populațiile marginalizate/dezavantajate. Per ansamblu, majoritatea cazurilor de TB au fost raportate la populația hispanică în comparație cu alte grupuri etnice, urmată ca frecvență de asiatici și persoanele de culoare, cu ratele cele mai mari pe cap de locuitor înregistrate în rândul asiaticilor. În mod similar, în Europa, TB a redevenit o problemă de sănătate publică importantă, în principal din cauza imigranților din țările cu prevalență ridicată și a populațiilor marginalizate. În majoritatea țărilor din Europa de Vest, se înregistrează în prezent mai multe cazuri în rândul persoanelor născute în străinătate decât în rândul populației native.

Datele recente despre evoluția la nivel mondial arată că, în 2009, incidența TB a fost stabilă sau în scădere în majoritatea regiunilor. Această tendință a început în 2004 și pare să continue, cu o scădere anuală aproximativă de < 1% la nivel global. Această scădere la nivel global este datorată în mare parte reducerii (după o valoare de vârf în anul 2004) incidenței în Africa sub-sahariană. În această zonă, incidența a crescut abrupt începând cu anii 1980 din cauza epidemiei de infecție cu HIV și a sistemelor și serviciilor de sănătate deficitare. În Europa de Est, incidența a crescut în perioada anilor 1990 din cauza deteriorării condițiilor socioeconomice și a infrastructurii serviciilor de sănătate. Totuși, după un nivel de vârf în 2001, incidența a scăzut încet.

Dintre cele 9,4 milioane de cazuri noi estimate în 2009, 12% (1,1 milioane) au fost asociate cu infecția cu HIV și 80% din acestea s-au înregistrat în Africa. Un număr estimat de 0,4 milioane de decese din cauza TB asociate infecției cu HIV au avut loc în anul 2008. Mai mult decât atât, în anul

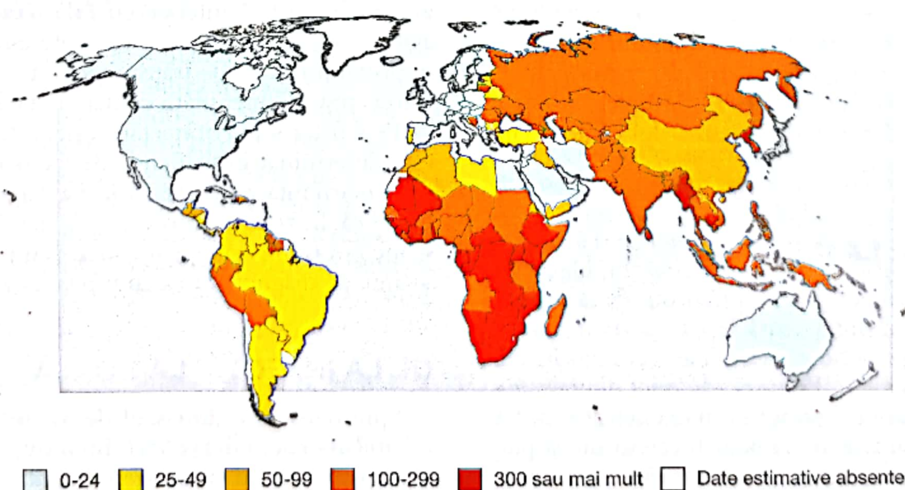


FIGURA 70-2
Ratele de incidență estimative ale TB (la 100.000 de locuitori) în anul 2008. Noțiunile grafice utilizate și prezentarea datelor pe această hartă nu implică exprimarea unei opinii din partea OMS cu privire la statusul legal al vreunei țări, teritoriu, oraș ori zonă sau la autoritățile acestora sau cu privire la delimitarea frontierelor sau a granițelor. Liniile albe de pe hartă reprezintă linii de graniță aproximative pentru care ar putea să nu existe încă un acord total. (Prin amabilitatea STOP TB Department, OMS; cu permisiune.)

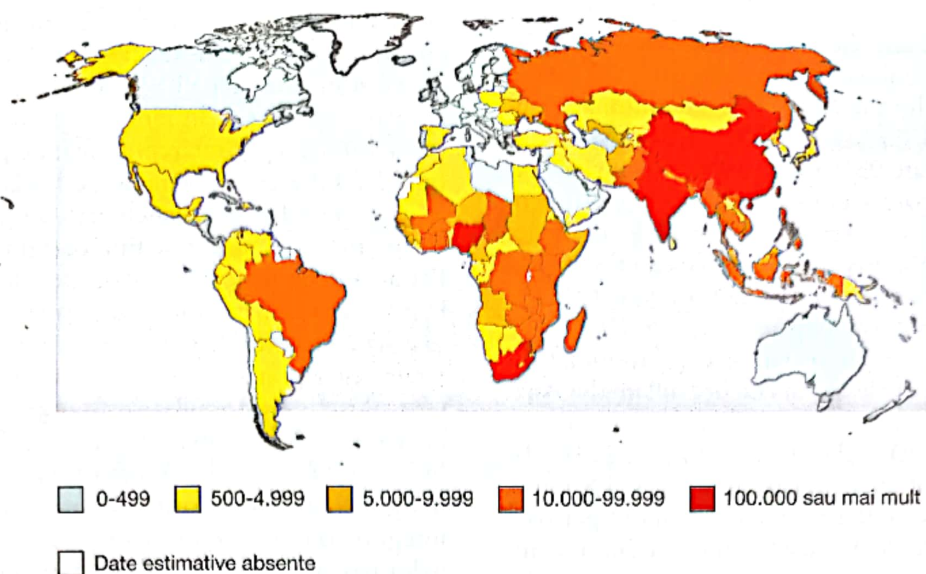


FIGURA 70-3
Numărul estimat de decese legate de TB în anul 2008. (Vezi nota explicativă în fig. 70-2. Prin amabilitatea STOP TB Department, OMS; cu permisiune.)

2008 este posibil să fi apărut un număr estimat de 440.000 de cazuri de TB cu bacterii multirezistente (MDR-TB), o formă de boală cauzată de bacili rezistenți cel puțin la izoniazidă și rifampicină. În prezent, > 90% din aceste cazuri nu sunt diagnosticate din cauza lipsei de informare și a capacității de efectuare a testelor de rezistență în majoritatea centrelor la nivel mondial. Statele independente care au făcut parte din fosta Uniune Sovietică au raportat cele mai mari rate de MDR-TB în rândul cazurilor nou diagnosticate (până la 20% sau chiar mai mult). Sunt urmate de câteva provincii din China, cu vârfuri de până la 10%. Per ansamblu, 60% din toate cazurile de MDR-TB se află în India, China și Federația Rusă. Începând cu anul 2006, 58 de țări – inclusiv SUA – au raportat cazuri de TB cu un profil de rezistență extins (XDR-TB), în care microorganismele MDR-TB prezintă rezistență adițională la medicamentele antituberculoase de linia a doua (flurochinolone și cel puțin unul dintre antibioticele injectabile: amikacină, kanamicină și capreomicină). Probabil 10% din cazurile de MDR-TB la nivel mondial sunt de fapt XDR-TB, dar majoritatea cazurilor cu germeni XDR nu sunt diagnosticate.

DE LA EXPUNERE LA INFECȚIE

M. tuberculosis este cel mai frecvent transmis de la o persoană cu TB pulmonară infecțioasă la alte persoane prin intermediul nucleilor de picătură, care sunt răspândiți în aer prin tuse, strănut sau vorbit. Picăturile de mici dimensiuni se usucă rapid. Cele mai mici picături (cu diametrul < 5-10 μm) pot rămâne suspendate în aer pentru câteva ore și pot ajunge la nivelul căilor respiratorii terminale când sunt inhalate. Pot exista până la 3.000 de nuclei infecțioși răspândiți într-un episod de tuse. Alte căi de transmitere a bacililor tuberculoși (de exemplu, prin piele sau placentă) sunt rare și nu au importanță epidemiologică. Probabilitatea contactului cu o persoană cu o formă de TB cu potențial infecțios, intimitatea și durata acestui contact, gradul de contagiozitate al persoanei și mediul ambiant în care acest contact are loc sunt factori determinanți importanți pentru probabilitatea de transmitere a bolii. Câteva studii cu privire la situațiile de contact apropiat au demonstrat clar că pacienții cu TB a căror spută conține BAAR vizibili la microscop prezintă riscul cel mai mare de transmitere a infecției. Pacienții cu potențialul infecțios cel mai crescut au o formă pulmonară cavitară sau, mai rar, TB laringiană și produc spută care conține până la 10^5-10^7 BAAR/mL. Pacienții cu frotiuri din spută negative/culturi pozitive prezintă un potențial scăzut de transmitere a infecției, cu toate că au fost responsabili de până la 20% din cazurile de transmitere a bolii în unele studii în SUA. Cei cu TB pulmonară și extrapulmonară cu culturi negative nu au în principiu potențial infecțios. Deoarece persoanele infecate cu HIV și TB au probabilitate mai mică de a avea caverne, acestea pot avea potențial de transmitere a infecției mai scăzut decât cei fără infecție cu HIV concomitentă. Prezența aglomerației în spații prost ventilate este unul dintre cei mai importanți factori de transmitere a bacililor tuberculoși, din cauza creșterii intensității contactului cu o persoană infectată.

Pe scurt, riscul contractării unei infecții cu *M. tuberculosis* este determinat în principal de factori exogeni. Din cauza prezentării întârziate la doctor și a diagnosticului întârziat, se crede că, în zonele cu prevalență înaltă, până la 20 de persoane pot fi infectate prin contact cu un caz BAAR-pozitiv înainte de diagnosticarea cu tuberculoză a cazului index.

DE LA INFECȚIE LA BOALĂ

Spre deosebire de riscul de a contracta infecția cu *M. tuberculosis*, riscul dezvoltării bolii după infecție depinde în mare parte de factori endogeni, precum mecanismele de apărare înnăscute și dobândite individuale și funcționarea imunității mediate celular (IMC). Boala cu răsunet clinic care apare imediat după infecție este clasificată ca TB *primară* și este frecventă la copii în primii ani de viață sau la persoanele imunocompromise. Cu toate că TB primară poate fi severă și poate disemina, nu este în general asociată cu o transmitere crescută. Atunci când infecția este contractată mai târziu în

timpul vieții, sunt șanse mai mari ca sistemul imunitar matur să o țină sub control, cel puțin temporar. Totuși, bacilii dormanți pot persista ani de zile înainte de a se reactiva și a produce *TB secundară* (sau *postprimară*). În cazul TB secundare, din cauza prezenței frecvente a cavernelor, transmiterea infecției se produce mai des decât în cazul bolii primare. Per ansamblu, se estimează că până la 10% din persoanele infectate vor dezvolta TB activă la un moment dat pe parcursul vieții lor, jumătate dintre ei în primul an după infecție. Riscul este mult mai crescut la persoanele infectate cu HIV. Reinfecția unei persoane infectate anterior este frecventă în zonele cu rate crescute de transmitere a TB și poate favoriza dezvoltarea bolii. La apogeul reemergenței TB în SUA la începutul anilor 1990, tiparea moleculară și compararea tulpinilor de *M. tuberculosis* a sugerat că până la o treime din cazurile de TB activă din câteva comunități urbane au fost cauzate mai degrabă de transmiterea recentă decât de reactivarea unei infecții latente. Vârsta este un factor determinant important al riscului de apariție a bolii după infecție. În rândul persoanelor infectate, cea mai mare incidență a TB se înregistrează la sfârșitul adolescenței și începutul maturității, motivul fiind neclar. Vârful de incidență la femei se înregistrează între 25 și 34 de ani. În această grupă de vârstă, incidența este mai mare la femei decât la bărbați, în timp ce la vârste mai înaintate se observă opusul. Riscul crește la persoanele vârstnice, posibil din cauza imunității scăzute și a comorbidităților.

Dezvoltarea tuberculozei active este favorizată de o varietate de boli și afecțiuni **(tabelul 70-1)**. Concret, cel mai important factor de risc pentru apariția tuberculozei la persoanele infectate este în mod clar co-infecția cu HIV, care are un efect supresor asupra imunității celulare. Riscul de progresie al infecției latente cu *M. tuberculosis* la boala activă este legat direct de gradul de imunosupresie al pacientului. Într-un studiu la pacienții co-infectați cu HIV cu test cutanat la tuberculină (TCT) pozitiv, acest risc a variat de la 2,6 la 13,3 cazuri la 100 de persoane-ani și a crescut pe măsură ce numărul de limfocite T CD4 a scăzut.

TABELUL 70-1

FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA TB ACTIVE LA PERSOANELE CARE AU FOST INFECTATE CU BACILI TUBERCULOȘI

FACTOR	RISC RELATIV/ PROBABILITATE[a]
Infecție recentă (< 1 an)	12,9
Leziuni fibrotice (vindecate spontan)	2–20
Comorbiditate	
Infecție cuHIV	21–>30
Silicoză	30
Insuficiență renală cronică/hemodializă	10–25
Diabet zaharat	2–4
Utilizarea drogurilor IV	10–30
Tratament imunosupresor	10
Gastrectomie	2–5
Bypass jejunoileal	30–60
Perioadă posttransplant (renal, cardiac)	20–70
Fumatul de tutun	2–3
Malnutriția și subnutriția severă	2

[a]Infecție veche = 1.

ISTORIA NATURALĂ A BOLII

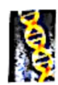
Studiile efectuate în diverse țări înaintea dezvoltării chimioterapicelor au arătat că tuberculoza netratată este deseori fatală. Aproximativ o treime dintre pacienți au murit în decurs de un an de la diagnostic și mai mult de 50% au murit în decurs de cinci ani. Rata de mortalitate la cinci ani în rândul persoanelor care au prezentat spută cu frotiuri pozitive a fost de 65%. Dintre pacienții care au supraviețuit cinci ani, aproximativ 60% au avut remisiune spontană, în timp ce procentul rămas încă secreta bacili tuberculoși. Cu ajutorul unui tratament eficient, prompt și corespunzător, pacienții au o șansă foarte mare de a se vindeca. Cu toate acestea, folosirea necorespunzătoare a medicamentelor anti-TB, chiar dacă scade rata de mortalitate, poate conduce de asemenea la un număr mare de cazuri cronice cu potențial infecțios, deseori cu bacili rezistenți la antibiotice.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

INFECȚIA ȘI INVADAREA MACROFAGELOR

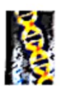
Interacțiunea *M. tuberculosis* cu gazda umană începe când sunt inhalați nucleii de picătură care conțin microorganisme de la pacienții infectați. În timp ce majoritatea bacililor inhalați sunt sechestrați în căile respiratorii superioare și eliminați de celulele mucoasei ciliate, o fracțiune (de obicei, < 10%) ajung la nivelul alveolelor, unde macrofagele alveolare care nu au fost încă activate fagocitează bacilii. Aderarea micobacteriilor la macrofage se produce în mare parte prin legarea peretelui celular bacterian de molecule variate de pe suprafața macrofagului, printre care receptori pentru complement, receptorul pentru manoză, receptorul pentru imunoglobulina GF$_c\gamma$ și receptorii „scavanger" de tip A. Fagocitoza este accentuată de activarea complementului care conduce la opsonizarea bacililor cu produșii de activare ai C3, precum C3b. După formarea unui fagozom, supraviețuirea *M. tuberculosis* în interiorul acestuia pare să fie dependentă de acidifierea scăzută din cauza lipsei de acumulare a trifosfatazei proton-adenozinei veziculare. O serie complexă de evenimente este probabil generată de lipoarabinomanan, un glicolipid din peretele celular bacterian. Acest glicolipid inhibă creșterea intracelulară a Ca^2. Astfel, calea Ca^2/calmodulină (care conduce la fuziunea fagozomului cu lizozomul) este inhibată, iar bacilii pot supraviețui în interiorul fagozomului. S-a descoperit că fagozomul cu *M. tuberculosis* inhibă producția de fosfatidilinozitol trifosfat (PI3P). În mod normal, PI3P marchează fagozomii în vederea sortării și maturării membranare, printre care formarea fagolizozomului, care ar distruge bacteriile. S-a descoperit că factorii bacterieni blochează autofagia, un mecanism de apărare al gazdei descoperit recent, prin care celula sechestrează fagozomul într-o veziculă cu perete dublu (*autofagozom*), care este destinat fuzionării cu lizozomii. Dacă bacilii opresc cu succes maturizarea fagozomilor, începe replicarea și macrofagul în final se dezintegrează și eliberează bacilii din interior. Ulterior, sunt recrutate alte fagocite neinfectate pentru a continua ciclul infecțios prin ingerarea macrofagelor distruse și conținutul lor bacilar, devenind astfel infectate la rândul lor și răspândind infecția.

VIRULENȚA BACILILOR TUBERCULOȘI



De la elucidarea componenței genomului *M. tuberculosis* în 1998, au fost generate colecții mutante mari și au fost descoperite multe gene bacteriene care contribuie la virulența *M. tuberculosis*. Diferite defecte în tiparele de virulență au fost definite la anumite animale de laborator, predominant șoareci, dar și la porcii de Guinea, iepuri și primate non-umane. Gena *katG* codifică o enzimă pentru catalază/peroxidază care protejează împotriva stresului oxidativ și este necesară pentru activarea izoniazidei și activitatea bactericidă consecutivă a acesteia. Regiunea de diferență 1 (RD1) este un locus de 9,5-kb care codifică două antigene proteice mici cu rol cheie – antigenul 6 secretor precoce (ESAT-6) și proteina 10 filtrată a culturii (CFP-10), precum și un aparat secretor potent, care poate facilita eliberarea lor. S-a demonstrat că absența acestui locus la tulpina vaccinală a *M. bovis*, bacilul Calmette-Guérin (BCG), este o mutație de atenuare cu rol cheie. S-a observat recent la *Mycobacterium marinum* că o mutație la nivelul locusului de virulență RD1, care codifică sistemul de secreție ESX1, afectează capacitatea macrofagelor aflate în procesul de apoptoză de a recruta celule neinfectate pentru cicluri ulterioare ale infecției. Acest fapt are ca rezultat scăderea replicării și mai puține granuloame noi. Validitatea acestei observații necesită confirmare și pentru *M. tuberculosis*. Microorganismele mutante, fără enzime cheie implicate în biosinteza bacteriană, devin auxotrofe pentru substratul care lipsește și deseori nu pot prolifera deloc la animale. Printre acestea se numără mutanții *leuD* și *panCD*, care necesită leucină și, respectiv, acid pantotenic. Gena de liză a izocitratului *icl1* codifică un pas cheie în cadrul shunt-ului glioxilatului care facilitatează creșterea bacteriană pe substraturi cu acizi grași. Această genă este necesară pentru persistența pe perioade îndelungate a infecției cu *M. tuberculosis* la șoarecii cu TB cronică. Mutațiile *M. tuberculosis* la nivelul genelor reglatoare, precum factorul sigma C și factorul sigma H (*sigC* și *sigH*), se asociază cu creștere bacteriană normală la șoareci, dar nu reușesc să determine întregul efect patologic la nivel tisular. Proteina micobacteriană CarD, identificată recent, (exprimată de gena *carD*) pare esențială pentru controlul transcripției ARNr necesar replicării și persistenței în celula gazdă. Absența acesteia expune micobacteria la stresul oxidativ, la depleție nutritivă, degradarea ADN-ului și în final la susceptibilitatea de a fi distrusă de o varietate de agenți mutageni ai gazdei sau de mecanisme de apărare.

REZISTENȚA ÎNNĂSCUTĂ LA INFECȚIE



Câteva observații sugerează că factorii genetici joacă un rol cheie în rezistența înnăscută neimunitară la infecția cu *M. tuberculosis* și dezvoltarea bolii. Existența acestei rezistențe, care este poligenică în natură, este sugerată de gradul diferit de susceptibilitate la TB al unor populații diferite. La șoareci, o genă numită *Nramp1* (proteina 1 macrofagică asociată rezistenței naturale) joacă un rol reglator în rezistența/sensibilitatea la micobacterii. Omologul uman NRAMP1 este situat la nivelul cromozomului 2q și poate juca un rol în determinarea susceptibilității la TB, conform unui studiu efectuat în Africa de Vest. Studiile genetice recente la șoareci au identificat o nouă genă de rezistență a gazdei, *ipr1*, care este cuprinsă în locusul *sst1*. *Ipr1* codifică o proteină nucleară interferon (IFN) inductibilă, care interacționează cu alte proteine nucleare în macrofagele tapotate cu IFN sau infectate cu *M. tuberculosis*. În plus, polimorfismul localizat în gene multiple a fost asociat cu susceptibilitatea la TB. Printre aceste gene se numără cele care codifică diferite alele pentru antigenul leucocitar de histocompatibilitate (HLA), IFN-γ, factorul β de proliferare al limfocitelor T, interleukina (IL) 10, proteina care leagă manoza, receptorul pentru INF-γ, receptorul Toll-like 2, receptorul pentru vitamina D și IL-1.

RĂSPUNSUL GAZDEI ȘI FORMAREA DE GRANULOAME

În etapele inițiale ale interacțiunii dintre bacterie și gazdă, înainte de apariția unui răspuns imunitar mediat celular dobândit, *M. tuberculosis* prezintă o perioadă de multiplicare extensivă în interiorul macrofagelor naive neactivate, cu recrutarea ulterioară în granulomul timpuriu a macrofagelor naive adiționale. Studiile sugerează că *M. tuberculosis* folosește un mecanism de virulență specific pentru a eluda semnalizarea celulară a gazdei și pentru a produce un răspuns precoce proinflamator care produce creșterea granulomului și multiplicarea bacteriană în timpul acestei faze precoce cu rol cheie. Un studiu recent al infecției cu *M. marinum* la peștii zebră a subliniat mecanismul molecular prin care micobacteria induce probabil formarea de granuloame. Proteina micobacteriană ESAT-6 induce secreția metaloproteinazei matriceale 9 (MMP9) de către celulele epiteliale din vecinătate, care se află în contact cu macrofagele infectate. În schimb, MMP9 stimulează recrutarea macrofagelor naive, în acest fel inducând maturarea granulomului și multiplicarea bacteriană. Perturbarea funcției MMP9 conduce la scăderea multiplicării bacteriene. Alt studiu a demonstrat că AMP-ul ciclic derivat de la *M. tuberculosis* este secretat din fagozom în macrofagele gazdă, deturnând căile celulare de transducție a semnalului și stimulând creșterea secreției factorului de necroză tumorală α (TNF-α) și recrutarea ulterioară a celulelor proinflamatoare. În final, chemokinele și produșii bacterieni, eliberați pe parcursul ciclurilor repetate de liză celulară și infectarea de noi macrofage, conferă celulelor dendritice accesul la bacili. Aceste celule migrează la nivelul ganglionilor limfatici și prezintă antigenele micobacteriene limfocitelor T. În acest moment, începe dezvoltarea imunității mediate celular și a imunității umorale. Aceste etape inițiale ale infecției sunt, de obicei, asimptomatice.

După aproximativ 2-4 săptămâni de la infecție, se dezvoltă două răspunsuri ale gazdei față de *M. tuberculosis*: un răspuns IMC, care activează macrofagele, și un răspuns de deteriorare tisulară. *Răspunsul de activare a macrofagelor* este un fenomen mediat de limfocitele T, care conduce la activarea macrofagelor capabile să distrugă și să digere bacilii tuberculoși. *Răspunsul de deteriorare tisulară* este rezultatul unei reacții de hipersensibilitate întârziată (DTH) față de antigene bacilare diverse. Acesta distruge macrofagele neactivate în care se multiplică bacili, dar cauzează, de asemenea, necroza cazeoasă a țesuturilor implicate (vezi în continuare). Cu toate că ambele răspunsuri inhibă multiplicarea bacteriană, echilibrul dintre acestea determină forma de TB care se va dezvolta ulterior.

Odată cu formarea imunității specifice și acumularea unui număr mare de macrofage activate la locul leziunii primare, se formează leziunile granulomatoase (tuberculoame), prin acumularea limfocitelor și a macrofagelor activate, care se transformă în celule gigantice sau cu morfologie epiteloidă.

Inițial, răspunsul de deterioare tisulară poate limita multiplicarea micobacterilor în interiorul macrofagelor. Așa cum a fost menționat mai devreme, acest răspuns mediat de diverși produși bacterieni nu doar distruge macrofagele, dar și produce necroză solidă în interiorul tuberculomului. Cu toate că *M. tuberculosis* poate supraviețui, multiplicarea acestuia este inhibată de prezența necrozei, din cauza scăderii presiunii oxigenului și a pH-ului. În această etapă, unele leziuni se pot vindeca prin fibroză, cu calcificare ulterioară, în timp ce la nivelul altor leziuni se produc inflamație și necroză. Câteva observații au pus în discuție punctul de vedere tradițional, conform căruia orice interacțiune dintre micobacterii și macrofage conduce la infecție cronică. Este posibil să apară câteodată un răspuns imun capabil de a eradica infecția precoce, de exemplu ca o consecință a mutațiilor debilitante din genomurile micobacteriene prin care replicarea acestora devine ineficientă.

RĂSPUNSUL ACTIVATOR AL MACROFAGELOR

IMC are o importanță critică în această etapă precoce. La majoritatea persoanelor infectate, macrofagele locale sunt activate atunci când antigenele bacilare procesate de macrofage stimulează limfocitele T să elibereze diverse limfokine. Aceste macrofage activate agregă în jurul centrului leziunii și neutralizează eficient bacilii tuberculoși fără a cauza distrugere tisulară adițională. În zona centrală a leziunii, substanța necrotică seamănă cu brânza moale (*necroză cazeoasă*) – un fenomen care poate fi observat și în alte afecțiuni, precum neoplasmul. Chiar și atunci când se produce vindecarea, bacilii viabili pot rămâne mulți ani în stare dormantă în interiorul macrofagelor sau în materialul necrotic. Aceste leziuni „vindecate" din parenchimul pulmonar sau ganglionii limfatici hilari se pot calcifica ulterior.

REACȚIA DE HIPERSENSIBILITATE ÎNTÂRZIATĂ

Într-o minoritate de cazuri, răspunsul activator al macrofagelor este slab și multiplicarea micobacteriilor poate fi inhibată doar prin reacții de hipersensibilitate intensificate, care conduc la distrugerea țesutului pulmonar. Leziunea tinde să se mărească în dimensiuni în continuare, iar țesutul înconjurător este deteriorat progresiv. În centrul leziunii, materialul cazeos se lichefiază. Pereții bronșici și vasele sanguine sunt invadate și distruse și se formează cavități. Materialul cazeos lichefiat, care conține un număr mare de bacili, este drenat prin bronhii. În interiorul cavității, bacilii tuberculoși se multiplică, se varsă în căile respiratorii și sunt răspândiți în mediu prin manevre expiratorii, precum tușitul sau vorbitul. În etapele precoce ale infecției, bacilii sunt de obicei transportați de macrofage la ganglionii limfatici regionali, de unde capătă acces la fluxul venos central; de acolo, sunt reînsămânțați în plămâni și pot, de asemenea, disemina dincolo de vascularizația pulmonară în întregul corp prin circulația sistemică. Rezultă leziuni extrapulmonare, care pot evolua similar celor pulmonare, cu toate că majoritatea tind să se vindece. La copiii mici cu imunitate naturală scăzută, diseminarea hematogenă poate conduce la TB miliară sau meningită tuberculoasă fatală.

ROLUL MACROFAGELOR ȘI AL MONOCITELOR

IMC conferă protecție parțială împotriva *M. tuberculosis*, în timp ce imunitatea umorală joacă un rol mai puțin definit în protecție. Cu toate acestea, se înmulțesc dovezile cu privire la existența anticorpilor împotriva lipoarabinomananului, care ar putea preveni diseminarea infecției la copii. În cazul IMC, sunt esențiale două tipuri de celule: macrofagele, care fagocitează direct bacilii tuberculoși, și limfocitele T (în principal, limfocitele T CD4+), care induc protecție prin producerea de citokine, în special IFN-γ. După infecția cu *M. tuberculosis*, macrofagele alveolare secretă diverse citokine responsabile pentru mai multe procese (de exemplu, formarea granuloamelor) și efecte sistemice (de exemplu, febră și scădere în greutate). Monocitele și macrofagele atrase la locul infecției sunt componente cheie ale răspunsului imun. Mecanismul lor principal este probabil legat de producerea de oxid nitric, care prezintă activitate antimicobacteriană și crește sinteza de citokine, precum TNF-α și IL-1, care, în schimb, reglează eliberarea de intermediari reactivi de azot. În plus, macrofagele pot intra în procesul de apoptoză – un mecanism de apărare pentru prevenirea eliberării de citokine și bacili prin sechestrarea lor în celula apoptotică.

ROLUL LIMFOCITELOR

Macrofagele alveolare, monocitele și celulele dendritice au, de asemenea, o importanță critică în procesarea și prezentarea antigenelor limfocitelor T, în principal limfocitele T CD4+ și CD8+; rezultatul este activarea și proliferarea limfocitelor T CD4+, care au un rol crucial în apărarea gazdei față de *M. tuberculosis*. Defectele de ordin calitativ și cantitativ ale limfocitelor T CD4+ explică incapacitatea persoanelor infectate cu HIV să limiteze proliferarea micobacteriilor. Limfocitele T CD4+ activate se pot diferenția în limfocite T_H1 și T_H2 producătoare de citokine. Limfocitele T_H1 produc IFN-γ, cu rol de activare a macrofagelor și a monocitelor, și IL-2. Limfocitele T_H2 produc IL-4, IL-5, IL-10 și IL-13 și pot, de asemenea, stimula imunitatea umorală. Interacțiunea dintre aceste citokine variate și reglarea lor încrucișată determină răspunsul gazdei. Rolul citokinelor în stimularea distrugerii intracelulare a micobacteriilor nu a fost însă elucidat pe deplin. IFN-γ ar putea induce producerea de intermediari reactivi de azot și ar putea regla gene implicate în activitatea bactericidă. TNF-α pare a fi, de asemenea, important. Constatările efectuate inițial la șoarecii transgenici la care s-au inactivat anumite gene și, mai recent, la oameni sugerează că alte subcategorii de limfocite T, în special limfocitele T CD8+, pot juca un rol important. Limfocitele T CD8+ au fost asociate cu o activitate protectoare prin intermediul răspunsurilor citotoxice și liza celulelor infectate, dar și prin producerea IFN-γ și TNF-α. Celulele NK (natural killer) co-reglează funcțiile litice ale limfocitelor T CD8+, iar despre limfocitele T $\gamma\delta$ se crede tot mai mult că sunt implicate în răspunsul protector la oameni.

LIPIDELE ȘI PROTEINELE MICOBACTERIENE

Lipidele au fost implicate în recunoașterea micobacteriilor de către sistemul imunitar înnăscut. S-a demonstrat că

lipoproteinele (precum lipoproteina 19-kDa) declanșează semnale puternice prin intermediul receptorilor Toll-like prezenți pe membrana celulelor dendritice din sânge. *M. tuberculosis* posedă antigene proteice variate. Unele se găsesc în citoplasmă și peretele celular, în timp ce altele sunt secretate. Faptul că acestea din urmă sunt mai importante pentru declanșarea unui răspuns al limfocitelor T este sugerat de experimentele care analizează caracteristicile imunității protectoare la animale, după imunizarea cu micobacterii vii, care secretă proteine. Printre antigenele care ar putea juca un rol protector se numără antigenele 30-Kda (sau 85B) și ESAT-6. Imunitatea protectoare este probabil rezultatul răspunsului la multe antigene micobacteriene diferite.

RĂSPUNSUL LA TESTAREA CUTANATĂ

Concomitent cu apariția imunității, se dezvoltă DTH față de *M. tuberculosis*. Această reacție stă la baza TCT, care este utilizat în principal pentru depistarea infecției cu *M. tuberculosis* la persoanele asimptomatice. Mecanismele celulare responsabile pentru reacția la TCT sunt legate în principal de limfocitele T CD4+ sensibilizate anterior, care sunt atrase la locul efectuării testului cutanat. Acolo, ele proliferează și produc citokine. Cu toate că DTH este asociată cu imunitate protectoare (persoanele cu TCT pozitiv fiind mai puțin susceptibile la o nouă infecție cu *M. tuberculosis* decât cele cu TCT negativ), aceasta nu garantează sub nicio formă protecție împotriva reactivării. De fapt, cazurile de TB activă sunt deseori însoțite de reacții pozitive intense la testarea cutanată. De asemenea, există dovezi de apariție a reinfecției cu o nouă tulpină de *M. tuberculosis* la pacienții tratați anterior pentru boală activă. Acestea subliniază faptul că infecția TB anterioară, activă sau latentă, nu conferă imunitate protectoare totală.

MANIFESTĂRI CLINICE

TB se clasifică în TB pulmonară, extrapulmonară sau ambele. Înainte de apariția infecției cu HIV, aproximativ 80% din toate cazurile noi de TB se limitau la plămâni. Totuși, până la două treimi din pacienții cu TB infectați cu HIV pot avea atât TB pulmonară, cât și extrapulmonară, sau doar TB extrapulmonară.

TB PULMONARĂ

TB pulmonară poate fi clasificată în mod convențional ca primară sau postprimară (forma adultului, secundară). Această distincție a fost pusă la încercare de dovezi de ordin molecular din zone endemice pentru TB, care indică faptul că o mare proporție dintre cazurile de TB pulmonară la adult apare în urma infecției recente (infecție primară sau reinfecție) și nu prin reactivare.

TB primară

TB pulmonară primară apare curând după infecția inițială cu bacili tuberculoși. Poate fi asimptomatică sau însoțită de febră și dureri toracice de tip pleuritic ocazionale. În zonele în care transmiterea TB este crescută, această formă de boală este întâlnită frecvent la copii. Întrucât cea mai mare parte din aerul inspirat este distribuit la nivelul zonelor de mijloc și inferioare ale plămânilor, aceste zone sunt cel mai frecvent afectate în tuberculoza primară. Leziunea care se formează după infecția inițială (focarul Ghon, afectul primar) este, de obicei, situată la periferie și este însoțită de limfadenopatii hilare sau paratraheale tranzitorii, care pot să nu fie vizibile pe radiografia toracică standard. Unii pacienți dezvoltă eritem nodos la nivelul membrelor inferioare sau conjunctivită flictenulară. În majoritatea cazurilor, leziunea se vindecă spontan și devine vizibilă doar sub forma unui nodul calcificat mic. Reacția pleurală supraiacentă unui focar subpleural este, de asemenea, frecventă. Focarul Ghon, cu sau fără reacție pleurală supraiacentă, îngroșare sau limfadenopatie regională, este cunoscut sub numele de *complex Ghon*.

La copiii mici cu IMC imatură și la persoanele cu deficit imunitar (de exemplu, persoanele malnutrite sau cele infectate cu HIV), tuberculoza pulmonară primară poate progresa rapid la boală cu răsunet clinic. Leziunea inițială crește în dimensiuni și poate evolua în moduri diferite. Revărsatul pleural, întâlnit la până la două treimi din cazuri, apare în urma pătrunderii bacililor în spațiul pleural de la un focar subpleural adiacent. În cazurile severe, leziunea primară crește rapid în dimensiuni, regiunea centrală se necrozează și se dezvoltă o cavitate (*TB primară progresivă*). TB la copiii mici este însoțită aproape invariabil de limfadenopatii hilare sau paratraheale, din cauza diseminării bacililor din parenchimul pulmonar prin vasele limfatice. Ganglionii limfatici măriți de volum pot comprima bronhiile, cauzând obstrucție totală cu colaps distal, obstrucție parțială însoțită de wheezing al căilor respiratorii de calibru mare sau un efect de valvă cu supapă, cu hiperinflație segmentară sau lobară. De asemenea, ganglionii limfatici se pot rupe în interiorul căii respiratorii cu apariția pneumoniei, adesea însoțită de arii de necroză și cavitație, situate distal față de obstrucție. Bronșiectaziile se pot dezvolta în orice segment sau lob afectat de pneumonia cazeoasă progresivă. Diseminarea hematogenă ocultă survine frecvent după infecția primară. Totuși, în absența unui răspuns imunit dobândit suficient, care de obicei limitează infecția, poate apărea boala diseminată sau miliară (fig. 70-4). Apar leziuni mici, granulomatoase, în mai multe organe, care pot determina apariția bolii cu evoluție locală sau pot conduce la apariția meningitei tuberculoase. Aceasta este o problemă deosebită pentru copiii foarte mici sau pentru persoanele imunocompromise (de exemplu, pacienții infectați cu HIV).

Tuberculoza postprimară (forma adultului)

Tuberculoza postprimară mai poartă denumirea de *reactivare* sau *TB secundară*, dar termenul cel mai precis este de TB a *adultului*, deoarece poate apărea prin reactivarea endogenă la distanță a infecției latente sau prin infecția recentă (infecție primară sau reinfecție). Este, de obicei, localizată în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori, unde presiunea oxigenului este crescută în mod considerabil (prin comparație cu cea din zonele inferioare) și favorizează proliferarea micobacteriilor. Segmentele superioare ale lobilor inferiori sunt, de asemenea, frecvent afectate. Gradul de afectare a parenchimului pulmonar variază mult, de la infiltrate mici până la boală cavitară extensivă. Odată cu formarea cavernelor, conținutul necrotic lichefiat este în final drenat în căile respiratorii și poate disemina bronhogen, conducând la leziuni satelite în interiorul plămânilor, care pot suferi cavitație (fig. 70-5 și 70-6). Afectarea întinsă a segmentelor

sau lobilor pulmonari, însoțită de leziuni coalescente, conduce la pneumonia cazeoasă. Rapoartele arată că la până la o treime dintre pacienții netratați survine decesul din cauza TB pulmonare severe la câteva luni de la debut („consumare galopantă" clasică din trecut). Alții pot suferi un proces de remisiune spontană sau pot să prezinte o evoluție progresivă cronică debilitantă („consumare" sau ftizie). În această situație, unele leziuni pulmonare devin fibrotice și se pot calcifica ulterior, dar cavernele rămân în alte zone ale plămânului. Persoanele cu acest tip de boală cronică continuă să elimine bacili tuberculoși în mediul înconjurător. Majoritatea pacienților răspund la tratamentul antibiotic, cu apariția defervescenței, diminuarea tusei, creșterea în greutate și îmbunătățirea stării generale în decursul câtorva săptămâni.

Precoce în evoluția bolii, semnele și simptomele sunt deseori nespecifice și insidioase, constând în febră diurnă și transpirații nocturne din cauza defeverscenței, scădere în greutate, anorexie, stare generală de rău și slăbiciune. Totuși, în până la 90% din cazuri, apare într-un final tusea – inițial neproductivă și matinală, însoțită ulterior de spută purulentă, uneori cu striuri sanguinolente. Hemoptizia apare la 20-30% din cazuri, iar hemoptizia masivă poate apărea în urma erodării unui vas de sânge din peretele unei caverne.

De asemenea, hemoptizia se poate produce ca rezultat al rupturii unui vas dilatat într-o cavernă (*anevrismul lui Rasmussen*) sau prin formarea unui aspergilom într-o cavernă veche. Durerea toracică de tip pleuritic apare câteodată la pacienții cu leziuni parenchimatoase subpleurale sau cu afectare pleurală. Boala cu afectare extinsă poate conduce la apariția dispneei sau, în cazuri rare, a sindromului de detresă respiratorie a adultului. Examenul obiectiv are o valoare limitată în tuberculoza pulmonară. Mulți pacienți nu au anomalii detectabile la examinarea toracelui, în timp ce alții prezintă raluri la nivelul zonelor afectate în timpul inspirației, în special după tuse. Ocazional, pot fi auzite raluri ronflante din cauza obstrucției bronșice parțiale și suflu amforic clasic în zonele cu cavități mari. Semnele sistemice includ apariția febrei (frecvent scăzută și cu caracter intermitent), în până la 80% din cazuri, și stare de slăbiciune. Cu toate acestea, absența febrei nu exclude tuberculoza. În unele cazuri, pot apărea paloarea și aspectul de degete de toboșar. Analizele hematologice decelează cel mai frecvent o anemie ușoară, leucocitoză și trombocitoză cu o ușoară creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor și/sau a valorii proteinei C reactive. Niciuna dintre aceste descoperiri nu este sugestivă sau suficient de precisă pentru a putea fi folosită în scop diagnostic. Hiponatremia, cauzată de sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, a fost, de asemenea, raportată.

TB EXTRAPULMONARĂ

În ordinea frecvenței, localizările extrapulmonare cel mai des afectate de TB sunt: ganglionii limfatici, pleura, tractul genito-urinar, oasele și articulațiile, meningele, peritoneul și pericardul. Totuși, toate sistemele de organe pot fi practic afectate. Din cauza diseminării pe cale hematogenă la persoanele infectate cu HIV, TB extrapulmonară este mult mai frecventă în prezent decât în trecut.

TB cu localizare în ganglionii limfatici (limfadenita tuberculoasă)

Limfadenita tuberculoasă este cea mai frecventă prezentare a TB extrapulmonare atât la persoanele cu serologie HIV negativă, cât și la pacienții infectați cu HIV (35% în general

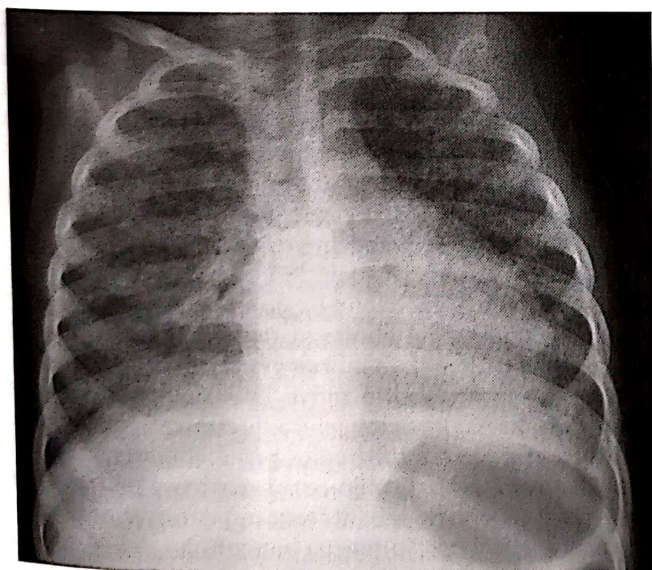


FIGURA 70-4
Radiografie toracică ce evidențiază infiltrate miliare bilaterale (de dimensiunea boabelor de mei – *panicum miliaceum*) la un copil. (Prin amabilitatea prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, Africa de Sud; cu permisiune.)

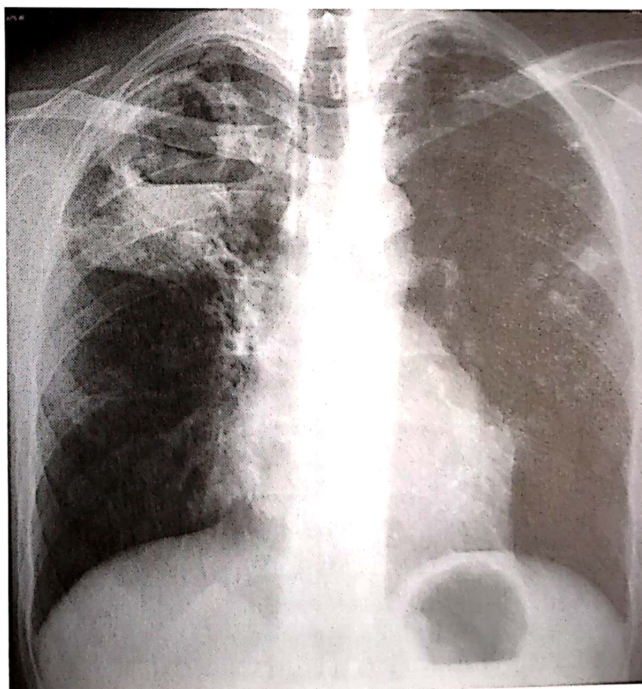


FIGURA 70-5
Radiografie toracică ce evidențiază infiltrat la nivelul lobului superior drept și o cavitate cu nivel hidro-aeric la un pacient cu tuberculoză activă. (Prin amabilitatea dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital, Milano, Italia; cu permisiune.)

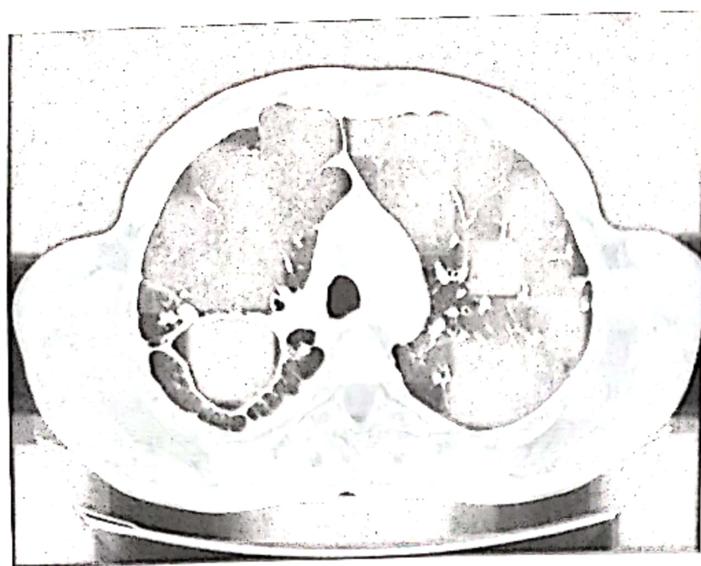


FIGURA 70-6
Examinare CT care evidențiază o cavitate de dimensiuni crescute, situată la nivelul plămânului drept, la un pacient cu tuberculoză activă (prin amabilitatea dr. Enrico Girardi, National for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italia; cu permisiune.)

și >40% din cazurile din SUA în studiile recente). Afectarea ganglionilor limfatici este frecventă în special la pacienții infectați cu HIV și la copii. În SUA, pe lângă copii, femeile (mai mult cele non-caucaziene) par să fie în special susceptibile. În trecut, boala era cauzată mai ales de *M. bovis*, dar în prezent, limfadenita tuberculoasă este cauzată în mare parte de *M. tuberculosis*. Tuberculoza localizată la nivelul ganglionilor limfatici se manifestă printr-o tumefacție nedureroasă a ganglionilor limfatici, mai frecvent localizați la nivel cervical posterior și supraclavicular (situație pentru care se folosea în trecut termenul de *scrofuloză*). Ganglionii limfatici prezintă de obicei un răsunet clinic discret în faza precoce a bolii, dar, în timp, se transformă într-o masă dură, nedureroasă, care poate fistuliza cu eliminarea unei substanțe cazeoase. Afectarea pulmonară asociată este prezentă în < 50% din cazuri, iar semnele sistemice sunt rare, cu excepția pacienților infectați cu HIV. Diagnosticul este stabilit prin biopsie aspirativă cu ac fin (eficientă în până la 80% din cazuri) sau biopsie excizională. Confirmarea bacteriologică este obținută în majoritatea cazurilor. Se observă în mod tipic leziuni granulomatoase cu sau fără BAAR vizibili la microscop, iar culturile se pozitivează în 70-80% din cazuri. În rândul pacienților infectați cu HIV, granuloamele sunt mai puțin organizate și frecvent sunt absente în totalitate, dar încărcăturile bacteriene sunt mai mari ca la pacienții seronegativi, cu o rată mai mare a pozitivării examenului microscopic și a culturilor. Diagnosticul diferențial se face cu o varietate de boli infecțioase, boli neoplazice, cum ar fi limfoamele și carcinoamele metastazate, și afecțiuni rare, precum boala Kikuchi (limfadenita histiocitară necrotizantă), boala Kimura și boala Castleman.

TB pleurală

Afectarea pleurală se întâlnește în aproximativ 20% din cazurile de TB extrapulmonară din SUA și de pretutindeni. Revărsatele pleurale izolate reflectă, de obicei, infecția primară, iar acumularea lichidului în spațiul pleural reprezintă o reacție de hipersensibilitate la antigenele micobacteriene. Boala pleurală poate apărea și în urma diseminării prin contiguitate de la nivelul parenchimului, așa cum se întâmplă în multe cazuri de pleurită care însoțește boala postprimară. În funcție de intensitatea răspunsului, revărsatul poate fi în cantitate mică, trecând neobservat și având o rezoluție spontană, sau poate fi suficient de mare încât să determine apariția simptomelor, precum febra, durerea toracică de tip pleuritic și dispneea. Semnele decelate la examenul obiectiv sunt cele întâlnite în cazul oricărui revărsat pleural: matitate la percuție și absența murmurului vezicular. Radiografia toracică evidențiază revărsatul și, în până la o treime din cazuri, se observă și o leziune parenchimatoasă. Toracocenteza este necesară pentru a stabili natura revărsatului și pentru a face diagnosticul diferențial cu alte etiologii. Lichidul are o culoare gălbuie și câteodată este hemoragic. Este un exsudat cu o concentrație a proteinelor > 50% decât cea din ser (de obicei, aproximativ 4-6 g/dL), o glicorahie normală sau scăzută, un pH de aproximativ 7,3 (ocazional < 7,2) și leucocite prezente (de obicei 500-6.000/μL). Inițial, neutrofilele pot predomina, dar, ulterior, aspectul tipic este de predominanță a limfocitelor. Celulele mezoteliale sunt în general rare sau absente. Pe frotiul realizat direct din lichidul pleural, BAAR sunt vizibili doar în 10-25% din cazuri, dar culturile pot fi pozitive pentru *M. tuberculosis* în 25-75% din cazuri; culturile pozitive sunt cel mai frecvent întâlnite la cazurile de tuberculoză postprimară. Determinarea valorii concentrației adenozin deaminazei (ADA) în lichidul pleural este un test de screening folositor: tuberculoza este practic exclusă dacă valoarea este foarte scăzută. Lizozimul este, de asemenea, prezent în revărsatul pleural. Poate fi utilă determinarea valorii IFN-γ, fie direct, fie prin stimularea limfocitelor T sensibilizate cu antigene micobacteriene. Biopsia aspirativă cu ac fin este deseori necesară pentru stabilirea diagnosticului și relevă prezența granuloamelor și/sau conduce la obținerea culturilor pozitive în până la 80% din cazuri. Această formă de TB pleurală răspunde rapid la terapia antibiotică și se poate remite spontan. Administrarea concomitentă de glucocorticoizi poate reduce durata febrei și/sau a durerii toracice, dar beneficiul acesteia nu este dovedit.

Empiemul tuberculos este o complicație mai rară a tuberculozei pulmonare. De obicei, este rezultatul rupturii unei caverne, cu revărsarea unui număr mare de microorganisme în spațiul pleural. Acest proces poate crea o fistulă bronhopulmonară, cu evidențierea aerului în spațiul pleural. Radiografia toracică arată hidropneumotorax cu nivel hidro-aeric. Lichidul pleural este purulent, de densitate crescută și conține un număr mare de limfocite. Frotiurile tratate cu acid-alcool și culturile pentru evidențierea micobacteriilor sunt frecvent pozitive. Drenajul chirurgical este de obicei necesar ca tratament adjuvant terapiei medicamentoase. Empiemul tuberculos poate conduce la fibroză pleurală severă și boală pulmonară restrictivă. Îndepărtarea pleurei viscerale îngroșate (decorticare) este ocazional necesară pentru a îmbunătăți funcția pulmonară.

TB a căilor respiratorii superioare

Tuberculoza căilor respiratorii superioare este aproape întotdeauna o complicație a TB pulmonare cavitare avansate și poate afecta laringele, faringele și epiglota. Printre simptome se numără disfonia și disfagia, adăugate tusei productive

cronice. Semnele depind de localizare, iar laringoscopic se pot observa ulcerații. Frotiurile din spută pentru decelarea BAAR sunt frecvent pozitive, dar, în unele cazuri, poate fi necesară biopsia pentru stabilirea diagnosticului. Carcinomul laringian poate avea trăsături asemănătoare, dar este de obicei nedureros.

TB genito-urinară

TB genito-urinară este responsabilă pentru aproximativ 10-15% din toate cazurile de TB extrapulmonară din SUA și de pretutindeni, și poate afecta orice porțiune a tractului genito-urinar. Simptomele locale sunt predominante, iar până la 75% din pacienți pot prezenta anomalii decelabile pe radiografia toracică, sugerând o afectare pulmonară concomitentă. Pacienții se prezintă frecvent acuzând micțiuni frecvente, disurie, nicturie, hematurie și dureri abdominale sau la nivelul flancurilor. Totuși, aceștia pot fi asimptomatici, iar boala să fie descoperită doar după ce s-au dezvoltat leziunii distructive severe la nivel renal. Analiza urinei dă rezultate anormale în 90% din cazuri, decelând piurie și hematurie. Prezența piuriei însoțită de culturi negative și un pH urinar acid ridică suspiciunea de TB. Pielografia IV, examinarea CT sau RMN abdominal **(fig. 70-7)** pot evidenția deformări și obstrucții, iar calcificările și stricturile ureterale sunt descoperiri sugestive. Culturile realizate din trei probe de urină matinală furnizează diagnosticul definitiv în aproape 90% din cazuri. Stricturile ureterale severe pot conduce la hidronefroză și injurie renală. TB genitală este diagnosticată mai frecvent la femei ca la bărbați. La pacienții de sex feminin, afectează trompele uterine și endometrul și poate cauza infertilitate, dureri pelviene și anomalii ale ciclului menstrual. Pentru precizarea diagnosticului este necesară efectuarea biopsiei sau a culturilor din probele obținute prin dilatare și chiuretaj. La pacienții de sex masculin, TB genitală afectează în mod preferențial epididimul, cu apariția unei mase ușor sensibile la palpare, care poate drena la exterior prin intermediul unui traiect de fistulizare; de asemenea, pot apărea orhita și prostatita. La aproape jumătate din cazurile de TB genito-urinară, afectarea tractului urinar este de asemenea prezentă. TB genito-urinară răspunde bine la terapia medicamentoasă.

TB osteoarticulară

În SUA, TB osteoarticulară este responsabilă pentru aproximativ 10% din cazurile de TB extrapulmonară. În cazul afectării osoase și articulare, patogeneza este legată de reactivarea unor focare hematogene sau de diseminarea de la nivelul ganglionilor limfatici paravertebrali adiacenți. Cel mai frecvent, sunt afectate articulațiile solicitate din punct de vedere gravitațional (coloana vertebrală în 40% din cazuri, șoldurile în 13% din cazuri și genunchii în 10% din cazuri). TB vertebrală (morbul lui Pott sau spondilita tuberculoasă; **fig 70-8**) afectează frecvent două sau mai multe corpuri vertebrale adiacente. Coloana vertebrală superioară este cea mai frecventă localizare a TB vertebrale la copii, în timp ce vertebrele toracice inferioare și lombare superioare sunt cel mai frecvent afectate în cazul adulților. De la unghiul antero-superior sau inferior al corpului vertebral, leziunea ajunge lent la corpul vertebral adiacent, afectând ulterior discul intervertebral. În fazele avansate ale bolii, colapsul corpilor vertebrali conduce la cifoză (*gibozitate*). Se poate constitui, de asemenea, un abces paravertebral „rece". La nivelul coloanei vertebrale superioare, acest abces poate difuza și penetra peretele toracic, având aspectul unei mase tisulare de consistență moale. La nivelul coloanei vertebrale inferioare, se poate extinde la nivelul ligamentelor inghinale și se poate prezenta ca abces al mușchiului psoas. Examenul CT sau RMN evidențiază leziunea caracteristică și sugerează etiologia. Diagnosticul diferențial se face cu tumori și alte infecții. În mod caracteristic, osteomielita bacteriană cu germeni piogeni afectează discul intervertebral foarte precoce și produce scleroză rapidă. Aspirarea abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, având în vedere că, de obicei, culturile sunt pozitive, iar aspectul histologic este tipic. O complicație cu efect catastrofal al morbului lui Pott este paraplegia, cauzată, de obicei, de un abces sau de o leziune cu efect compresiv asupra măduvei spinării. Parapareza cauzată de un abces cu dimensiuni crescute este o urgență medicală și necesită drenaj rapid. TB localizată la articulația șoldului afectează de obicei capul femural și cauzează durere. TB localizată la nivelul genunchiului produce durere și edem. Dacă boala nu este diagnosticată, articulațiile pot fi distruse. Pentru stabilirea diagnosticului, este necesară examinarea lichidului sinovial, care, ca aspect, are o consistență crescută, cu o concentrație mare de proteine și un număr de celule variabil. Culturile din lichidul sinovial sunt pozitive într-un procent crescut de cazuri, dar biopsia sinovială și culturile tisulare pot fi necesare pentru stabilirea diagnosticului. TB osteoarticulară răspunde la terapia medicamentoasă, dar în cazurile severe poate fi necesar tratamentul chirurgical.

Meningita tuberculoasă și tuberculomul

Tuberculoza sistemului nervos central este responsabilă pentru aproximativ 5% din cazurile de tuberculoză

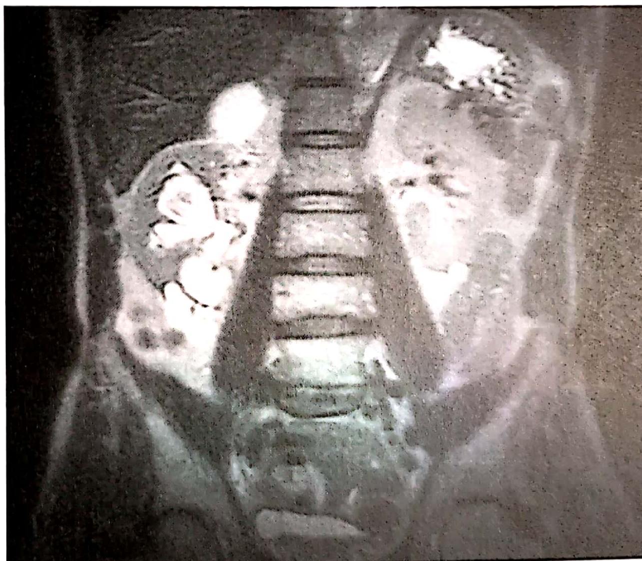


FIGURA 70-7
Examen RMN care evidențiază tuberculoză renală confirmată prin culturi. Plan coronal în secvența T2: secțiuni coronale care evidențiază câteva leziuni în rinichiul drept, atât la nivel cortical, cât și medular. (Prin amabilitatea dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, Universitatea din Brescia, Italia; cu permisiune.)



FIGURA 70-8
Examen CT care evidențiază distrugerea pediculului drept al vertebrei T10, cauzată de morbul lui Pott. Pacienta, o femeie de origine asiatică în vârstă de 70 de ani, s-a prezentat pentru dureri la nivelul spatelui și scădere în greutate. Biopsia a evidențiat prezența tuberculozei. (Prin amabilitatea dr. Charles L. Daley, Universitaty of California, San Francisco; cu permisiune.)

extrapulmonară din SUA. Este întâlnită cel mai frecvent la copii mici, dar apare și la adulți, în special la cei infectați cu HIV. Meningita tuberculoasă se dezvoltă prin diseminarea hematogenă a TB pulmonare primare sau postprimare sau prin ruptura unui tuberculom subependimar în spațiul subarahnoidian. În mai mult de jumătate din cazuri, pe radiografia toracică se observă semne ale unor leziuni pulmonare vechi sau un aspect miliar. Boala se manifestă frecvent insidios, cu cefalee și alterarea ușoară a statusului mintal, după un prodrom cu durată de câteva săptămâni, cu febră de intensitate mică, alterarea stării generale, anorexie și iritabilitate. Dacă nu este diagnosticată, meningita tuberculoasă poate evolua într-un mod acut, cu cefalee severă, confuzie, letargie, alterarea stării de conștiență și redoare de ceafă. În mod tipic, boala evoluează 1-2 săptămâni, o perioadă mai lungă decât cea întâlnită în meningita bacteriană. Deoarece afectarea meningelui este pronunțată la baza encefalului, pareza nervilor cranieni (nervii oculomotori în special) este o manifestare frecventă, iar afectarea arterelor cerebrale poate produce ischemie focală. În fazele avansate, apare coma, însoțită de hidrocefalie și hipertensiune intracraniană.

Puncția lombară este baza diagnosticului. În general, examenul lichidului cefalorahidian (LCR) evidențiază un număr crescut de leucocite (până la 1.000/μL), de obicei cu predominanța limfocitelor, dar câteodată cu predominanța neutrofilelor în faza precoce, o proteinorahie de 1-8 g/L (100-800 mg/dL) și o glicorahie scăzută. Totuși, oricare dintre acești parametri poate avea valori normale. În până la o treime din cazuri, se pot observa BAAR pe frotiul efectuat din sedimentul LCR, dar puncțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. Culturile efectuate din LCR stabilesc diagnosticul în până la 80% din cazuri și rămân de elecție. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) are o sensibilitate de până la 80%, dar procentul de rezultate fals-pozitive atinge 10%. Investigațiile imagistice (CT și RMN) pot evidenția hidrocefalie sau îngroșarea anormală a ventriculelor bazale și a ependimului. Dacă nu este recunoscută, meningita tuberculoasă este întotdeauna fatală. Această patologie răspunde la terapia medicamentoasă; totuși, sechelele neurologice apar în 25% din cazurile tratate, în cea mai mare parte la cei la care diagnosticul a fost stabilit cu întârziere. Studiile clinice au demonstrat că, la pacienții care au primit terapie adjuvantă cu glucocorticoizi, aspectul și valorile presionale crescute ale LCR au revenit mai rapid la normal. Intr-un studiu, terapia adjuvantă cu dexametazonă (0,4 mg/kg pe zi, administrată IV cu scăderea dozei cu 0,1 mg/kg pe săptămână până în cea de-a patra săptămână, când s-a administrat 0,1 mg/kg pe zi, urmată de 4 mg/zi administrată oral, cu scăderea dozei cu 1 mg pe săptămână până în săptămâna a patra, când s-a administrat 1 mg/zi) a îmbunătățit semnificativ șansele de supraviețuire la persoanele cu vârstă > 14 ani, dar nu a scăzut frecvența sechelelor neurologice.

Tuberculomul, o manifestare rară a TB sistemului nervos central, se prezintă sub forma uneia sau a mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu și provoacă de obicei convulsii și semne de focar. Examinarea CT sau RMN arată leziuni sub formă de inel, cu priză de contrast, dar biopsia este necesară pentru stabilirea diagnosticului.

TB gastrointestinală

Tuberculoza gastrointestinală este rară, fiind responsabilă de până la 3,5% din cazurile de tuberculoză extrapulmonară din SUA. Sunt implicate diferite mecanisme patogenice: însămânțarea directă prin înghițirea sputei, diseminarea hematogenă sau ingestia de lapte provenit de la vaci afectate de TB bovină (des întâlnită în zonele în curs de dezvoltare). Cu toate că orice porțiune a tractului gastrointestinal poate fi afectată, localizările cele mai frecvente sunt ileonul terminal și cecul. Pacienții se prezintă frecvent cu dureri abdominale (similare cu cele întâlnite în caz de apendicită) și edem, obstrucție, hematochezie și o masă palpabilă la nivelul abdomenului. Febra, scăderea în greutate, anorexia și transpirațiile nocturne sunt de asemenea frecvente. În afectarea peretelui intestinal, ulcerațiile și fistulele pot simula tabloul întâlnit în boala Crohn; diagnosticul diferențial cu această patologie este întotdeauna dificil. Fistulele anale trebuie să conducă la investigarea unei TB rectale. Având în vedere că tratamentul chirurgical este necesar în majoritatea cazurilor, diagnosticul poate fi stabilit prin examenul histologic și culturile realizate din probele prelevate intraoperator.

Peritonita tuberculoasă apare fie prin diseminarea directă a bacililor tuberculoși de la nivelul ganglionilor limfatici rupți și a organelor intraabdominale (de exemplu, TB genitală la femei), fie prin diseminare hematogenă. Durerile abdominale nespecifice, febra și ascita trebuie să ridice suspiciunea de peritonită tuberculoasă. Existența cirozei concomitente la pacienții cu peritonită tuberculoasă complică diagnosticul. În cazul peritonitei tuberculoase, la paracenteză se evidențiază un lichid cu caracter de exsudat, cu un conținut crescut în proteine și leucocitoză, de obicei predominând limfocitele (cu toate că, ocazional, predomină neutrofilele). Sensibilitatea frotiului direct și a culturilor este relativ scăzută. Cultivarea unui volum crescut de lichid de ascită poate crește sensibilitatea, dar biopsia peritoneală (cu o probă obținută cel mai bine prin laparoscopie) este deseori necesară pentru stabilirea diagnosticului.

TB pericardică (pericardita tuberculoasă)

Produsă fie prin diseminarea directă de la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali sau hilari adiacenți, fie prin diseminare hematogenă, TB pericardică a fost deseori o boală a persoanelor vârstnice în țările cu o prevalență scăzută a TB. Totuși, apare frecvent și la pacienții infectați cu HIV. În unele serii de cazuri, ratele de fatalitate cresc până la 40%. Debutul poate fi subacut, cu toate că este posibilă o prezentare acută, cu dispnee, febră, durere retrosternală surdă și frecătură pericardică. În multe cazuri, în evoluție apare revărsatul. Într-un final, pot apărea simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă (cap. 21). În prezența revărsatului, trebuie suspectată TB, dacă pacientul face parte dintr-o populație la risc (dacă este infectat cu HIV sau provine dintr-o țară cu prevalență crescută), dacă există dovezi că TB a afectat anterior alte organe sau dacă, la ecocardiografie, CT sau RMN, se evidențiază prezența revărsatului și a îngroșării de-a lungul spațiului pericardic. Diagnosticul definitiv este stabilit prin pericardiocenteză cu ghidaj ecocardiografic. Lichidul pericardic trebuie trimis la laborator în vederea analizei biochimice, citologice și microbiologice. Revărsatul are caracter de exsudat, cu un număr crescut de limfocite și monocite. Revărsatul hemoragic este frecvent. Examinarea directă a frotiurilor dă foarte rar rezultate pozitive. Culturile efectuate din lichidul pericardic evidențiază prezența *M. tuberculosis* în până la două treimi din cazuri, în timp ce biopsia pericardică are o sensibilitate mai mare. Etiologia tuberculoasă poate fi sugerată de nivelurile crescute de ADA, lizozim și IFN-γ. Tehnica PCR poate fi, de asemenea, utilă pentru diagnostic.

În absența tratamentului, TB pericardică este de obicei fatală. Chiar și dacă este tratată, pot apărea complicații, printre care pericardita constrictivă cronică, cu îngroșarea pericardului, fibroză și câteodată calcificare, ce poate fi vizibilă pe radiografia toracică. Studiile sistematice și meta-analizele arată că terapia adjuvantă cu glucocorticoizi rămâne controversată, fără să existe dovezi concludente ale beneficiilor asupra principalelor efecte ale pericarditei – adică nu are un impact semnificativ asupra dispariției revărsatului, nu există o diferență semnificativă a statusului funcțional după tratament și nu există o scădere semnificativă a frecvenței de apariție a constricției sau a decesului. Totuși, la pacienții infectați cu HIV, glucocorticoizii îmbunătățesc statusul funcțional după tratament.

Cauzată de diseminarea directă de la nivelul pericardului sau prin diseminarea limfatică retrogradă de la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali afectați, miocardita tuberculoasă este o boală extrem de rară. De obicei, este fatală și este diagnosticată postmortem.

TB miliară sau diseminată

TB miliară se produce prin diseminarea hematogenă a bacililor tuberculoși. Cu toate că la copii este deseori consecința infecției primare, la adulți poate fi cauzată fie de infecția recentă, fie de reactivarea focarelor vechi diseminate. De obicei, leziunile sunt granuloame de culoare gălbuie, cu diametrul de 1-2 mm, care seamănă cu semințele de mei (astfel se explică termenul de *miliară*, atribuit de anatomopatologii secolului al XIX-lea). Manifestările clinice sunt nespecifice și variază în funcție de principala localizare afectată. În majoritatea cazurilor, pacienții se prezintă cu febră, transpirații nocturne, anorexie, stare de slăbiciune și scădere în greutate. Câteodată, pacienții prezintă tuse, simptome respiratorii din cauza afectării pulmonare și simptome abdominale. La examenul obiectiv, se poate decela hepatomegalie, splenomegalie și limfadenopatii. Examenul oftalmologic poate evidenția în până la 30% din cazuri prezența tuberculilor coroizi, care sunt patognomonici pentru TB miliară. Un nivel ridicat de suspiciune este necesar pentru diagnosticul de TB miliară. Radiografia toracică (fig. 70-4) evidențiază frecvent un tipar miliar reticulonodular (vizibil mai ușor pe radiografiile subexpuse). În fazele precoce și la pacienții infectați cu HIV, aspectul radiologic poate să nu prezinte modificări. Radiologic, se mai pot vizualiza infiltrate în cantitate mare, infiltrate interstițiale (în special la pacienții infectați cu HIV) și revărsat pleural. Examinarea la microscop a frotiurilor realizate din spută este negativă în 80% din cazuri. Pot fi observate diferite modificări de ordin hematologic, printre care anemie cu leucopenie, limfopenie, leucocitoză cu neutrofilie și reacții de tip leucemoid și policitemie. Au fost raportate cazuri de coagulare intravasculară diseminată. La pacienții cu afectare hepatică severă, se observă creșterea nivelurilor fosfatazei alcaline și alte valori anormale ale testelor funcționale hepatice. TCT-ul poate fi negativ în până la jumătate din cazuri, dar reactivitatea poate reapărea în timpul terapiei medicamentoase. Lavajul bronhoalveolar și biopsia transbronșică au o probabilitate mai mare de obținere a confirmării bacteriologice. În multe cazuri, se observă granuloame în probele de biopsie de măduvă osoasă sau hepatică. Dacă nu este recunoscută, TB miliară este letală. Totuși, dacă este instituit tratamentul adecvat precoce, vindecarea este posibilă. Nu s-a dovedit că terapia cu glucocorticoizi ar aduce beneficii.

Tuberculoza miliară criptică este o formă rară, întâlnită la persoanele vârstnice, care se caracterizează printr-o evoluție cronică cu febră ușoară intermitentă, anemie și, în final, afectare meningeală urmată de deces. O formă acută septicemică, *TB miliară areactivă*, apare foarte rar și este cauzată de diseminarea masivă pe cale hematogenă a bacililor tuberculoși. Pancitopenia este frecventă în această formă a bolii, care conduce rapid la deces. Examinarea postmortem evidențiază leziuni necrotice multiple, dar negranulomatoase („areactive").

Forme extrapulmonare mai rare

TB poate determina apariția corioretinitei, uveitei, panoftalmitei și conjunctivitei flictenulare dureroase în cadrul reacției de hipersensibilitate. Otita tuberculoasă este rară și se manifestă prin pierderea auzului, otoree și perforația membranei timpanice. La nivelul nazofaringelui, TB poate simula granulomatoza însoțită de poliangeită. Printre manifestările cutanate ale TB, se numără infecția primară cauzată de inocularea directă, ulcerele cronice și abcesele, scrofuloza, lupusul vulgar (care se manifestă cu noduli, plăci și fisuri), leziunile miliare și eritemul nodos. Mastita tuberculoasă apare prin diseminarea limfatică retrogradă, deseori de la nivelul ganglionilor limfatici axilari. TB corticosuprarenalei este o formă a bolii diseminate, care se manifestă rar prin insuficiență corticosuprarenaliană. TB congenitală este cauzată de diseminarea transplacentară a bacililor tuberculoși către făt sau de ingestia de lichid amniotic contaminat. Această boală rară afectează ficatul, splina, ganglionii limfatici și diverse alte organe.

TB asociată infecției cu HIV

(Vezi, de asemenea, cap. 93) La nivel mondial, tuberculoza este una dintre cel mai frecvent întâlnite boli la persoanele infectate cu HIV și o cauză majoră de deces. În câteva țări din Africa, frecvența infecției cu HIV în rândul pacienților cu TB atinge 70-80% în anumite zone urbane. O persoană cu TCT pozitivă, care devine infectată cu HIV, are un risc anual de 3-13% de a dezvolta TB activă. O nouă infecție TB contractată de o persoană infectată cu HIV poate conduce la boală activă în câteva săptămâni, mai degrabă decât luni sau ani. TB poate apărea în orice stadiu al infecției cu HIV, iar prezentarea ei variază în funcție de stadiu. Atunci când IMC este doar parțial compromisă, TB pulmonară se manifestă într-un mod tipic (fig. 70-4 și 70-5), cu infiltrate și cavitație în lobii superiori și fără limfadenopatii semnificative sau revărsat pleural. În fazele avansate ale infecției cu HIV, este mai frecvent un tipar asemănător TB primare, cu infiltrate difuze interstițiale sau miliare, cavitație redusă sau absentă și adenopatii intratoracice. Totuși, aceste forme devin mai rare datorită creșterii utilizării tratamentului antiretroviral (TARV). Per ansamblu, frotiurile realizate din spută pot fi pozitive mai rar în rândul pacienților cu TB și infecție cu HIV decât în rândul celor fără infecție HIV. Astfel, diagnosticul de TB poate fi neobișnuit de dificil, în special având în vedere varietatea de boli pulmonare legate de infecția cu HIV care mimează TB. TB extrapulmonară este frecventă în rândul pacienților infectați cu HIV. În diferite studii, TB extrapulmonară, izolată sau asociată bolii pulmonare, s-a înregistrat în 40-60% din toate cazurile de persoane cu co-infecție cu HIV. Cele mai frecvente forme sunt TB limfatică, diseminată, pleurală sau pericardică. Micobacteriemia și meningita sunt, de asemenea, frecvente, în special în fazele avansate ale infecției cu HIV. Diagnosticul de tuberculoză la pacienții infectați cu HIV poate fi dificil nu doar din cauza frecvenței crescute a frotiurilor din spută negative (până la 40% în cazurile de TB pulmonară confirmate prin culturi), dar și din cauza modificărilor radiologice atipice, absenței formării de granuloame în fazele avansate și rezultatului negativ la TCT. Întârzierile în administrarea tratamentului pot fi fatale.

Exacerbarea semnelor și a simptomelor respiratorii sau sistemice, a modificărilor radiologice și a analizelor de laborator produse de TB poartă denumirea de *sindromul de reconstrucție imună inflamatoare* (IRIS). Acesta a fost asociat cu administrarea TARV, apărând de obicei la 1-3 luni după inițierea tratamentului. IRIS este mai frecvent la pacienții cu un status avansat de imunosupresie și TB extrapulmonară. „Demascarea IRIS" se poate produce după inițierea TARV la pacienții cu TB subclinică nediagnosticată. Mecanismul patogen presupus în cazul IRIS constă într-un răspuns imun declanșat de antigene eliberate de bacilii care sunt distruși de chimioterapia eficientă și care este asociat temporar cu îmbunătățirea funcției sistemului imunitar. Prioritatea în managementul unui posibil caz de IRIS este asigurarea că sindromul clinic nu este cauzat de eșecul terapiei anti-TB sau de dezvoltarea unei alte infecții. Reacțiile ușoare paradoxale pot fi controlate cu tratament simptomatic. Glucocorticoizii au fost utilizați pentru reacții mai severe, cu toate că utilizarea lor în acest context nu a fost evaluată oficial în cadrul studiilor clinice.

Recomandările cu privire la prevenirea și tratamentul tuberculozei la pacienții infectați cu HIV sunt prezentate în continuare.

DIAGNOSTIC

Cheia stabilirii diagnosticului de TB este un indice crescut de suspiciune. Diagnosticul nu este dificil de stabilit la un pacient cu risc înalt, de exemplu, o persoană alcoolică, fără adăpost, care se prezintă cu simptome tipice și un aspect clasic pe radiografia toracică, ce evidențiază infiltrate cu cavități la nivelul lobilor superiori (fig. 70-5). Pe de altă parte, diagnosticul poate fi ușor de omis la un pacient vârstnic, cu domiciliul într-un azil, sau la un adolescent cu un infiltrat focal. Diagnosticul este frecvent suspectat atunci când radiografia toracică a unui pacient evaluat pentru simptome respiratorii are un aspect anormal. Dacă pacientul nu are alte afecțiuni medicale care pot produce complicații și conduce la imunosupresie, radiografia toracică poate evidenția infiltrate tipice, cu cavitație la nivelul lobului pulmonar superior (fig 70-5). Cu cât este mai lungă perioada dintre debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului, cu atât este mai probabilă descoperirea unei boli cavitare. Din contră, pacienții cu imunosupresie, inclusiv cei infectați cu HIV, pot avea un aspect „atipic" la radiografia toracică, de exemplu, infiltrate în zonele inferioare, fără formarea cavernelor.

EXAMENUL MICROSCOPIC AL BAAR

Diagnosticul prezumtiv se bazează frecvent pe vizualizarea BAAR la examinarea microscopică a unei probe diagnostice, precum un frotiu realizat din spută expectorată sau din fragment tisular (de exemplu, un fragment bioptic dintr-un ganglion limfatic). Cu toate că este o metodă ieftină, examinarea microscopică a BAAR are o sensibilitate relativ scăzută (40-60%) în cazurile de TB pulmonară confirmate prin culturi. Metoda tradițională, examinarea prin microscopie optică a probelor colorate prin metoda Ziehl-Neelsen cu fucsină bazică, este satisfăcătoare, cu toate că necesită mult timp. Majoritatea laboratoarelor moderne care procesează un număr crescut de probe diagnostice folosesc colorația auramină-rodamină și microscopia cu fluorescență. Microscoapele mai ieftine, cu fluorescență pe bază de diodă emițătoare de lumină (LED), sunt în prezent disponibile și ar trebui, cu timpul, să înlocuiască microscoapele optice și cu fluorescență convenționale, facilitând în special utilizarea acestei tehnologii în țările în curs de dezvoltare. În cazul pacienților cu suspiciune de TB pulmonară, este recomandat ca două sau trei probe de spută, preferabil recoltate dimineața devreme, să fie trimise la laborator pentru examenul microscopic al BAAR și culturi pentru micobacterii. Studiile recente au evidențiat că două probe colectate în cursul aceleiași vizite pot să fie la fel de eficiente ca trei. Dacă este obținut un fragment tisular, este foarte important ca porțiunea de probă destinată realizării culturilor să nu fie pusă în formaldehidă. Utilizarea examinării microscopice a BAAR în cazul urinei sau al lichidului de lavaj gastric este limitată de prezența micobacteriilor comensuale, care poate conduce la rezultate fals-pozitive.

CULTURA MICOBACTERIANĂ

Diagnosticul definitiv depinde de izolarea și identificarea *M. tuberculosis* într-o probă clinică sau identificarea unei secvențe ADN specifice printr-un test de amplificare a acizilor nucleici (vezi în continuare). Probele pot fi inoculate

pe un mediu pe bază de ou sau pe bază de agar (de exemplu, Löwenstein-Jensen sau Middlebrook 7H10) și incubate la 37°C (în atmosferă cu 5% CO_2 pentru mediul Middlebrook). Deoarece majoritatea speciilor de micobacterii, printre care și *M. tuberculosis*, au creștere lentă, pot fi necesare 4-8 săptămâni până când este detectată creșterea. Cu toate că *M. tuberculosis* poate fi identificată prezumtiv pe baza timpului de creștere și a morfologiei și pigmentării coloniilor, au fost folosite în mod tradițional o varietate de teste biochimice pentru diferențierea speciilor micobacteriene izolate. În laboratoarele moderne, dotate corespunzător, folosirea mediilor de cultură lichide pentru izolare și identificarea speciei prin metode de diagnostic molecular sau cromatografie la presiuni înalte în mediu lichid a acizilor micolici au înlocuit izolarea pe medii solide și identificarea prin teste biochimice. Un test rapid imunocromatografic cu flux lateral, ieftin, bazat pe detectarea antigenului MTP64 poate fi folosit și pentru identificarea de specie a complexului *M. tuberculosis* în izolatele din cultură. Aceste metode noi, care trebuie introduse rapid în țările în curs de dezvoltare, au scăzut timpul necesar pentru confirmarea bacteriologică a TB la 2-3 săptămâni.

AMPLIFICAREA ACIZILOR NUCLEICI

Sunt disponibile câteva sisteme de testare bazate pe amplificarea acizilor nucleici ai micobacteriilor. Aceste sisteme permit diagnosticarea TB în câteva ore, având o specificitate înaltă și o sensibilitate care se apropie de cea a culturilor. Aceste teste sunt cele mai utile pentru confirmarea rapidă a TB la persoanele cu probe BAAR pozitive, dar sunt utile și pentru diagnosticul TB pulmonare și extrapulmonare cu probe BAAR negative. În centrele în care aceste teste sunt disponibile, testele bazate pe amplificarea acizilor nucleici ar trebui folosite pentru cel puțin o probă de la nivelul tractului respirator la pacienții la care există suspiciunea de TB pulmonară.

TESTAREA SENSIBILITĂȚII LA MEDICAMENTE

Tulpina de *M. tuberculosis* izolată inițial trebuie testată pentru sensibilitatea la izoniazidă și rifampicină pentru a detecta MDR-TB, în special dacă sunt identificați unul sau mai mulți factori de risc pentru rezistența la medicamente, dacă pacientul nu răspunde la terapia inițială sau boala recidivează după încheierea tratamentului (vezi „Eșecul terapiei și recidiva"). În plus, teste de sensibilitate extinse pentru medicamentele anti-TB de a doua linie (în special, flurochinolonele și medicamentele injectabile) sunt obligatorii atunci când este identificată MDR-TB. Testele de sensibilitate se pot realiza direct (pe baza probei clinice) sau indirect (pe baza culturilor micobacteriene) pe medii solide sau lichide. Rezultatele sunt obținute rapid, prin testele de sensibilitate directe pe mediu lichid, cu un timp de raportare mediu de trei săptămâni. Dacă se folosesc teste indirecte pe mediu solid, rezultatele pot să nu fie disponibile mai devreme de opt săptămâni. S-au dezvoltat metode de diagnostic molecular pentru identificarea rapidă a mutațiilor genetice despre care se cunoaște că se asociază cu rezistența la rifampicină sau izoniazidă (precum metodele de hibridizare liniară). Aceste metode sunt implementate pe scară largă pentru screeningul pacienților cu risc crescut de TB rezistentă la medicamente. Până când nu se va dezvolta capacitatea de efectuare a testelor de diagnostic molecular, câteva metode necomerciale de testare a sensibilității la medicamente și cultivare (de exemplu, sensibilitatea la medicamente observată prin microscopie, teste bazate pe nitrat reductază și teste redox colorimetrice) pot fi folositoare în laboratoarele cu resurse limitate. Utilizarea lor este limitată la laboratoarele naționale de referință cu eficiență dovedită și un control extern al calității adecvat.

PROCEDURI RADIOLOGICE

Așa cum a fost precizat mai devreme, suspiciunea inițială de TB pulmonară este frecvent bazată pe un aspect anormal al radiografiei toracice la un pacient cu simptome respiratorii. Cu toate că tabloul „clasic" este cel de afectare a lobilor superiori cu infiltrate și caverne (fig. 70-5), practic poate fi întâlnit orice aspect radiologic – de la un film normal sau un nodul pulmonar solitar la infiltrate alveolare difuze, la un pacient cu sindrom de detresă respiratorie a adultului. În era SIDA, niciun aspect radiologic nu poate fi considerat patognomonic. Examenul CT (fig. 70-6) poate fi folositor pentru interpretarea aspectelor care ridică întrebări pe radiografia toracică simplă și pentru diagnosticarea unor forme de TB extrapulmonară (de exemplu, morbul lui Pott; fig. 70-8). RMN-ul este util pentru diagnosticul TB intracraniene.

PROCEDURI DIAGNOSTICE SUPLIMENTARE

Atunci când există suspiciunea de TB pulmonară, pot fi utilizate teste diagnostice suplimentare. Inducerea producției de spută prin nebulizarea ultrasonică de ser hiperton poate fi utilă la pacienții care nu pot produce o probă de spută în mod spontan. Frecvent, la pacienții cu un aspect radiologic anormal care corespunde unor alte diagnostice (de exemplu, carcinom bronșic), se practică bronhoscopie fibroscopică cu periaj bronșic și biopsie endobronșică sau transbronșică a leziunii. De asemenea, se poate efectua lavajul bronhoalveolar la nivelul segmentului pulmonar care conține modificarea patologică. În toate cazurile, este esențial ca proba să fie trimisă pentru efectuarea examenului microscopic pentru BAAR și a culturilor micobacteriene. Pentru diagnosticul TB pulmonare primare la copii, care frecvent nu expectorează spută, probele de spută induse și probele recoltate matinal din lavajul gastric pot conduce la culturi pozitive.

Procedurile invazive de diagnostic sunt indicate pentru pacienții la care există suspiciunea de TB extrapulmonară. Pe lângă testarea probelor prelevate din zonele afectate (de exemplu, LCR pentru meningita tuberculoasă, lichid pleural și fragmentele bioptice pentru afectarea pleurală), biopsia și cultivarea probelor din măduva osoasă și din ficat au, de asemenea, o sensibilitate bună pentru diagnosticarea TB diseminate (miliare), în special la pacienții infectați cu HIV, care au și o frecvență crescută a hemoculturilor pozitive. În unele cazuri, culturile sunt negative, dar diagnosticul clinic de TB este susținut de argumente epidemiologice sugestive (de exemplu, istoric de contact apropiat cu un pacient contagios), un test pozitiv TCT sau de eliberare a IFN-γ (IGRA; vezi în continuare) și un răspuns la tratament clinic și radiologic compatibil. În SUA și în alte țări industrializate cu frecvență scăzută a TB, unii pacienți cu un aspect anormal delimitat pe radiografia toracică și spută pozitivă pentru BAAR

sunt infectați cu micobacterii netuberculoase, cel mai frecvent microorganisme din complexul *M. avium* sau *M. kansasii* (cap. 72). Printre factorii care susțin diagnosticul de boală micobacteriană netuberculoasă în detrimentul celui de TB, se numără absența factorilor de risc pentru TB, TCT sau IGRA negativ și prezența bolii pulmonare cronice de fond.

Pacienții cu TB și infecție cu HIV asociată pun câteva probleme de diagnostic (vezi „Tuberculoza asociată infecției cu HIV", mai sus). Mai mult, pacienții infectați cu HIV care au culturi din spută și frotiuri pozitive pentru BAAR pot avea o radiografie toracică normală. Odată cu dezvoltarea TARV, apariția unei boli diseminate cu *M. avium*, care ar putea să fie confundată cu TB, a devenit mult mai rară.

TESTE SEROLOGICE ȘI ALTE TESTE ADJUVANTE PENTRU DIAGNOSTICUL TB ACTIVE

Mai multe teste serologice bazate pe detectarea anticorpilor față de o varietate de antigene micobacteriene sunt puse pe piață în țări în curs de dezvoltare, dar nu și în SUA. Evaluările independente minuțioase, efectuate asupra acestor teste sugerează că nu sunt utile ca teste adjuvante pentru diagnostic, în special la persoanele cu o probabilitate scăzută de TB. Sunt analizate diverse metode pentru detectarea antigenelor micobacteriene în probele de diagnostic, dar, în prezent, acestea sunt limitate de sensibilitatea scăzută. Determinarea nivelurilor de ADA și IFN-γ în lichidul pleural poate fi un test adițional util pentru diagnosticul TB pleurale. Utilitatea acestor teste pentru diagnosticul altor forme de TB extrapulmonară (de exemplu, pericardică, peritoneală și meningiană) este mai puțin clară.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI LATENTE CU *M. TUBERCULOSIS*

Testarea cutanată la tuberculină

În 1891, Robert Koch a descoperit că unele componente ale *M. tuberculosis* într-un mediu de cultură lichid concentrat, produs denumit ulterior „vechea tuberculină", sunt capabile să determine o reacție cutanată atunci când sunt injectate subcutanat la pacienții cu TB. În 1932, Seibert și Munday au purificat acest produs prin precipitarea cu sulfat de amoniu pentru a produce o fracțiune proteică activă, cunoscută sub denumirea de *derivat proteic purificat al tuberculinei* (PPD). În 1941, PPD-S, dezvoltat de Seibert și Glenn, a fost ales ca standard internațional. Mai târziu, OMS și UNICEF au sponsorizat producția pe scară largă a unui lot standardizat de PPD (RT23) și l-au făcut disponibil pentru uz general. Principala limitare a PPD este lipsa de specificitate de specie, o caracteristică determinată de numărul crescut de proteine din acest produs care sunt conservate la diverse specii. În plus, subiectivitatea interpretării reacției cutanate, deterioarea produsului și diferențele dintre loturi limitează utilitatea PPD.

Testarea cutanată cu tuberculină – PPD (TCT) este cea mai folosită pe scară largă pentru screeningul infecției latente cu *M. tuberculosis* (LTBI). Testul are o valoare limitată pentru diagnosticul TB active din cauza sensibilității și specificității relativ reduse și a incapacității de a diferenția infecția latentă de boala activă. Reacțiile fals-negative sunt frecvente la pacienții imunodeprimați și la cei cu tuberculoză agresivă. Reacțiile fals-pozitive pot fi cauzate de infecții cu micobacterii netuberculoase (cap. 72) și de vaccinarea BCG.

Testele de determinare a eliberării de IFN-γ

Sunt disponibile două teste *in vitro* care măsoară eliberarea de IFN-γ de către limfocitele T ca răspuns la stimularea cu antigenele ESAT-6 și CFP-10, care au o specificitate mare pentru TB. Testul T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK) este un test imunoenzimatic (ELISpot), iar testul QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) este bazat pe reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) aplicată asupra sângelui integral pentru măsurarea IFN-γ. Testul QuantiFERON-TB Gold In-Tube, care facilitează colectarea sângelui și incubarea inițială, conține și un alt antigen specific, TB7.7.

Testele IGRA sunt mai specifice decât TCT pentru că determină mai puține reacții încrucișate în urma vaccinării BCG și a sensibilizării cauzate de micobacteriile netuberculoase. Cu toate că sensibilitatea pentru diagnosticarea infecției latente cu *M. tuberculosis* nu poate fi estimată direct din cauza lipsei unui test etalon, aceste teste au demonstrat o corelație mai bună decât TCT cu expunerea la *M. tuberculosis* la investigarea contactelor în zonele cu incidență scăzută. Totuși, performanța lor în zonele cu incidență crescută a TB și/sau infecției cu HIV a fost mult mai variată. Testele comparative directe asupra celor două teste în practica de rutină, deși limitate, sugerează că ELISpot are o rată mai scăzută a rezultatelor nedeterminate și, probabil, o sensibilitate mai crescută pentru diagnostic decât ELISA aplicată sângelui integral. Printre alte avantaje potențiale ale testelor IGRA se numără argumente de ordin logistic, necesitatea unui număr mai mic de vizite pentru efectuarea testului, evitarea unor măsurători oarecum subiective, precum indurația cutanată și posibilitatea de a efectua teste în serie fără a induce fenomenul de potențare (conversia spontană a TCT datorită activității de potențare a testelor TCT consecutive în rândul persoanelor vaccinate BCG și a celor infectate cu alte micobacterii). Testele IGRA necesită ca proba de sânge să fie recoltată de la pacient și transportată la laborator în timp util. Datorită specificității mari și a altor potențiale avantaje, testele IGRA ar putea înlocui TCT în diagnosticul infecției latente cu *M. tuberculosis* în zonele cu incidență scăzută și posibilități financiare crescute, unde reacțiile încrucișate cauzate de vaccinarea BCG ar putea avea un impact negativ asupra interpretării și utilității TCT.

Au fost emise recomandări la nivel național pentru folosirea testelor IGRA pentru diagnosticarea infecției latente cu *M. tuberculosis*. În SUA, testul IGRA este preferat în locul TCT pentru majoritatea persoanelor cu vârsta peste cinci ani la care se efectuează screening pentru infecția latentă cu *M. tuberculosis*. Totuși, în cazul celor care au risc crescut de progresie la tuberculoză activă (de exemplu, persoanele infectate cu HIV), oricare dintre teste poate fi folosit sau pot fi folosite amândouă pentru optimizarea sensibilității. Din cauza datelor puține cu privire la testarea IGRA la copii, TCT este testul preferat pentru testarea prezenței infecției latente cu *M. tuberculosis* la copiii cu vârstă mai mică de cinci ani. În Canada și în unele țări europene, este recomandată o abordare în doi pași a celor cu TCT pozitive – un TCT inițial, urmat de un test IGRA. Cu toate acestea, TCT poate potența un răspuns IGRA dacă intervalul dintre cele două teste depășește trei zile.

TRATAMENT Tuberculoză

Cele două obiective ale tratamentului sunt: (1) întreruperea transmiterii prin transformarea pacienţilor contagioşi în pacienţi necontagioşi şi (2) prevenirea morbidităţii şi a decesului prin vindecarea pacienţilor cu TB, concomitent cu prevenirea apariţiei rezistenţei la medicamente. Chimioterapia pentru TB a devenit posibilă odată cu descoperirea streptomicinei în 1943. Studiile clinice randomizate au arătat clar că administrarea streptomicinei la pacienţii cu TB cronică a scăzut ratele de mortalitate şi a condus la vindecare în majoritatea cazurilor. Totuşi, monoterapia cu streptomicină a fost frecvent asociată cu apariţia rezistenţei la acest medicament şi însoţită de eşecul tratamentului. Odată cu introducerea în practica clinică a acidului para-aminosalicilic (PAS) şi a izoniazidei, la începutul anilor 1950, a devenit axiomatic faptul că, pentru a vindeca TB, este necesară administrarea concomitentă a cel puţin doi agenţi faţă de care microorganismul este sensibil. Mai mult decât atât, studiile clinice au demonstrat că este necesară o perioadă lungă de administrare a tratamentului (12-24 de luni) pentru a preveni recidiva. Introducerea rifampicinei la începutul anilor 1970 a marcat era chimioterapiei eficiente cu durată scurtă, perioada tratamentului fiind < 12 luni. Descoperirea faptului că pirazinamida, care a fost folosită mai întâi în anii 1950, creşte potenţa biterapiei cu izoniazidă şi rifampicină, a condus la folosirea ca terapie standard a unei scheme de tratament cu durată de şase luni, formată din aceste trei medicamente.

MEDICAMENTE Patru medicamente principale sunt considerate agenţi de primă linie în tratamentul tuberculozei: izoniazida, rifampicina, pirazinamida şi etambutolul (**tabelul 70-2**). Aceste medicamente au o absorbţie bună la administrarea orală, ating vârful de concentraţie în ser la 2-4 ore şi sunt aproape complet eliminate în 24 de ore. Aceşti agenţi sunt recomandaţi pe baza activităţii lor bactericide (adică abilitatea lor de a reduce rapid numărul de microorganisme viabile şi de a lăsa pacientul necontagios), a activităţii de sterilizare (adică abilitatea de a distruge toţi bacilii şi, astfel, de a steriliza ţesuturile afectate, măsurată în funcţie de abilitatea de a preveni recidivele) şi ratele scăzute de inducere a rezistenţei la medicamente. Rifapentina şi rifabutina, două medicamente înrudite cu rifampicina, sunt de asemenea disponibile în SUA, fiind utile pentru anumiţi pacienţi. Pentru o discuţie detaliată despre medicamentele folosite pentru tratamentul tuberculozei, vezi cap. 73.

Din cauza eficacităţii mai reduse şi a unui grad mai crescut de intolerabilitate şi toxicitate, şase clase de medicamente de linia a doua sunt folosite, în general, doar pentru tratamentul pacienţilor cu TB cu rezistenţă la medicamentele de primă linie. În acest grup sunt incluse aminoglicozidele injectabile streptomicină (în trecut, un agent de primă linie), kanamicină şi amikacină, polipeptidul injectabil capreomicină, agenţii orali etionamidă, cicloserină şi PAS, şi fluorochinolonele. Dintre chinolone, se preferă antibioticele din generaţia a treia: levofloxacina, gatifloxacina (care nu mai este comercializată în SUA din cauza toxicităţii severe) şi moxifloxacina. În prezent, amitiozona (tiacetazona) este folosită foarte rar (în principal, pentru MDR-TB), deoarece este asociată cu reacţii cutanate severe şi câteodată fatale în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV. Alte medicamente a căror eficacitate nu a fost dovedită, care au fost folosite pentru tratamentul pacienţilor cu rezistenţă la majoritatea agenţilor de prima şi a doua linie, sunt: clofazimina, amoxicilina/acidul clavulanic, claritromicina, imipenemul şi linezolidul. Două medicamente noi, aflate în prezent în faza de dezvoltare clinică, OPC-67683 (un nitroimidazol) şi TMC207 (un diarilquinolin), sunt active împotriva MDR-TB şi promit, de asemenea, scurtarea tratamentului necesar pentru TB cauzată de *M. tuberculosis* sensibil la medicamente. Moxifloxacina şi gatifloxacina (vezi mai sus) sunt în ultima fază de dezvoltare clinică, fiind agenţi care ar putea scurta la patru luni durata tratamentului pentru TB sensibilă la medicamente.

REGIMURI TERAPEUTICE Regimurile terapeutice standard sunt împărţite într-o fază iniţială sau bactericidă şi o fază de continuare sau de sterilizare. Pe parcursul primei faze, majoritatea bacililor tuberculoşi sunt distruşi, simptomele dispar şi, de obicei, pacientul devine necontagios. Faza de continuare este necesară pentru a elimina micobacteriile care persistă şi pentru a preveni recidiva. Regimul terapeutic de elecţie pentru toate formele de tuberculoză la adulţi constă într-o fază iniţială

TABELUL 70-2

DOZELE RECOMANDATE[a] PENTRU TRATAMENTUL INIŢIAL AL TUBERCULOZEI LA ADULŢI[b]

	DOZAJ	
MEDICAMENT	DOZĂ ZILNICĂ	DOZĂ ADMINISTRATĂ DE 3 ORI PE SĂPTĂMÂNĂ[c]
Izoniazidă	5 mg/kg, maximum 300 mg	10 mg/kg, maximum 900 mg
Rifampicină	10 mg/kg, maximum 600 mg	10 mg/kg, maximum 600 mg
Pirazinamidă	25 mg/kg, maximum 2 g	35 mg/kg, maximum 3 g
Etambutol[d]	15 mg/kg	30 mg/kg

[a]Durata tratamentului pentru fiecare medicament variază în funcţie de schemă, aşa cum este detaliat în tabelul 70-3.
[b]Dozele pentru copii sunt similare, cu excepţia faptului că unele autorităţi recomandă doze mai mari de izoniazidă (10-15 mg/kg zilnic; 20-30 mg/kg intermitent) şi rifampicină (10-20 mg/kg).
[c]Dozele pentru administrarea de două ori pe săptămână sunt aceleaşi pentru izoniazidă şi rifampicină, dar sunt mai mari pentru pirazinamidă (50 mg/kg, cu un maximum de 4 g/zi) şi etambutol (40-50 mg/zi).
[d]În anumite situaţii, streptomicina (15 mg/kg zilnic, cu o doză maximă de 1 g; sau 25-30 mg/kg de 3 ori pe săptămână, cu o doză maximă de 1,5 g) poate înlocui etambutolul în faza iniţială a tratamentului. Totuşi, streptomicina nu mai este considerată un medicament de primă linie de către ATS, IDSA sau de CDC.
Sursă: pe baza recomandărilor American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, Ceners for Disease Control and Prevention şi Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.

de două luni, cu administrare de izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol, urmată de o fază de continuare de patru luni, cu administrare de izoniazidă și rifampicină **(tabelul 70-3)**. La copii, majoritatea formelor pot fi tratate în siguranță fără administrarea de etambutol în timpul fazei intensive de tratament. Tratamentul poate fi administrat zilnic pe toată durata curei sau intermitent (fie de trei ori pe săptămână pe toată durata curei, fie de două ori pe săptămână după o fază inițială de terapie zilnică, cu toate că terapia cu administrare de două ori pe săptămână nu este recomandată de OMS). Totuși, la pacienții infectați cu HIV trebuie administrat tratamentul zilnic în faza inițială. O fază de continuare, cu administrare de rifapentină și izoniazidă o dată pe săptămână, este la fel de eficientă pentru pacienții fără infecție cu HIV cu TB pulmonară fără caverne, care au culturi din spută negative la două luni. Tratamentul intermitent este folositor în special pentru pacienții a căror terapie poate fi urmărită în mod direct (vezi în continuare). La pacienții cu TB pulmonară cavitară și conversie întârziată a culturilor din spută (cei la care culturile rămân pozitive la două luni), trebuie prelungită faza de continuare cu trei luni, cu o durată totală a curei de nouă luni. Pentru pacienții cu TB pulmonară la care culturile din spută sunt negative, durata tratamentului poate fi redusă la un total de patru luni. Pentru a preveni neuropatia asociată izoniazidei, piridoxina (10-25 mg/zi) trebuie adăugată la regimul terapeutic al persoanelor cu un risc crescut de deficiență de vitamina B_6 (de exemplu, alcoolici, persoane malnutrite, femeile însărcinate sau care alăptează, pacienții cu afecțiuni precum insuficiență renală cronică, diabet zaharat sau infecție cu HIV, care sunt, de asemenea, asociate cu neuropatie). Un regim terapeutic complet (terminarea tratamentului) este definit mai precis de numărul total de doze administrate decât de durata tratamentului. Recomandări specifice cu privire la numărul necesar de doze pentru fiecare dintre diversele regimuri terapeutice au fost publicate în urma cooperării dintre American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, Ceners for Disease Control and Prevention (CDC). În unele țări în curs de dezvoltare, unde capacitatea de a asigura complianța la tratament este limitată, a fost folosită o fază de continuare, cu administrare zilnică de izoniazidă și etambutol pentru șase luni. Totuși, acest regim terapeutic se asociază cu o rată mai mare a recidivei și a eșecului terapeutic, în special în rândul pacienților infectați cu HIV, și nu mai este recomandat de OMS.

Lipsa aderenței la tratament este recunoscută pe plan mondial ca cel mai important impediment în obținerea vindecării. Mai mult, bacilii tuberculoși care infectează pacienții ce nu respectă regimul medicamentos prescris au probabilitate crescută de a dezvolta rezistență la medicamente. Complianța poate fi afectată atât de factori legați de pacient, cât și de factori legați de persoana care administrează tratamentul. Factorii dependenți de pacient includ lipsa de convingere că boala este importantă și/sau că tratamentul va avea un efect benefic, prezența afecțiunilor medicale concomitente (în special, abuzul de droguri), lipsa sprijinului social și sărăcia, asociate cu șomajul și lipsa unui adăpost. Factorii dependenți de persoana care administrează tratamentul, ce pot promova complianța, cuprind educarea și încurajarea pacienților, oferirea programărilor la ore convenabile și furnizarea de stimulente și ajutoare, precum bonuri de masă sau de călătorie. În plus față de măsurile specifice dedicate lipsei de complianță la tratament, sunt folosite alte două abordări strategice: observarea directă a administrării tratamentului și furnizarea de produse în formule combinate. Deoarece este dificil de prezis care dintre pacienți vor adera la tratamentul recomandat, trebuie supravegheată direct administrarea terapiei în cazul tuturor pacienților, în special în faza inițială. În SUA, personalul care supraveghează administarea terapiei este de obicei disponibil prin intermediul programelor de control al tuberculozei ale departamentelor locale de sănătate publică. Supravegherea crește proporția de pacienți care urmează în totalitate tratamentul și scade foarte mult șansele de recidivă și de dobândire a chimiorezistenței. Produsele care conțin agenți în combinație fixă (de exemplu, izoniazidă/rifampicină, izoniazidă/rifampicină/pirazinamidă și izoniazidă/rifampicină/pirazinamidă/etambutol) sunt disponibile (cu excepția combinației fixe de patru medicamente, care nu este disponibilă în SUA) și recomandate insistent ca mijloc de minimizare a erorilor de prescripție sau a dezvoltării rezistenței la medicamente ca urmare a monoterapiei. S-a descoperit că, în unele formule ale acestor produse combinate, biodisponibilitatea rifampicinei este sub valorile standard. În America de Nord și Europa, autoritățile de reglementare se asigură că aceste produse combinate sunt de bună calitate. Totuși, nu se poate presupune că acest mod de asigurare a calității poate fi funcțional în țările mai sărace. Regimurile terapeutice alternative pentru pacienții care prezintă intoleranță la medicamente sau reacții adverse sunt enumerate în tabelul 70-3. Totuși, efectele adverse severe, care conduc la întreruperea tratamentului cu oricare dintre medicamentele de primă linie și folosirea acestor alternative, sunt rare.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI TOXICITATEA MEDICAMENTOASĂ Evaluarea bacteriologică este esențială pentru monitorizarea răspunsului la tratament în tuberculoză. La pacienții cu afectare pulmonară, trebuie efectuat examenul sputei lunar până când culturile devin negative. Cu regimul terapeutic recomandat, > 80% din pacienți vor avea culturi din spută negative la sfârșitul celei de-a doua luni de tratament. Până la sfârșitul celei de-a treia luni, în principiu toți pacienții ar trebui să aibă culturi negative. În unele cazuri, în special la pacienții cu afectare cavitară extinsă și un număr mare de microorganisme, conversia frotiului pentru decelare a BAAR poate fi ulterioară conversiei culturilor. Se presupune că acest fenomen este datorat expectorării și vizualizării la microscop a bacililor morți. Așa cum a fost precizat anterior, pacienții cu tuberculoză cavitară la care conversia culturilor din spută nu are loc în două luni necesită tratament prelungit. Atunci când culturile din spută ale unui pacient rămân pozitive peste trei luni, trebuie suspectate eșecul terapeutic și rezistența la medicamente sau aderența slabă la regimul terapeutic (vezi în continuare). O probă

TABELUL 70-3

REGIMURI RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

	FAZA INIȚIALĂ		FAZA DE CONTINUARE	
INDICAȚIE	**DURATĂ, LUNI**	**MEDICAMENT**	**DURATĂ, LUNI**	**MEDICAMENT**
Caz nou cu frotiuri sau culturi pozitive	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Caz nou cu culturi negative	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Sarcină	2	HRE[e]	7	HR
Recidive și tratament standard (testarea sensibilității – în curs de efectuare)	3	HRZES[f]	5	HRE
Eșecuri terapeutice[g]	—	—	—	—
Rezistență (sau intoleranță) la H	Pe toată durata curei (6)	RZE[h]		
Rezistență (sau intoleranță) la R	Pe toată durata curei (12-18)	HZEQ[i]		
Rezistență la H + R	Pe toată durata curei (cel puțin 20 de luni)	ZEQ+S (sau alt agent injectabil[j])		
Rezistență la toate medicamentele de primă linie	Pe toată durata curei (cel puțin 20 de luni)	Un agent injectabil[j] + 3 dintre acestea 4: etionamidă, cicloserină, Q, PAS		
Intoleranță la Z	2	HRE	7	HR

[a]Toate medicamentele pot fi administrate zilnic sau intermitent (de trei ori pe săptămână pe toată durata curei). Un regim terapeutic administrat de două ori pe săptămână după 2-8 săptămâni de terapie zilnică în timpul fazei inițiale este câteodată folosit, cu toate că nu este recomandat de OMS.
[b]Streptomicina poate fi folosită în locul etambutolului, dar nu mai este considerată un medicament de primă linie de către ATS/IDSA/CDC.
[c]Faza de continuare trebuie extinsă la șapte luni pentru pacienți cu tuberculoză pulmonară cavitară, ale căror culturi din spută rămân pozitive după faza inițială a tratamentului.
[d]Pacienții neinfectați cu HIV cu tuberculoză pulmonară fără caverne, care au frotiuri din spută negative pentru BAAR după faza inițială a tratamentului, pot primi rifapentină/izoniazidă o dată pe săptămână în faza de continuare.
[e]Regimul cu durată de șase luni cu pirazinamidă poate fi probabil utilizat în siguranță în timpul sarcinii și este recomandat de OMS și de Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Dacă pirazinamida nu este inclusă în regimul inițial de tratament, durata minimă a terapiei este de nouă luni.
[f]Streptomicina trebuie întreruptă după două luni. Rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente vor determina cea mai bună opțiune de regim terapeutic.
[g]Regimul este adaptat în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente. Disponibilitatea metodelor rapide de diagnostic molecular pentru identificarea rezistenței la medicamente permite inițierea unui regim potrivit la începutul tratamentului.
[h]Administrarea unei fluorochinolone poate potența schema terapeutică pentru pacienții cu afectare extensivă.
[i]Administrarea streptomicinei în primele două luni poate potența regimul terapeutic pentru pacienții cu afectare extensivă.
[j]Amikacină, kanamicină sau capreomicină. Toți acești agenți trebuie folosiți cel puțin șase luni și patru luni după conversia culturilor. Dacă este confirmată sensibilitatea, streptomicina trebuie folosită ca agent injectabil.
Abrevieri: E, etambutol; H, izoniazidă; PAS, acid para-aminosalicilic; Q, antibiotic de tip chinolonă; R, rifampicină; S, streptomicină; Z, pirazinamidă.

de spută trebuie recoltată la sfârșitul tratamentului pentru documentarea vindecării. Când culturile micobacteriene nu sunt fezabile, atunci monitorizarea prin examinarea frotiurilor pentru decelarea BAAR trebuie efectuată la două, cinci și șase luni. La pacienții ale căror frotiuri rămân pozitive la două luni, trebuie repetată examinarea la trei luni. Frotiurile care sunt pozitive după trei luni de tratament, atunci când se știe că pacientul este compliant, indică eșecul terapeutic și posibilă rezistență la medicamente. În consecință, trebuie efectuate teste de sensibilitate la medicamente. Monitorizarea bacteriologică a pacienților cu TB extrapulmonară este mai dificilă și, frecvent, nu este realizabilă. În aceste cazuri, răspunsul la tratament trebuie evaluat din punct de vedere clinic și radiologic.

Monitorizarea răspunsului pe parcursul chimioterapiei prin intermediul radiografiilor toracice seriate nu este recomandată pentru că modificările radiologice pot fi ulterioare răspunsului bacteriologic și nu au sensibilitate mare. După terminarea tratamentului, examenul sputei și radiografia toracică nu sunt recomandate pentru monitorizarea de rutină. Totuși, o radiografie toracică efectuată la sfârșitul terapiei poate fi utilă pentru posibilitatea efectuării unei comparații în eventualitatea în care pacientul va dezvolta simptome sau recidivă a TB peste luni sau ani. Pacienții trebuie instruiți să se prezinte prompt în vederea unei evaluări medicale, dacă vor prezenta orice simptom de acest tip.

Pe parcursul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru decelarea toxicității medicamentoase (tabe-

lul 70-3). Cea mai frecventă reacţie adversă importantă este hepatita. Pacienţii trebuie riguros educaţi cu privire la semnele şi simptomele hepatitei induse medicamentos (de exemplu, urină de culoare închisă, inapetenţă) şi trebuie instruiţi să întrerupă rapid tratamentul şi să se prezinte la medic dacă apar aceste simptome. Cu toate că monitorizarea prin teste biochimice nu este recomandată de rutină, la toţi pacienţii adulţi trebuie efectuată evaluarea iniţială a funcţiei hepatice (de exemplu, determinarea nivelurilor serice de aminotransferaze hepatice şi bilirubină). Pacienţii vârsnici, cei cu comorbidităţi, cei cu istoric de boală hepatică (în special hepatită C) şi pacienţii care consumă alcool zilnic trebuie monitorizaţi îndeaproape în mod special (lunar) prin determinări repetate ale aminotransferazelor pe parcursul fazei iniţiale a tratamentului. La până la 20% din pacienţi, apare o creştere uşoară a aspartat aminotransferazei (până la de trei ori valoarea superioară a normalului), care nu este însoţită de simptome şi nu are consecinţe. În cazul pacienţilor cu hepatită simptomatică şi a celor cu creşteri marcate ale aspartat aminotransferazei (de cinci, şase ori valoarea normală), tratamentul trebuie oprit şi medicamentele reintroduse pe rând după ce funcţia hepatică s-a normalizat. De obicei, reacţiile de hipersensibilitate necesită întreruperea administrării tuturor medicamentelor şi teste de provocare pentru a determina agentul cauzator. Datorită faptului că sunt disponibile o varietate de regimuri terapeutice, desensibilizarea pacientului, deşi este posibilă, nu este de obicei necesară. Hiperuricemia şi artralgiile cauzate de pirazinamide sunt tratate prin administrarea acidului acetilsalicilic. Cu toate acestea, tratamentul cu pirazinamidă trebuie oprit dacă pacientul dezvoltă artrită gutoasă. Persoanele care dezvoltă trombocitopenie autoimună secundară terapiei cu rifampicină nu trebuie să primească acest medicament ulterior. În mod similar, apariţia nevritei optice la etambutol este o indicaţie pentru oprirea definitivă a administrării acestui medicament. Alte manifestări frecvente ale intoleranţei la medicamente, precum pruritul şi tulburările gastrointestinale, pot fi de obicei tratate fără întreruperea tratamentului.

TRATAMENTUL EŞECULUI TERAPEUTIC ŞI AL RECĂDERILOR Aşa cum a fost precizat anterior, eşecul terapeutic trebuie suspectat atunci când frotiurile şi/sau culturile din spută rămân pozitive după trei luni de tratament. Pentru managementul acestor pacienţi, este imperativ ca tulpina curentă izolată să fie testată pentru sensibilitatea la agenţii de prima şi de a doua linie. Dacă sunt disponibile, trebuie efectuate teste de diagnostic molecular pentru decelarea rezistenţei la rifampicină. Atunci când este de aşteptat ca rezultatele testelor de sensibilitate să fie disponibile în câteva săptămâni, modificarea regimului terapeutic poate fi amânată până la acel moment. Totuşi, dacă starea clinică a pacientului se deteriorează, este indicată schimbarea mai devreme a tratamentului. O regulă de bază în această situaţie este ca mereu să fie adăugate mai mult de un singur medicament deodată la un regim terapeutic defectuos. Trebuie adăugate cel puţin două şi preferabil trei medicamente care nu au mai fost folosite niciodată şi la care bacilii sunt probabil sensibili. În funcţie de rezultatele testelor de sensibilitate, se poate continua administrarea de izoniazidă şi rifampicină împreună cu aceşti noi agenţi.

Pacienţii la care apare o recurenţă după un tratament aparent de succes (recidivă) au o probabilitate mai mică de a avea tulpini rezistente la medicamente (vezi în continuare) faţă de pacienţii la care tratamentul a eşuat. Totuşi, dacă regimul terapeutic administrat iniţial nu conţine rifampicină, probabilitatea de rezistenţă la izoniazidă este mare. Rezistenţa dobândită este rară la tulpinile pacienţilor care recidivează după terminarea unui regim terapeutic standard cu durată scurtă. Totuşi, la toţi pacienţii care au recidivat, este prudent să se iniţieze tratamentul cu toate cel patru medicamente de primă linie plus streptomicină, până la sosirea rezultatelor testelor de sensibilitate. În ţările mai puţin bogate şi în alte zone unde echipamentele pentru efectuarea culturilor şi a testelor de sensibilitate nu sunt încă disponibile de rutină, OMS recomandă utilizarea unui regim terapeutic standard, cu toate cele patru medicamente de primă linie plus streptomicină, în toate cazurile de recidivă şi tratament standard. La pacienţii la care se înregistrează eşecul terapeutic, trebuie administrat un tratament empiric, care să cuprindă agenţi de a doua linie, bazat pe istoricul de medicaţie anti-TB şi tiparele de chimiorezistenţă din populaţie (tabelul 70-3). Odată ce sunt disponibile rezultatele testelor de sensibilitate, regimul terapeutic trebuie ajustat corespunzător.

TUBERCULOZA CHIMIOREZISTENTĂ

Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la medicamente individuale apar prin mutaţii punctiforme spontane la nivelul genomului micobacterian, care se produc cu o frecvenţă scăzută, dar predictibilă (10^{-7}-10^{-10} pentru medicamentele cheie). Deoarece nu există rezistenţă încrucişată între medicamentele utilizate frecvent, probabilitatea ca o tulpină să fie rezistentă la două medicamente este produsul probabilităţilor de apariţie a rezistenţei pentru fiecare medicament în parte. Astfel, această probabilitate este scăzută. Apariţia tuberculozei chimiorezistente este invariabil rezultatul monoterapiei – adică, eşecul medicului de a prescrie cel puţin două medicamente la care bacilii tuberculoşi sunt sensibili sau eşecul pacientului de a lua corect terapia prescrisă. Tuberculoza chimiorezistentă poate fi primară sau dobândită. Chimiorezistenţa primară apare la o tulpină care infectează un pacient netratat anterior. Chimiorezistenţa dobândită apare în timpul terapiei cu un tratament inadecvat. În America de Nord şi Europa de Vest, ratele de apariţie a rezistenţei primare sunt în general scăzute, iar rezistenţa la izoniazidă este cea mai frecventă. În SUA, ratele rezistenţei primare la izoniazidă au rămas stabile la aproximativ 7-8%, rata TB-MDR primară a scăzut de la 2,5% în 1993 la 1% începând cu anul 2000. Ratele de rezistenţă sunt mai mari în rândul persoanelor născute în străinătate şi a pacienţilor infectaţi cu HIV. Aşa cum a fost descris anterior, pe plan mondial, TB-MDR este o problemă din ce în ce mai serioasă în unele regiuni, în special în statele fostei Uniuni Sovietice şi în alte zone din Asia **(fig. 70-9)**. Chiar şi mai gravă este apariţia descrisă recent a TB-XDR, o maladie aproape netratabilă, cauzată de tul-

pini MDR rezistente la toate fluorochinolonele și la cel puțin unul dintre cei trei agenți injectabili de linia a doua (amikacină, kanamicină și capreomicină). TB chimiorezistentă poate fi prevenită prin respectarea principiilor unei terapii corecte: includerea în schema de tratament a cel puțin două medicamente bactericide față de care microorganismul este sensibil, utilizarea produselor care conțin combinații fixe de medicamente și asigurarea că pacienții urmează în totalitate cura prescrisă.

Cu toate că regimul terapeutic cu durată de șase luni descris în tabelul 70-3 este, în general, eficient pentru pacienții cu rezistență inițială la izoniazidă, este prudent să fie inclus cel puțin etambutolul și, posibil, pirazinamida pentru toată durata de șase luni. În astfel de cazuri, izoniazida probabil nu contribuie la obținerea succesului terapeutic și poate fi omisă. La pacienții cu afectare extensivă, poate fi adăugată o fluorochinolonă. Pacienții la care se izolează tulpini monorezistente la rifampicină trebuie să primească un regim terapeutic care să conțină izoniazidă, pirazinamidă, etambutol și o fluorochinolonă pentru 12-18 luni. TB-MDR este mult mai dificil de tratat decât boala cauzată de microorganisme sensibile la medicamente, în special pentru că este frecventă apariția rezistenței și la alte medicamente de linia întâi, pe lângă izoniazidă și rifampicină. Pentru tratarea tuberculozei cauzate de tulpini rezistente la izoniazidă și rifampicină, trebuie folosite combinații care să conțină o fluorochinolonă, etambutol, pirazinamidă și streptomicină sau, pentru tulpinile rezistente și la streptomicină, trebuie utilizat alt agent injectabil (amikacină, kanamicină sau capreomicină). În cazul pacienților la care microorganismele sunt rezistente la toți cei patru agenți de primă linie, vindecarea poate fi obținută combinând patru medicamente de a doua linie, printre care un agent injectabil (tabelul 70-3). Cu toate că durata optimă a tratamentului nu este cunoscută, se recomandă o cură cu durata de cel puțin 20 de luni. Pentru pacienții cu TB-XDR, există mai puține variante de tratament, aceștia având un prognostic mai rezervat. Totuși, studiile observaționale au arătat că managementul agresiv al cazurilor, cuprinzând testarea precoce a sensibilității la medicamente, combinațiile raționale formate din cel puțin cinci medicamente, readaptarea schemei terapeutice, terapia strictă supravegheată într-un mod direct, monitorizarea bacteriologică și asistența intensivă acordată pacienților pot conduce la rate de vindecare de până la 60% și la evitarea deceselor. În **tabelul 70-4**, este descris managementul pacienților cu TB-XDR. Pentru pacienții cu boală localizată și rezervă pulmonară suficientă, poate fi luată în considerare lobectomia sau pneumectomia. Din cauza faptului că managementul pacienților cu TB-MDR sau TB-XDR este complicat prin factori de natură socială sau medicală, asistența acestor pacienți trebuie asigurată într-un mod ideal în centre specializate sau, în absența acestora, în cadrul unor programe cu capacitate și resurse adecvate.

TUBERCULOZA ASOCIATĂ INFECȚIEI CU HIV În general, schemele standard de tratament sunt la fel de eficace atât la pacienții infectați cu HIV, cât și la cei neinfectați. Totuși, reacțiile adverse pot fi mai pronunțate în cazul pacienților infectați cu HIV. Sunt trei aspecte de luat în considerare cu privire la tratamentul pacienților infectați cu HIV: frecvența crescută a reacțiilor paradoxale, interacțiuni medicamentoase între TARV și rifamicine și dezvoltarea monorezistenței la rifampicină în cazul tratamentului intermitent cu durată mare între administrări. IRIS – exacerbarea semnelor și a simptomelor asociate tuberculozei – a fost descris mai devreme. Toți pacienții cu tuberculoză infectați cu HIV sunt candidați pentru administarea TARV, iar momentul optim pentru inițierea acesteia este cât mai devreme și în primele opt

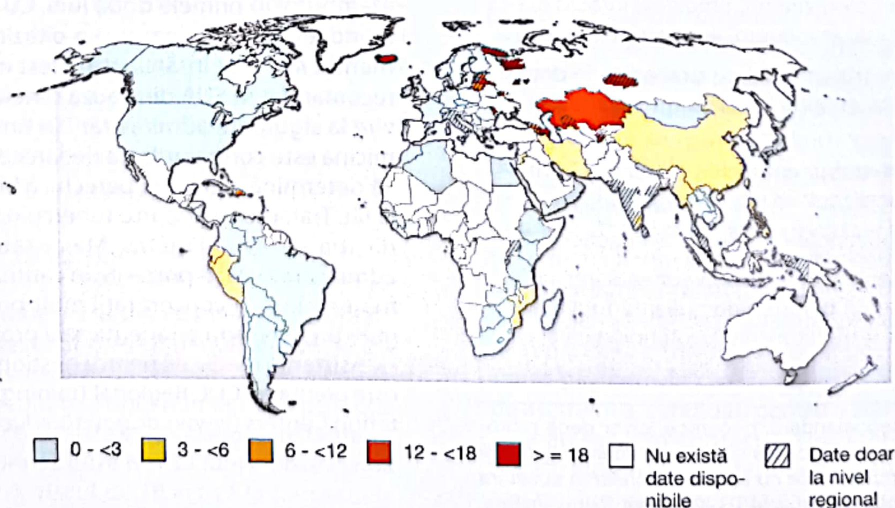


FIGURA 70-9
Procentajul de cazuri noi de tuberculoză cu rezistență multiplă la medicamente în toate țările monitorizate de OMS/Union Global Drug Resistance Surveillance Project în perioada 1994-2008. (Vezi nota explicativă în fig. 70-2. Prin amabilitatea Stop TB Deparament, OMS; cu permisiune.)

săptămâni de terapie antituberculoasă. Rifampicina, un inductor puternic al enzimelor citocromului P450, scade nivelurile serice ale multor inhibitori de protează și ale câtorva inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază, medicamente esențiale folosite în cadrul TARV. În aceste cazuri, rifabutina, care o activitate de inducere enzimatică mult mai scăzută, a fost recomandată în locul rifampicinei. Totuși, ar putea fi necesară ajustarea dozelor de rifabutină și/sau de medicamente antiretrovirale. Deoarece recomandările sunt frecvent reînnoite, este indicată accesarea website-ului CDC (*www.cdc.gov/tb*). Câteva studii clinice au evidențiat că pacienții cu tuberculoză și infecție cu HIV asociată, al căror status de imunosupresie este avansat (numărul de limfocite T CD4+ < 100/μL), sunt predispuși la eșec terapeutic și recidivă cu microorganisme rezistente la rifampicină atunci când sunt tratați cu scheme de tratament care conțin rifamicină, administrate intermitent la intervale mari (o dată sau de două ori pe săptămână). În consecință, se recomandă ca acești pacienți să primească tratament zilnic, cel puțin în faza inițială.

TABELUL 70-4

RECOMANDĂRI CU PRIVIRE LA MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU TB-XDR DOCUMENTATĂ SAU CU SUSPICIUNE CRESCUTĂ

1. Folosiți orice agent de primă linie cu administrare orală care ar putea fi eficient.
2. Folosiți un agent injectabil la care tulpina bacteriană este sensibilă și luați în considerare o durată de administrare prelungită (12 luni sau posibil pe întreaga durată a curei). Dacă tulpina este rezistentă la toți agenții injectabili, este recomandată folosirea unui agent care nu a fost administrat anterior pacientului.[a]
3. Folosiți o fluorochinolonă de ultimă generație, precum moxifloxacina.
4. Folosiți toți agenții de linia a doua cu administrare orală (acidul para-aminosalicilic, cicloserina, etionamida sau protionamida), care nu au fost folosiți extensiv într-o schemă terapeutică anterioară sau care ar putea fi eficienți.
5. Folosiți două sau mai multe dintre următoarele medicamente cu rol neclar: clofazimină, amoxicilină/acid clavulanic, claritromicină, imipenem, linezolid, tiacetazonă.
6. Luați în considerare tratamentul cu izoniazidă în doză mare, dacă este documentată rezistența scăzută la acest medicament.
7. Luați în considerare tratamentul chirurgical adjuvant, dacă boala este localizată.
8. Implementați măsuri stricte de control al infecției.
9. Implementați o terapie strictă supravegheată într-un mod direct și asistență pentru o complianță totală la tratament, precum și monitorizare bacteriologică și clinică comprehensivă.

[a]Este stipulată această recomandare, deoarece, chiar dacă reproductibilitatea și siguranța testelor de sensibilitate la agenții injectabili au valoare bună, există puține date cu privire la corelarea acestora cu eficacitatea clinică. Opțiunile în cazul TB-XDR sunt foarte limitate. Unele tulpini pot fi afectate *in vivo* de acțiunea unui agent injectabil, chiar dacă sunt rezistente *in vitro*.

Sursă: adaptat după Organizația Mondială a Sănătății: Recomandări cu privire la managementul programatic al tuberculozei chimiorezistente. Actualizare de urgență 2008. Geneva, OMS, 2008.

SITUAȚII CLINICE SPECIALE Deși studiile clinice comparative cu privire la tratamentul tuberculozei extrapulmonare sunt limitate, dovezile existente arată că majoritatea formelor de boală pot fi tratate cu o schemă terapeutică cu durată de șase luni, recomandată pacienților cu afectare pulmonară. Academia Americană de Pediatrie recomandă administarea unui tratament cu durată de 9-12 luni în cazul copiilor cu tuberculoză a oaselor și articulațiilor, meningită tuberculoasă sau tuberculoză miliară. Tratamentul tuberculozei poate fi complicat de afecțiuni medicale de fond, care necesită o atenție deosebită. Ca regulă, pacienților cu insuficiență renală cronică nu trebuie să li se administreze aminoglicozide și trebuie să primească etambutol doar dacă pot fi monitorizate nivelurile serice. Izoniazida, rifampicina și pirazinamida trebuie administrate în doze uzuale în caz de insuficiență renală ușoară sau moderată, dar dozele de izoniazidă și pirazinamidă trebuie reduse în cazul tuturor pacienților cu insuficiență renală severă, cu excepția celor cărora li se efectuează hemodializă. Tratamentul pacienților cu boală hepatică pune o problemă specială din cauza hepatotoxicității izoniazidei, rifampicinei și pirazinamidei. Pacienții cu boală hepatică severă pot fi tratați cu etambutol, streptomicină și, posibil, cu alt medicament (de exemplu, fluorochinolonă). Dacă este necesar, izoniazida și rifampicina pot fi administrate sub supraveghere atentă. Trebuie evitată administrarea pirazinamidei la pacienții cu insuficiență hepatică. Silicotuberculoza necesită prelungirea duratei terapiei cu cel puțin două luni.

Schema de tratament de elecție pentru femeile însărcinate (tabelul 70-3) constă în nouă luni de tratament cu izoniazidă și rifampicină la care se adaugă suplimentar etambutol în primele două luni. Cu toate că OMS a recomandat utilizarea de rutină a pirazinamidei pentru tratamentul femeilor însărcinate, acest medicament nu a fost recomandat în SUA din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranța administrării în timpul sarcinii. Streptomicina este contraindicată deoarece este cunoscut faptul că determină afectarea perechii a VIII-a de nervi cranieni la făt. Tratamentul pentru tuberculoză nu este o contraindicație pentru alăptare. Majoritatea medicamentelor administrate vor fi prezente în cantitate scăzută în laptele matern, însă la concentrații mult prea mici pentru a asigura un beneficiu terapeutic sau profilactic pentru copil.

Asistență medicală pentru gestionarea cazurilor dificile este oferită de CDC Regional Training and Medical Consultation Centers (*www.cdc.gov/tb/education/rtmc/.*)

PROFILAXIE

Cea mai bună modalitate de prevenire a TB constă în diagnosticarea și izolarea rapidă a cazurilor contagioase și administrarea tratamentului adecvat până când pacienții devin

necontagioşi (de obicei, 2-4 săptămâni de la iniţierea terapiei adecvate) şi se obţine vindecarea. Strategiile suplimentare cuprind vaccinarea BCG şi tratarea persoanelor cu tuberculoză latentă care au risc înalt de a dezvolta boala activă.

VACCINAREA BCG

BCG a fost produs dintr-o tulpină atenuată de *M. bovis* şi a fost prima oară administrat la om în anul 1921. Vaccinurile BCG sunt disponibile la nivel mondial. Toate sunt derivate din tulpina originală, dar eficacitatea lor variază de la 80 la 0% în studiile randomizate, controlate cu placebo. Un interval similar de eficacitate a fost evidenţiat de studiile observaţionale recente (caz-control, cohortă istoric şi transversal) în zonele unde sugarii sunt vaccinaţi la naştere. Aceste studii au arătat, de asemenea, rate crescute de eficacitate în ceea ce priveşte protecţia sugarilor şi a copiilor mici împotriva formelor relativ grave de TB, precum meningita tuberculoasă şi TB miliară. Vaccinul BCG este sigur şi rareori cauzează complicaţii serioase. Răspunsul local tisular începe la 2-3 săptămâni după vaccinare, cu formarea unei cicatrice şi vindecarea în decurs de trei luni. Cele mai frecvente efecte adverse sunt apariţia unei ulceraţii la locul vaccinării şi limfadenita regională şi apar la 1-10% din persoanele vaccinate. Unele tulpini vaccinale au determinat apariţia osteomielitei în aproximativ un caz la un milion de doze administrate. Infecţia BCG diseminată („BCGita") şi decesul s-au produs în 1-10 cazuri la 10 milioane de doze administrate, cu toate că aceste efecte se întâlnesc aproape exclusiv la persoanele cu deficit de imunitate, precum copiii cu sindrom de imunodeficienţă combinat sever sau adulţii infectaţi cu HIV. Vaccinarea BCG induce reactivitate TCT, care tinde să se atenueze cu timpul. Prezenţa sau dimensiunea reacţiilor TCT după vaccinarea nu prezic nivelul de protecţie acordat.

Se recomandă ca vaccinul BCG să fie administrat de rutină la naştere în ţările cu o prevalenţă crescută a tuberculozei. Totuşi, din cauza riscului scăzut de transmitere a TB în SUA, a protecţiei nesigure oferită de BCG şi a impactului asupra TCT, vaccinul nu a fost recomandat niciodată pentru uz general în SUA. Adulţii şi copiii infectaţi cu HIV nu trebuie să primească vaccin BCG. Mai mult decât atât, sugarii despre care nu se ştie dacă sunt sau nu infectaţi cu HIV, dar care au semne şi simptome concordante cu această infecţie, sau cei care s-au născut din mame infectate cu HIV nu trebuie să primească vaccinul BCG.

TRATAMENT Infecţia TB latentă

Tratamentul anumitor persoane cu infecţie latentă cu *M. tuberculosis* este destinat prevenirii bolii active. Acest demers (numit şi *chimioterapie preventivă* sau *chimioprofilaxie*) este bazat pe rezultatele unui număr mare de studii clinice randomizate, controlate cu placebo, care demonstrează că o cură cuprinsă între 6 şi 12 luni cu izoniazidă reduce cu până la 90% riscul de TB activă la persoanele infectate. Analiza datelor disponibile arată că durata optimă a tratamentului este de 9-10 luni. În absenţa reinfecţiei, se crede că efectul protector se menţine pe viaţă. Studiile clinice au indicat că izoniazida scade ratele de TB la persoanele cu TCT pozitiv şi infecţie cu HIV. Studiile la persoanele infectate cu HIV au demonstrat eficienţa unor cure mai scurte bazate pe rifampicină.

Candidaţii pentru tratamentul infecţiei latente cu *M. tuberculosis* (**tabelul 70-5**) sunt identificaţi prin TCT sau IGRA, realizate la persoanele în grupuri definite cu risc înalt. Pentru testarea cutanată, trebuie injectate intradermic cinci unităţi de tuberculină de PPD stabilizat cu polisorbat la nivelul suprafeţei volare a antebraţului (metoda Mantoux). Testarea prin înţepături multiple nu este recomandată. Reacţia este citită la 48-72 de ore prin măsurarea (în milimetri) a diametrului transvers al induraţiei, nefiind luat în considerare diametrul eritemului. La unele persoane, reactivitatea TCT se atenuează cu timpul, dar poate fi reprodusă printr-un al doilea test cutanat, administrat după cel puţin o săptămână de la primul test (testare în două etape). În cazul persoanelor la care TCT se efectuează periodic, precum lucrătorii din domeniul sanitar sau persoanele internate în instituţii destinate îngrijirii pe termen lung, testarea iniţială în două etape poate preîntâmpina erorile ulterioare de clasificare a persoanelor cu reacţii stimulate în rândul persoanelor la care s-a realizat convertirea TCT. Valoarea prag pentru un TCT pozitiv (şi, astfel, pentru administrarea tratamentului) depinde atât de probabilitatea ca reacţia să evidenţieze o infecţie reală, cât şi de probabilitatea ca persoana, dacă este într-adevăr infectată, s-a dezvolte tuberculoză (tabelul 70-5). Astfel, reacţia pozitivă este definită ca un diametru al zonei de induraţie ≥ 5 mm la contacţii apropiaţi ai pacienţilor contagioşi, la persoanele infectate cu HIV, persoanele care primesc medicaţie imunosupresoare şi cele care nu au primit anterior tratament şi ale căror radiografii toracice evidenţiază TB vindecată. O valoare prag de 10 mm este utilizată pentru a defini reacţiile pozitive la majoritatea celorlalte persoane aflate la risc. În cazul persoanelor cu un risc foarte scăzut de a dezvolta TB dacă sunt infectate, este folosită o valoare prag de 15 mm. Cu excepţia evaluării în vederea angajării, unde sunt anticipate teste longitudinale de screening, TCT nu este indicat pentru aceste persoane cu risc scăzut. Trebuie luat în considerare tratamentul pentru persoanele din ţările endemice pentru TB care au primit vaccinul BCG. Interpretarea reacţiilor IGRA pozitive se realizează conform recomandărilor producătorului. Pentru testul ELISpot, există o zonă ambiguă (5-7 puncte), pentru care factorii epidemiologici şi clinici orientează decizia de implementare a tratamentului pentru infecţia latentă cu *M. tuberculosis*. Această abordare a fost sugerată şi pentru interpretarea rezultatelor testului din sânge integral, aflate în proximitatea valorii prag recomandate pentru un rezultat pozitiv (0,35 UI de IFN-γ). Unele persoane la care TCT şi IGRA au fost negative sunt, de asemenea, candidaţi pentru tratament. Sugarii şi copiii care au venit în contact cu pacienţi contagioşi trebuie trataţi, fiind necesară repetarea testului cutanat la două sau trei luni după oprirea contactului. Persoanele la care rezultatul rămâne negativ trebuie să întrerupă tratamentul. Pacienţii infectaţi cu HIV care au intrat în contact cu un pacient cu TB contagios trebuie să primească tratament, indiferent de rezultatul testului TCT. Trebuie efectuat scre-

TABELUL 70-5

DIMENSIUNEA REACȚIEI LA TUBERCULINĂ ȘI TRATAMENTUL INFECȚIEI LATENTE CU *M. TUBERCULOSIS*

GRUP LA RISC	REACȚIA LA TUBERCULINĂ, mm
Persoane infectate cu HIV sau care primesc terapie imunosupresoare	≥5
Contacții apropiați ai pacienților cu tuberculoză	≥5[a]
Persoane cu leziuni de tip fibrotic vizibile pe radiografia toracică	≥5
Persoane infectate recent (≤ 2 ani)	≥10
Persoane cu afecțiuni medicale cu risc înalt[b]	≥10
Persoane cu risc scăzut[c]	≥15

[a]Contacții la care reacția la tuberculină este negativă, în special copiii, trebuie să primească profilaxie pentru 2-3 luni după terminarea contactului și, ulterior, trebuie să repete TCT. La cei la care rezultatul rămâne negativ, trebuie oprită administarea profilaxiei. Pacienții infectați cu HIV trebuie să primească tratamentul complet indiferent de rezultatul TCT.
[b]Printre care diabetul zaharat, unele boli reticuloendoteliale și hematologice, utilizarea drogurilor injectabile (cu seronegativititate HIV), boala renală în stadiul final și afecțiuni clinice asociate cu scăderea rapidă în greutate.
[c]Cu excepția screeningului TCT longitudinal la angajare, TCT nu este indicat în cazul persoanelor cu risc scăzut. Decizia de administare a tratamentului trebuie bazată pe evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

eningul amănunțit pentru excluderea TB active la orice pacient infectat cu HIV, candidat la tratamentul pentru infecția latentă cu *M. tuberculosis*, deoarece infecția activă ar necesita un tratament complet.

Izoniazida se administrează în doză zilnică de 5 mg/kg (până la 300 mg/zi) pentru nouă luni (**tabelul 70-6**). Având în vedere analizele cost-beneficiu, a fost recomandat în trecut un tratament cu durata de șase luni. Această durată poate fi luată în considerare pentru adulții neinfectați cu HIV cu radiografie toracică normală, atunci când aspectele financiare sunt importante. Atunci când se dorește supravegherea tratamentului și aceasta se poate realiza, izoniazida poate fi administrată în doză de 15 mg/kg (până la maximum 900 mg) de două ori pe săptămână. Un regim terapeutic alternativ pentru adulți constă în patru luni de rifampicină cu administrare zilnică. O schemă terapeutică cu durata de trei luni, cu izoniazidă și rifampicină, este recomandată în Marea Britanie, atât pentru adulți, cât și pentru copii. O schemă de tratament cu durata de două luni, cu administrarea de rifampicină și pirazinamidă, recomandată în trecut, a fost asociată cu toxicitate hepatică severă și fatală și, în prezent, este în general nerecomandată. Cura cu rifampicină trebuie luată în considerare la persoanele posibil infectate cu o tulpină rezistentă la izoniazidă. În funcție de rezultatele unui studiu pe scară largă cu privire la tratamentul infecției lantente cu *M. tuberculosis* realizat de CDC, este posibil ca un regim terapeutic cu izoniazidă și rifapentină administrate o dată pe săptămână, 12 săptămâni, să devină de asemenea o opțiune. Mai mult decât atât, sunt în desfășurare studii clinice pentru evaluarea eficacității administrării pe termen lung a izoniazidei (cel puțin trei ani). Izoniazida nu trebuie administrată persoanelor cu boală hepatică activă. La toate persoanele cu risc crescut de a dezvolta hepatotoxicitate (de exemplu, cei care consumă alcool zilnic și cei cu istoric de boală hepatică) trebuie efectuată evaluarea inițială a funcției hepatice, urmată de evaluări lunare. Toți pacienții trebuie atent educați cu privire la hepatită și instruiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului, dacă apar simptome. Mai mult decât atât, pacienții trebuie examinați lunar și chestionați pe parcursul terapiei cu privire la reacțiile adverse, la fiecare vizită fiindu-le înmânată medicația pentru nu mai mult de o lună.

Poate fi mai dificil de a asigura complianța la tratament a persoanelor cu infecție latentă decât a celor cu tuberculoză activă. Dacă sunt tratați membrii unei familii cu tuberculoză activă, monitorizarea și asigurarea complianței pot fi mai ușoare. Atunci când se poate realiza, supravegherea terapiei de două ori pe săptămână crește probabilitatea de finalizare a tratamentului. La fel ca în cazul tuberculozei active, furnizarea unor stimulente poate fi, de asemenea, utilă.

PRINCIPIILE DE CONTROL AL TB

Prioritatea cea mai mare în cadrul oricărui program de control al TB este detectarea promptă a cazurilor și asigurarea unei chimioterapii cu durată scurtă tuturor pacienților cu TB, în condiții optime de management al cazurilor, printre care monitorizarea directă a administrării terapiei. În plus, în țările cu prevalență scăzută și cu resurse adecvate (și în creștere în țările în curs de dezvoltare, de asemenea), este recomandat screeningul grupurilor cu risc înalt, precum imigranții din țările cu prevalență crescută, dependenții de droguri, muncitorii care fac naveta, deținuții, persoanele fără adăpost și persoanele infectate cu HIV. La persoanele cu risc înalt cu TCT pozitiv trebuie tratată infecția latentă. Evaluarea contacților este o componentă importantă a controlului eficient al tuberculozei. În SUA și în alte țări de pe mapamond, s-a acordat atenție sporită transmiterii tuberculozei (în special, în asociere cu infecția cu HIV) în cadrul instituțiilor, precum spitalele, căminele pentru persoanele fără adăpost și închisorile. Măsurile pentru limitarea transmiterii bolii cuprind izolarea, pentru prevenirea transmiterii pe cale aeriană, a persoanelor cu suspiciune de TB până când se demonstrează că nu sunt contagioase (cel puțin prin frotiuri din spută negative pentru BAAR), ventilația adecvată a camerelor pacienților contagioși, folosirea radiațiilor ultraviolete în zonele în care există un risc crescut de transmitere a TB și screeningul periodic al personalului care ar putea veni în contact cu cazuri cunoscute sau nesuspectate de TB. În trecut, studiile radiografice, în special cele efectuate cu ajutorul echipamentelor portabile și al microfilmelor,

TABELUL 70-6

SCHEME DE TRATAMENT REVIZUITE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI LATENTE CU *M. TUBERCULOSIS* LA ADULȚI

MEDICAMENT	INTERVAL ȘI DURATĂ	COMENTARII[a]	CLASĂ[b] (DOVEZI[c]) HIV-NEGATIV	CLASĂ[b] (DOVEZI[c]) INFECTAT CU HIV
Izoniazidă	Zilnic, pentru nouă luni[d,e]	La pacienții infectați cu HIV, izoniazida poate fi administrată concomitent cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, inhibitori de protează sau INNRT	A (II)	A (II)
	De două ori pe săptămână, pentru nouă luni[d,e]	TOD trebuie utilizată în cazul administrării în două prize săptămânal	B (II)	B (II)
	Zilnic, pentru șase luni[e]	Schema de tratament nu este indicată persoanelor infectate cu HIV, celor cu leziuni fibrotice pe radiografia toracică sau copiilor	B (I)	C (I)
	De două ori pe săptămână, pentru șase luni[e]	TOD trebuie utilizată în cazul administrării în două prize săptămânal	B (II)	C (I)
Rifampicină[f]	Zilnic, pentru patru luni	Schema de tratament este folosită pentru contacții pacienților cu TB cu rezistență la izoniazidă și sensibilitate la rifampicină. La persoanele infectate cu HIV, majoritatea inhibitorilor de protează și delavirdina nu trebuie administrate concomitent cu rifampicina. Rifabutina, în doze ajustate corespunzător, poate fi utilizată cu inhibitorii de protează (saquinavir trebuie potențat cu ritonavir) și INNRT (cu excepția delavirdinei). Clinicienii trebuie să consulte actualizările disponibile online pentru cele mai recente recomandări specifice	B (II)	B (III)
Rifampicină plus pirazinamidă	Zilnic, pentru două luni	În general, schema de tratament nu ar trebui folosită pentru tratamentul infecției latente cu *M. tuberculosis* atât la persoanele infectate cu HIV, cât și la persoanele seronegative HIV.	D (II)	D (II)
	De două ori pe săptămână, pentru două-trei luni		D (III)	D (III)

[a]Interacțiunile cu medicamentele care se asociază tratamentului infecției cu HIV sunt actualizate frecvent și sunt disponibile la *www.aidsinfo.nih.gov/guidelines*.
[b]Gradul de recomandare: A. Atât dovezi puternice cu privire la eficacitate, cât și un beneficiu clinic substanțial susțin recomandarea de utilizare. Trebuie întotdeauna administrat. B. Dovezi moderate sau puternice cu privire la eficacitate, dar doar un beneficiu clinic limitat susțin recomandarea de utilizare. Trebuie în general administrat. C. Dovezile de eficacitate sunt insuficiente pentru a susține recomandarea pro sau contra utilizării sau dovezile de eficacitate ar putea să nu depășească efectele adverse (de exemplu, toxicitatea medicamentoasă, interacțiunile medicamentoase), costul tratamentului sau abordările alternative. Opțional. D. Dovezi moderate pentru lipsa de eficacitate sau efectele adverse susțin recomandarea de neutilizare. În general, nu trebuie administrat. E. Dovezi consistente cu privire la lipsa eficacității sau efectele adverse susțin recomandarea de a nu utiliza medicamentul. Nu trebuie administrat niciodată.
[c]Calitatea dovezilor care susțin recomandarea: I. Dovezi provenite din cel puțin un studiu clinic controlat randomizat adecvat. II. Dovezi din cel puțin un studiu clinic proiectat corect fără randomizare, din studii analitice de cohortă sau caz-control (preferabil de la mai mult de un centru), din studii multiple seriate în timp sau din rezultate dramatice ale experimentelor necontrolate. III. Dovezi bazate pe opiniile autorităților respectate, întemeiate pe experiența clinică, studii descriptive sau rapoartele comisiilor de experți.
[d]Schemă de tratament recomandată persoanelor cu vârsta < 18 ani.
[e]Schemă de tratament recomandată femeilor însărcinate.
[f]Înlocuirea rifapentinei cu rifampicină nu este recomandată, deoarece siguranța și eficiența tratamentului cu rifapentină nu au fost stabilite pentru pacienții cu infecție latentă cu *M. tuberculosis*.
Abrevieri: TOD/DOT, terapie observată direct; INNRT, inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază
Sursă: adaptat după CDC: Targeted tuberculin testing and traetment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 49: RR-6, 2000.

erau recomandate pentru identificarea cazurilor. În prezent, totuși, prevalența tuberculozei în țările industrializate este destul de scăzută, astfel încât „microradiografia în masă" nu este eficientă din punct de vedere al costului.

În țările cu prevalență crescută, prin majoritatea programelor de control al tuberculozei s-au realizat progrese remarcabile în scăderea morbidității și mortalității, în ultimii 15 ani, prin adoptarea și implementarea strategiei TOD (terapie observată direct) promovată de OMS. Între 1995 și 2008, 36 de milioane de cazuri de tuberculoză s-au vindecat și mai mult de șase milioane de decese au fost evitate prin comparație cu perioada de dinaintea introducerii strategiei TOD. Abordarea TOD constă în: (1) angajament politic cu finanțare crescută și susținută, (2) depistarea cazurilor prin metode bacteriologice și asigurarea calității acestora (începând cu examinarea microscopică a sputei provenite de la pacienții cu tuse care durează de mai mult de 2-3 săptămâni, realizarea culturilor și, eventual, testarea sensibilității la medicamente),

(3) administrarea unei cure standard de chimioterapie de scurtă durată, sub supraveghere directă și asistență acordată pacientului, (4) un sistem eficient de aprovizionare și gestionare a medicamentelor și (5) un sistem de monitorizare și evaluare, cu măsurarea impactului (inclusiv evaluarea rezultatelor tratamentului – de exemplu, vindecarea, terminarea curei de tratament fără dovada bacteriologică a vindecării, decesul, eșecul terapeutic și neprezentarea pacientului – în toate cazurile înregistrate și anunțate). În 2006, OMS a precizat că TOD rămâne componenta esențială a oricărei strategii de control, dar trebuie adoptate măsuri suplimentare pentru a atinge țintele pentru controlul TB stabilite pentru anul 2015 în cadrul United Nations Millennium Development Goals. Astfel, a fost promovată o nouă „Strategie Stop TB" cu șase componente: (1) urmărirea extinderii și a intensificării unei strategii TOD de bună calitate, (2) abordarea TB asociate infecției cu HIV, TB-MDR și a nevoilor populațiilor sărace și vulnerabile, (3) contribuirea la îmbunătățirea sistemului de sănătate, (4) implicarea tuturor furnizorilor de servicii de sănătate, (5) susținerea persoanelor cu TB și a comunităților din care fac parte, (6) facilitarea și promovarea cercetării. Ca parte a celei de-a patra componente, au fost recent introduse Standardele internaționale pentru îngrijirea tuberculozei, vizând trasarea diagnosticului, tratamentului și responsabilităților de sănătate publică, pentru a fi adoptate pe scară largă de societățile medicale și profesionale, de instituțiile academice și de toți medicii de pe mapamond. Îngrijirea și controlul TB asociate infecției cu HIV este o provocare în special în țările în curs de dezvoltare, având în vedere că procedurile existente necesită colaborarea dintre programele pentru HIV/SIDA și programele pentru TB, precum și serviciile standard. În cadrul programelor pentru TB trebuie efectuată testarea HIV a fiecărui pacient pentru a asigura profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol împotriva infecțiilor frecvente și TARV, în timp ce, în cadrul programelor HIV/SIDA, trebuie efectuat regulat screeningul pentru TB activă a persoanelor cu infecție cu HIV/SIDA și asigurarea tratamentului pentru infecția latentă cu *M. tuberculosis*. Depistarea precoce și activă este considerată importantă nu doar pentru persoanele infectate cu HIV/SIDA, dar și pentru alte populații vulnerabile, deoarece scade transmiterea în comunitate și asigură îngrijirea precoce și eficientă. Pentru ca măsurile de control al TB să aibă succes, programele trebuie optimizate și trebuie incluse proceduri adiționale, așa cum s-a descris anterior. Totuși, trebuie adoptate politici de sănătate publică curajoase, pentru a susține eforturile de control și îngrijire a tuberculozei. Aceste politici cuprind acces gratuit la diagnostic și tratament, cel puțin pentru pacienții săraci, reglementări clare pentru a asigura calitatea medicamentelor, utilizarea rațională a medicamentelor de către toți furnizorii de servicii de sănătate, rețele de laboratoare echipate cu tehnologie de ultimă generație pentru un diagnostic rapid și controlul infecțiilor transmise pe cale aeriană în toate edificiile și stabilimentele destinate întâlnirilor de grup ale pacienților cu TB, în special unde prevalența infecției cu HIV este crescută. Eliminarea tuberculozei va necesita controlul și atenuarea multitudinii de factori de risc (de exemplu, HIV, fumatul și diabetul) și a factorilor determinanți socioeconomici (de exemplu, sărăcia extremă, condițiile inadecvate de locuit și adăposturile necorespunzătoare, alcoolismul, malnutriția și poluarea aerului din interiorul clădirilor) prin implementarea unor politici clare în cadrul sectorului de sănătate și a altor sectoare aflate în legătură cu dezvoltarea și bunăstarea populației umane.

CAPITOLUL 71
LEPRA

Robert H. Gelber

Lepra este o boală cronică infecțioasă, cauzată de *Mycobacterium leprae*, cu manifestări clinice limitate, în mare parte, la tegumente, sistem nervos periferic, tract respirator superior, ochi și testicule. Lepra nu este o boală fatală și a fost descrisă prima oară în manuscrisele antice indiene din sec. al VI-lea î.Hr. Tropismul unic al *M. leprae* pentru nervii periferici (de la trunchiuri nervoase importante la nervii microscopici intradermici) și anumite reacții mediate imunologic sunt principalele cauze de morbiditate în lepră. Predilecția acestei boli, atunci când nu este tratată, de a cauza deformări caracteristice și cunoașterea în cele mai multe culturi a faptului că boala este transmisibilă de la persoană la persoană au condus de-a lungul istoriei la o stigmă socială importantă. În prezent, dacă diagnosticul este stabilit precoce și este instituită o terapie antimicrobiană adecvată și eficientă, pacienții pot avea un trai productiv în comunitate, iar deformările și alte manifestări vizibile pot fi în mare parte prevenite.

ETIOLOGIE

M. leprae este un bacil strict intracelular (0,3-1 µm lățime și 1-8 µm lungime), care se întâlnește la om, tatu în anumite zone și mușchiul de turbă (Sphagnum moss). Microorganismul este acid-alcoolo rezistent și nu poate fi diferențiat de alte micobacterii la examenul microscopic, fiind identificat, în mod ideal, în secțiuni tisulare cu ajutorul unei colorații Fite modificate. Pentru acest microorganism, a fost documentată variabilitatea de tulpină. *M. leprae* nu produce toxine cunoscute și este adaptat să pătrundă și să rămână în interiorul macrofagelor, cu toate că poate supraviețui în afara corpului câteva luni. La pacienții netratați, doar aproximativ 1% din microorganismele *M. leprae* sunt viabile. Indexul morfologic (IM) măsoară numărul de bacili acid-alcoolo rezistenți (BAAR) în raclajul tegumentar, care se colorează uniform de intens și se corelează cu viabilitatea. Indexul bacteriologic (IB), care măsoară pe o scară logaritmică densitatea de *M. leprae* în derm, poate atinge valori de 4-6+ la pacienții netratați și scade cu o unitate pe an pe perioada terapiei antimicrobiene eficiente. Rata de scădere variază independent de potența relativă a terapiei. Creșterea IM și IB sugerează recidiva sau, dacă pacientul se află sub tratament, posibil rezistența la antibiotice. Rezistența la medicamente poate fi confirmată sau exclusă folosind studii pe șoareci infectați cu *M. leprae*, iar rezistența la dapsonă sau rifampicină poate fi certificată prin recunoașterea genelor mutante. Totuși, accesul la aceste tehnologii este extrem de limitat.



Ca rezultat al evoluției reductive, aproape jumătate din genomul lui *M. leprae* conține gene nefuncționale. Doar 1.605 gene codifică proteine, iar 1.439 de gene se întâlnesc și la *Mycobacterium tuberculosis*. Prin contrast, *M. tuberculosis* folosește 91% din genom pentru a codifica 4.000 de proteine. Printre genele pierdute ale *M. leprae* se numără cele pentru căile catabolice și respiratorii, pentru sistemele de transport, pentru sinteza purinei, a metioninei și a glutaminei și pentru reglarea compușilor azotați. Componența genomului speciei *M. leprae* oferă un argument de ordin metabolic pentru existența strict intracelulară a microorganismului și utilizarea suportului biochimic al gazdei, un șablon folosit ca țintă pentru dezvoltarea medicamentelor și o cale pentru cultivare. Descoperirea variabilității de tulpină a microorganismelor din specia *M. leprae* izolate a furnizat un instrument important pentru a aborda într-un mod nou epidemiologia și patobiologia organismului și pentru a determina dacă recidiva reprezintă reactivare sau reinfecție. Peretele celular complex al bacteriei conține cantități mari de glicolipid fenolic (PGL-1) specific *M. leprae*, care este detectat prin teste serologice. Trizaharidul unic al *M. leprae* se leagă de lamina bazală a celulelor Schwann. Această interacțiune este probabil relevantă pentru faptul că *M. leprae* este singura bacterie care invadează nervii periferici.

Cu toate că este prima bacterie asociată etiologic cu boala la om, *M. leprae* rămâne una dintre puținele specii bacteriene care nu a fost cultivată încă pe medii artificiale sau culturi celulare. Multiplicarea *M. leprae* în pernițele labelor de șoarece (deși limitată, cu un timp de dublare de aproximativ două săptămâni) a furnizat un mod de a evalua agenții antimicrobieni, de a monitoriza studiile clinice și de a testa vaccinuri. *M. leprae* crește cel mai bine în țesuturi mai reci (piele, nervi periferici, camera anterioară a ochiului, tract respirator superior și testicule), menajând zonele mai calde ale pielii (axila, zona inghinală, scalpul și zona mediană a spatelui).

EPIDEMIOLOGIE

Demografie

Lepra este aproape în exclusivitate o boală a țărilor în curs de dezvoltare, afectând zone din Asia, Africa, America Latină și coasta Pacificului (**fig 71-1**). Prevalența cea mai crescută este în Africa, în timp ce numărul cel mai mare de cazuri se află în Asia. Mai mult de 80% din cazuri la nivel mondial se înregistrează în câteva țări: India, China, Myanmar, Indonezia, Brazilia, Nigeria, Madagascar și Nepal. În interiorul zonelor endemice, distribuția leprei

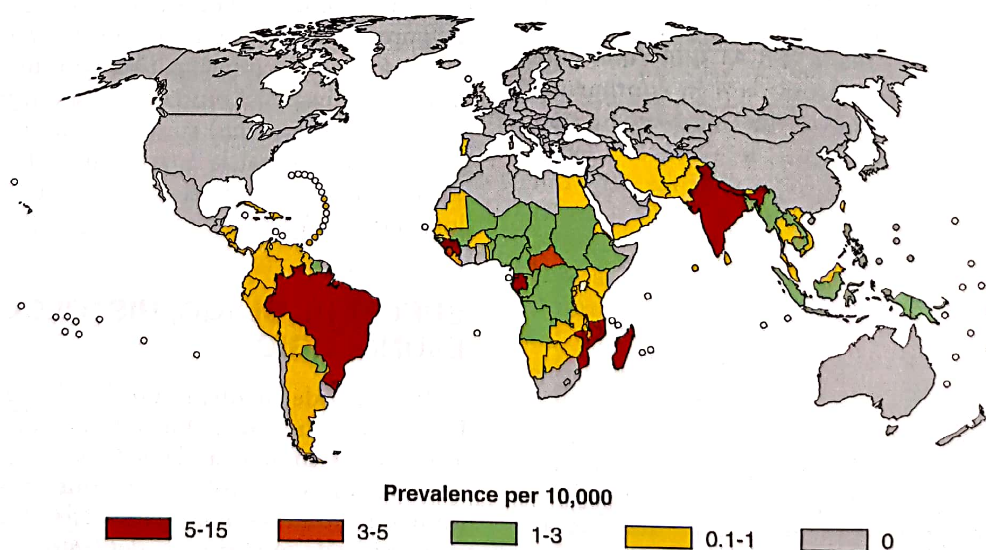


FIGURA 71-1
Prevalența estimată a leprei la sfârșitul mileniului. Deoarece datele cu privire la prevalența leprei în multe țări endemice sunt nesigure, prevalența la nivel global este dificil de estimat cu un nivel crescut de precizie; totuși, nu scade (vezi textul). (Prin amabilitatea Patrick J. Brennan, PhD, cu permisiune).

hipertrofic asimetrică a unuia sau a câtorva nervi periferici. Lepra și câteva neuropatii ereditare rare sunt, într-adevăr, singurele boli umane asociate cu hipertrofia nervilor periferici. Deși orice nerv periferic poate fi hipertrofiat (inclusiv nervii mici de la nivel digital sau supraclavicular), cel mai frecvent sunt afectați nervii ulnar, auricular posterior, peronier și tibial posterior, cu hipoestezie și miopatie asociate. Lepra TT este cea mai frecventă formă de boală întâlnită în India și Africa, dar este practic absentă în Asia de Sud-Est, unde este frecventă lepra BT.

În lepra tuberculoidă, limfocitele T scindează perinervul, iar distrugerea celulelor Schwann și a axonilor poate deveni vizibilă, conducând la fibroza epinervului și înlocuirea endonervului cu granuloame epiteliale și, ocazional, cu necroză cazeoasă. Invazia și distrugerea de acest tip a nervilor din derm de către limfocitele T sunt patognomonice pentru lepră.

Limfocitele circulante ale pacienților cu lepră tuberculoidă recunosc prompt *M. leprae* și proteinele sale constituente, pacienții au rezultate pozitive la testarea cutanată la lepromină (vezi „Diagnostic" mai departe în acest capitol) și, din cauza tiparului de citokine de tip 1 din țesuturile tuberculoide, activarea puternică a limfocitelor T și a macrofagelor conduce la o infecție localizată. În țesuturile afectate de lepră tuberculoidă, există o predominanță a limfocitelor T CD+ helper față de limfocitele T CD8+ în raport de 2:1. Țesuturile tuberculoide conțin cantități crescute de ARNm al familiei de citokine proinflamatoare T_H1: interleukina (IL) 2, interferon γ (IFN-γ) și IL-12; dimpotrivă, ARNm al IL-4, IL-5 și IL-10 se găsește în cantități mici.

Lepra lepromatoasă

Pacienții cu lepră lepromatoasă prezintă noduli cutanați distribuiți simetric (fig. 71-3), plăci în relief sau infiltrat dermic difuz, care, atunci când este situat la nivelul feței, conduce la apariția faciesului leonin. Manifestările apărute tardiv cuprind pierderea sprâncenelor (inițial, doar marginile laterale) și a genelor, pendularea lobului urechii și descuamarea pielii uscate, în special la nivelul membrelor inferioare. În cazul leprei LL, bacilii sunt numeroși la nivelul pielii (până la 10^9/g), unde deseori se observă dispunerea în grămezi (*globi*), și la nivelul nervilor periferici, unde invadează inițial celulele Schwann, conducând la mielinizare degenerativă spumoasă și degenerescență axonală și, ulterior, la degenerescență walleriană. În plus, bacilii se află în număr mare în sângele circulant și la nivelul tuturor sistemelor de organe, cu excepția plămânilor și a sistemului nervos central. Cu toate acestea, pacienții sunt afebrili și nu există semne de disfuncții majore de organ. *Lepromatoza difuză* este o formă de lepră lepromatoasă fără leziuni cutanate vizibile, dar cu prezența unui infiltrat dermic difuz și îngroșarea evidențiabilă a dermului, care se întâlnește aproape în mod exclusiv în vestul Mexicului și în Caraibe. În lepra lepromatoasă, hipertrofia și leziunile nervoase tind să fie simetrice, rezultă din invazia bacilară efectivă și sunt mai insidioase, dar în final mai extinse ca în lepra tuberculoidă. Pacienții cu lepră LL prezintă neuropatie periferică simetrică, distală, acrală și o tendință spre hipertrofia simetrică a trunchiurilor nervoase. De asemenea, pot prezenta semne și simptome cauzate de afectarea tractului respirator superior, a camerei anterioare a ochiului și a testiculelor.



FIGURA 71-3
Lepră lepromatoasă (LL): leziuni nodulare avansate.

La pacienții cu lepră LL netratați, limfocitele circulante nu reușesc în mod obișnuit să recunoască *M. leprae* sau proteinele sale constituente, iar rezultatele testării cutanate la lepromină sunt negative (vezi „Diagnostic", mai departe în acest capitol). Această pierdere a imunității celulare protectoare pare să fie antigen-specifică, deoarece pacienții nu sunt de obicei susceptibili la infecții oportunistice, cancer sau SIDA și mențin hipersensibilitatea de tip întârziat față de *Candida*, *Trichophyton*, parotidită epidemică, toxoid tetanică și chiar față de derivatul proteic purificat al tuberculinei. Anergia specifică față de *M. leprae* este câteodată reversibilă cu chimioterapie specifică. În țesuturile afectate de LL, raportul dintre limfocitele CD8+ și limfocitele CD4+ este de 2:1. Pacienții cu LL au un răspuns predominant T_H2 și hiperglobulinemie, iar țesuturile afectate de LL prezintă un profil citokinic de tip T_H2, fiind bogate în ARNm pentru IL-4, IL-5 și IL-10 și sărace în ARNm pentru IL-2, IFN-γ și IL-12. Se pare că, în lepră, citokinele mediază un răspuns tisular protector, deoarece injectarea de IFN-γ sau IL-2 în leziunile lepromatoase determină diminuarea BAAR și conversia histopatologică spre un tipar tuberculoid. Macrofagele pacienților cu lepră lepromatoasă par să fie intacte din punct de vedere funcțional, iar monocitele circulante prezintă funcție bactericidă și capacitate de răspuns la IFN-γ normale.

Stări reacționale

La pacienții cu lepră, apar frecvent câteva stări inflamatoare mediate imunologic, care conduc la morbiditate semnificativă. Unele dintre aceste reacții preced diagnosticul și instituirea terapiei antimicrobiene eficiente și pot precipita prezentarea pacientului la medic pentru diagnostic și tratament. Alte reacții apar după inițierea tratamentului adecvat, iar pacienții au impresia că boala se agravează și pot pierde încrederea în terapia convențională. Medicii care tratează pacienții cu lepră își pot păstra credibilitatea doar dacă avertizează pacienții cu privire la posibilitatea de apariție a acestor reacții și dacă descriu manifestările lor.

SECȚIUNEA a IV-a Infecțiile bacteriene

Reacțiile leproase de tip 1 (reacțiile de reversie și de degradare)

Reacțiile leproase de tip 1 apar la aproape jumătate dintre pacienții cu forme borderline de lepră, dar nu și la pacienții cu boală lepromatoasă pură. Manifestările includ semne clasice de inflamație la nivelul maculelor, al papulelor și al plăcilor apărute anterior și, ocazional, apariția unor leziuni tegumentare noi, a nevritelor și, mai rar, a febrei (în general, scăzută). Trunchiul nervos cel mai frecvent afectat de acest proces este nervul ulnar la nivelul cotului, care poate cauza dureri și poate fi extrem de sensibil. Dacă pacienții cu afectări nervoase nu primesc tratament prompt cu glucocorticoizi (vezi în continuare), pot apărea distrugeri ireversibile ale nervilor în doar 24 de ore. Cea mai dramatică manifestare se produce atunci când este afectat nervul peronier.

Când reacțiile leproase de tip 1 preced inițierea terapiei antimicrobiene adecvate, poartă denumirea de *reacții de degradare*, iar cazul migrează din punct de vedere histologic spre polul lepromatos. Atunci când aceste reacții se produc după inițierea terapiei, poartă denumirea de *reacții de reversie*, iar cazul migrează spre forma tuberculoidă. Reacțiile de reversie se produc frecvent în primele luni sau în primii ani după inițierea terapiei, dar pot apărea și la câțiva ani după aceea.

Edemul este cea mai importantă caracteristică microscopică a reacțiilor leproase de tip 1, iar diagnosticul este în primul rând clinic. Reacțiile de reversie sunt caracterizate de un profil citokinic T_H1, cu un influx de limfocite T helper CD4+ și niveluri crescute de IFN-γ și IL-2. În plus, reacțiile de tip 1 se asociază cu un număr crescut de limfocite T care exprimă receptori γ/δ, aceasta fiind o caracteristică unică a leprei.

Reacțiile leproase de tip 2: eritemul nodos lepros

Eritemul nodos lepros (ENL) **(fig. 71-4)** apare exclusiv la pacienții situați în apropierea polului lepromatos al spectrului manifestărilor în lepră (BL-LL), afectând aproape 50% din membrii acestui grup. Cu toate că ENL poate precede diagnosticul de lepră și inițierea tratamentului (câteodată, de fapt, conducând la diagnostic), în 90% din cazuri apare după inițierea chimioterapiei, în general în decurs de doi ani. Cele mai frecvente manifestări ale ENL sunt apariția unor grupuri de papule eritematoase dureroase care dispar spontan în câteva zile până la o săptămână, dar pot recidiva, alterarea stării generale și febră, care poate fi crescută. Totuși, pacienții pot avea și simptome specifice nevritei, limfadenitei, uveitei, orhitei și glomerulonefritei și pot prezenta anemie, leucocitoză și valori anormale ale testelor funcționale hepatice (în special, niveluri crescute ale aminotransferazelor). Fiecare pacient poate prezenta un singur acces de ENL sau manifestări cronice recurente. Accesele pot fi ușoare sau severe și generalizate, iar, în cazuri rare, pot duce la deces. Biopsia cutanată de la nivelul papulelor ENL relevă vasculită sau paniculită, câteodată cu multe limfocite, dar în mod caracteristic, de asemenea, cu polimorfonucleare.

S-a demonstrat prezența în ENL a nivelurilor crescute de factor de necroză tumorală (TNF) circulant. Astfel, TNF poate juca un rol central în patobiologia acestui sindrom. Se crede că ENL este consecința depunerii de complexe imune, având în vedere profilul citokinic T_H2 și nivelurile crescute de IL-6 și IL-8. Totuși, un mecanism alternativ este sugerat de prezența în țesuturile afectate de ENL a antigenului din cadrul HLA-DR a celulelor epidermale (considerat un indicator pentru hipersensibilitatea de tip întârziat) și de niveluri mai mari de IL-2 și IFN-γ decât cele observate de obicei în lepra lepromatoasă polară.



FIGURA 71-4
Leziuni cutanate moderat severe, cu eritem nodos lepros (ENL), unele cu pustule și ulcerație.

Fenomenul Lucio

Fenomenul Lucio este o reacție neobișnuită întâlnită exclusiv la pacienții din Caraibe și Mexic, care au forma difuză lepromatoasă a leprei lepromatoase, cel mai frecvent apărând la pacienții netratați. Pacienții cu această reacție dezvoltă grupuri recurente de leziuni ulcerative mari, bine delimitate, în special la nivelul membrelor inferioare. Aceste leziuni pot fi generalizate, caz în care apariția lor este frecvent fatală, din cauza infecțiilor secundare și a sepsisului consecutiv. Din punct de vedere histologic, leziunile se caracterizează prin necroza ischemică a epidermului și a dermului superficial, conținutul crescut de BAAR în celulele endoteliale și proliferarea endotelială și formarea de trombi în vasele mai mari ale dermului profund. La fel ca în cazul ENL, fenomenul Lucio este probabil mediat de complexe imune.

Complicații

Extremitățile

Complicațiile de la nivelul extremităților la pacienții cu lepră sunt în primul rând o consecință a neuropatiei, care conduce la pierderea sensibilității și la miopatie. Absența sensibilității afectează receptorii pentru sensibilitatea tactilă fină, durere și temperatură, dar în general nu afectează aprecierea poziției și a vibrațiilor. Trunchiul nervos cel mai frecvent afectat este nervul ulnar la nivelul cotului, interesarea acestui nerv conducând la încleștarea degetelor IV și V, pierderea musculaturii interosoase dorsale la nivelul mâinii afectate și pierderea sensibilității în aceste teritorii. Interesarea nervului median în lepră afectează opoziția și încleștarea policelui. Afectarea nervului radial este rară în lepră și conduce la apariția aspectului de „mână în gât de lebădă". Transplantul de tendon poate reda funcția mâinii, dar nu trebuie efectuat în primele șase luni de la inițierea terapiei antimicrobiene și trebuie așteptată depășirea episoadelor de nevrită acută.

Ulcerația plantară, în special la nivelul capetelor metatarsienelor, este probabil cea mai frecventă complicație a neuropatiei leproase. Tratamentul presupune debridarea atentă, administrarea de antibiotice adecvate, evitarea ridicării de greutăți până la vindecarea ulcerațiilor, cu deplasarea ulterioară lent progresivă, și purtarea de pantofi speciali pentru a preveni recurența.

Piciorul balant, produs de paralizia nervului peronier, trebuie tratat cu o orteză simplă, nemetalică, plasată în interiorul pantofului sau prin corecția chirurgicală realizată prin transplant de tendon. Deși rară, artropatia Charcot, localizată în special la nivelul piciorului și a gleznei, poate fi cauzată de lepră.

În cazul leprei, pierderea extremităților distale ale degetelor este consecința pierderii sensibilității, a traumatismelor, a suprainfecțiilor și, la pacienții cu lepră lepromatoasă, un proces osteolitic insuficient înțeles și, câteodată, cu afectare profundă. În prezent, protecția atentă a extremităților în timpul gătitului și lucrului și instituirea precoce a terapiei au redus în mod substanțial frecvența și severitatea pierderii extremităților degetelor.

Nasul

În lepra lepromatoasă, invazia bacilară a mucoasei nazale poate conduce la congestie cronică la nivel nazal și la epistaxis. Administrarea intranazală a picăturilor de soluție salină poate ameliora aceste simptome. Lepra LL, dacă rămâne netratată pe termen lung, poate conduce mai departe la distrugerea cartilajului nazal, cu deformarea consecutivă și apariția nasului în formă de șa sau a anosmiei (mai frecventă înainte de descoperirea antibioticelor decât în prezent). Procedurile de reconstrucție nazală pot ameliora semnificativ defectele cosmetice.

Ochiul

Din cauza paraliziilor de nervi cranieni, lepra se poate complica cu lagoftalmie și pierderea sensibilității la nivelul corneei, conducând la traumatisme, suprainfecții și, în absența tratamentului, la ulcerații corneene și apariția opacităților. Pentru pacienții cu aceste afectări, folosirea picăturilor oculare pe parcursul zilei și a unguentelor pe parcursul nopții poate oferi protecție împotriva acestor consecințe. Mai mult, în cazul leprei LL, camera anterioară a ochiului este invadată de bacili, iar ENL poate conduce la uveită, urmată de cataractă și glaucom. Astfel, lepra este o cauză importantă de pierdere a vederii în țările în curs de dezvoltare. Examinarea cu ajutorul lampei cu fantă evidențiază deseori „granule corneene“ care reprezintă globi de *M. leprae*.

Testiculele

M. leprae invadează testiculele, în timp ce ENL poate cauza orhită. Astfel, bărbații cu lepră lepromatoasă prezintă frecvent disfuncție testiculară ușoară sau severă, cu creșterea nivelurilor de hormon luteinizant și hormon de stimulare foliculară, scăderea nivelurilor de testosteron și aspermie sau hipospermie la 85% din pacienții cu lepră LL, dar la doar 25% din pacienții cu lepră BL. Pacienții cu lepră LL pot deveni impotenți și sterili. Impotența răspunde câteodată la tratamentul cu testosteron.

Amiloidoza

Amiloidoza secundară este o complicație a leprei LL și ENL, care se întâlnește rar în era antibioticelor. Această complicație poate conduce la anomalii ale funcției hepatice și, în special, ale funcției renale.

Abcesele nervilor

Pacienții cu diferite forme de lepră, dar în special cei cu forma BT, pot dezvolta abcese la nivelul nervilor, cel mai frecvent la nivelul nervului ulnar, cu aspect celulitic al pielii adiacente. În acest caz, nervul afectat este edemațiat și extrem de sensibil. Cu toate că glucocorticoizii pot ameliora semnele de inflamație, decompresia chirurgicală rapidă este necesară pentru a preveni sechelele ireversibile.

DIAGNOSTIC

Lepra se manifestă cel mai frecvent cu leziuni cutanate și aspecte histopatologice caracteristice. Astfel, boala trebuie suspectată atunci când un pacient dintr-o zonă endemică prezintă leziuni cutanate sugestive sau neuropatie periferică. Diagnosticul trebuie confirmat prin examen histopatologic. În lepra tuberculoidă, trebuie prelevate biopsii de la nivelul leziunilor, preferabil de la nivelul marginilor prin care se extind, deoarece pielea cu aspect normal nu are caracteristici patologice. În lepra lepromatoasă, nodulii, plăcile și zonele indurate sunt zone optime pentru realizarea biopsiei, dar, în general, biopsiile de la nivelul pielii cu aspect normal stabilesc de asemenea diagnosticul. Lepra lepromatoasă se asociază cu hiperglobulinemie difuză, care poate conduce la teste serologice fals-pozitive (de exemplu, testele Veneral Disease Research Laboratory, pentru artrită reumatoidă și anticorpi antinucleari) și, astfel, se pot crea confuzii cu privire la diagnostic. Ocazional, leziunile tuberculoide pot (1) să nu aibă un aspect tipic, (2) să fie însoțite de hipoestezie, (3) să conțină granuloame și să conțină doar infiltrate limfocitare nespecifice. În aceste situații, se consideră că două dintre aceste trei caracteristici sunt suficiente pentru a stabili diagnosticul. Este de preferat ca diagnosticul de lepră să fie stabilit în exces, decât să rămână un pacient netratat.

Anticorpii de tip IgM față de PGL-1 sunt pozitivi la 95% din pacienții cu lepră lepromatoasă netratată, titrul scăzând odată cu instituirea terapiei eficiente. Totuși, în cazul leprei tuberculoide, care este forma de boală cel mai frecvent asociată cu incertitudine diagnostică din cauza absenței sau a numărului scăzut de BAAR, pacienții prezintă anticorpi anti-PGL-1 în titru semnificativ în doar 60% din cazuri. Mai mult, în zonele endemice, persoanele expuse fără lepră din punct de vedere clinic pot prezenta anticorpi anti-PGL-1. Astfel, testele serologice pentru detectarea anticorpilor anti-PGL-1 au o valoare mică pentru diagnostic în cazul leprei tuberculoide. Microorganismele *M. leprae* omorâte prin căldură (lepromină) au fost folosite ca reactiv pentru testare cutanată. În general, lepromina determină o reacție la pacienții cu lepră tuberculoidă, poate avea același efect în cazul persoanelor fără lepră și poate da rezulate negative la pacienții cu lepră lepromatoasă. În consecință, are o valoare mică pentru diagnostic. Din nefericire, testul PCR pentru decelarea *M. leprae* în piele, deși pozitiv în cazul leprei LL și BL, dă rezultate negative în 50% din cazurile de lepră tuberculoidă, fiind, de asemenea, puțin util pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial al leziunilor asemănătoare celor din lepră se realizează cu sarcoidoza, leishmanioza, lupus vulgaris, dermatofibromul, histiocitomul, limfomul, sifilisul, framboesia, granulomul anular și cu diferite alte afecțiuni

care cauzează hipopigmentare, în special pityriasis alba, tinea și vitiligo. Sarcoidoza poate cauza inflamație perineurală, dar formarea granuloamelor în interiorul nervilor dermici este patognomonică pentru lepră. În cazul leprei lepromatoase, probele de spută pot fi bogate în BAAR, un rezultat care poate fi interpretat în mod eronat ca fiind cauzat de tuberculoza pulmonară.

TRATAMENT Lepra

ANTIBIOTERAPIA

Agenți activi Agenții antimicrobieni consacrați pentru tratarea leprei cuprind dapsona (50-100 mg/zi), clofazimina (50-100 mg/zi, 100 mg x 3/săptămână, sau 300 mg lunar) și rifampicina (600 mg zilnic sau lunar; vezi „Alegerea schemelor de tratament" în continuare). Dintre aceste medicamente, doar rifampicina este bactericidă. Sulfonele (antagoniștii de folat), dintre care cea mai importantă este dapsona, au fost primii agenți antimicrobieni despre care s-a descoperit că sunt eficienți în tratamentul leprei și încă sunt principalele medicamente utilizate în cadrul terapiei. Tratamentul cu sulfone conduce la vindecarea leziunilor cutanate și scăderea numărului de bacili viabili la nivelul pielii. Deși este în primul rând bacteriostatică, monoterapia cu dapsonă conduce la o rată de recidivă din cauza rezistenței de doar 2,5%. După ≥ 18 ani de terapie și întrerupere ulterioară, doar încă 10% din pacienți prezintă recidivă, dezvoltând noduli noi, lucioși, „histoizi", de obicei asimptomatici. Dapsona este un medicament sigur și ieftin. La persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, care sunt tratate cu dapsonă, poate apărea hemoliza severă. Cele care nu au acest deficit prezintă, de asemenea, o durată de viață a eritrocitelor diminuată și o scădere a valorilor hemoglobinei în medie cu 1 g/dL. Utilitatea dapsonei este limitată ocazional de apariția dermatitei alergice și, rar, de sindromul de sulfonă, care include febră mare, anemie, dermatită exfoliativă și un tablou hematologic asemănător mononucleozei. Trebuie amintit că rifampicina are efect inductor asupra enzimelor microzomale, fiind necesară creșterea dozelor de medicamente, precum glucocorticoizii și anticoncepționalele orale. Clofazimina este frecvent o opțiune inacceptabilă din punct de vedere cosmetic pentru pacienții cu lepră cu piele deschisă la culoare, deoarece cauzează o pigmentare roșie-neagră a pielii, care se intensifică în special în zonele cu leziuni și conduce la aflarea diagnosticului de către membrii comunității.

Alți agenți antimicrobieni activi împotriva *M. leprae* în studiile pe animale și folosiți în doze zilnice uzuale în studiile clinice sunt etionamida/protionamida, aminoglicozidele streptomicină, kanamicină și amikacină (dar nu și gentamicina sau tobramicina), minociclina, claritromicina și câteva fluorochinolone, în special ofloxacina. După rifampicină, minociclina, claritromicina și ofloxacina par să aibă cel mai important efect bactericid împotriva *M. leprae*, dar aceste medicamente nu au fost folosite pe scară largă în cadrul programelor de control al leprei. Foarte recent, s-a descoperit că rifapentina și moxifloxacina sunt deosebit de active împotriva *M. leprae* la șoareci. Într-un studiu clinic cu privire la lepra lepromatoasă, moxifloxacina a avut un efect bactericid puternic, fiind egalată ca potență doar de rifampicină.

Alegerea schemelor de tratament Terapia antimicrobiană în cazul leprei trebuie să fie individualizată, în funcție de forma clinică/histopatologică a bolii. Lepra tuberculoidă, care se asociază cu o încărcătură bacteriană scăzută și răspuns imun celular protector, este forma cel mai ușor de tratat și poate fi vindecată cu o cură finită de chimioterapie. Prin contrast, lepra lepromatoasă se poate manifesta cu o încărcătură bacilară mai mare decât orice boală bacteriană umană, iar absența unui răspuns salutar al limfocitelor T conduce la o chimioterapie cu administrare prelungită sau pe viață. Așadar, clasificarea atentă a bolii înaintea inițierii terapiei este importantă.

În țările dezvoltate, experiența clinică cu privire la clasificarea formelor de lepră este limitată. Totuși, din fericire, resursele necesare pentru efectuarea biopsiei cutanate sunt foarte accesibile și interpretarea examenului histopatologic este disponibilă rapid. În țările în curs de dezvoltare, experiența clinică este mai bogată, dar în prezent scade substanțial pe măsură ce îngrijirea pacienților cu lepră este integrată în serviciile generale de sănătate. În plus, accesul la serviciile de dermatopatologie este frecvent limitat. În acest caz, frotiurile din probe cutanate pot fi utile, dar, în multe zone, accesul la resursele necesare pentru prepararea și interpretarea lor poate fi, de asemenea, indisponibil. Folosirea frotiurilor din probe cutanate nu mai este încurajată de OMS și este deseori înlocuită de simpla numărare a leziunilor, care, împreună cu lipsa unui examen histopatologic, poate afecta în sens negativ deciziile cu privire la chimioterapie, poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse și poate înrăutăți prognosticul final. O abordare întemeiată a tratamentului în lepră este îngreunată de aceste probleme, dar și de alte câteva aspecte:

1. Chiar și în absența terapiei, lepra TT se poate vindeca spontan, iar monoterapia prelungită cu dapsonă (chiar și în cazul leprei LL) este, în general, curativă în 80% din cazuri.
2. În cazul leprei tuberculoide, se întâmplă frecvent să nu fie identificați bacili la nivelul pielii înaintea inițierii terapiei și, astfel, nu există o cuantificare obiectivă a succesului terapeutic. De asemenea, în pofida administrării tratamentului adecvat, TT și, în special, leziunile BT se remit frecvent puțin sau incomplet, în timp ce recidiva și reacțiile leproase întârziate de tip 1 sunt greu de diferențiat.
3. La pacienții cu lepră LL, persistă în mod frecvent microorganisme viabile de *M. leprae* după terapia intensivă prelungită. Capacitatea acestor microorganisme de a iniția recidiva clinică este neclară. Din cauza faptului că recidiva în cazul pacienților cu LL, după întreruperea schemelor terapeutice care conțin rifampicină, are loc de obicei doar după 7-10 ani,

monitorizarea pe termen îndelungat este necesară pentru evaluarea rezultatului clinic final.

4. Chiar dacă rezistența primară la dapsonă este extrem de rară și terapia plurimedicamentoasă este recomandată în general (cel puțin pentru lepra lepromatoasă), există puține informații provenite de la animalele de laborator și studiile clinice cu privire la combinația optimă de agenți antimicrobieni, orarul de administrare a dozelor sau durata terapiei.

În anul 1982, OMS a făcut recomandări cu privire la „chimioterapia leprei pentru programele de control". Aceste recomandări au fost consecutive demonstrării succesului relativ al monoterapiei cu dapsonă administrată pe termen lung și în contextul îngrijorărilor cu privire la rezistența la dapsonă. Printre aspectele complicate s-au numărat resursele limitate disponibile pentru îngrijirea leprei în zonele în care prevalența este cea mai ridicată și frustrarea și descurajarea pacienților și a managerilor de program față de cerințele anterioare cu privire la administrarea pe viață a terapiei la mulți pacienți cu lepră. Astfel, pentru prima dată, OMS a stabilit o durată finită a terapiei pentru toate formele de lepră și, având în vedere costul prohibitiv al administrării zilnice a rifampicinei în țările în curs de dezvoltare, a încurajat administrarea lunară a acestui agent ca parte a unei scheme de tratament plurimedicamentoase. Pe parcursul anilor următori, recomandările OMS au fost implementate pe scară largă, iar durata de terapie necesară, în special pentru lepra lepromatoasă, a fost scurtată progresiv. În scop terapeutic, OMS clasifică pacienții ca *paucibacilari* sau *multibacilari*. În trecut, pacienții fără BAAR decelabili la nivelul dermului erau clasificați ca paucibacilari, iar cei cu BAAR ca multibacilari. În prezent, în lumina lipsei de fiabilitate a frotiurilor realizate din probe cutanate, pacienții sunt clasificați ca multibacilari dacă au șase sau mai multe leziuni cutanate și ca paucibacilari dacă au mai puține. Din nefericire, această metodă de clasificare s-a dovedit necorespunzătoare, având în vedere că unii pacienți situați mai aproape de forma lepromatoasă au avut doar una sau câteva leziuni cutanate. OMS recomandă ca adulții paucibacilari să fie tratați cu 100 mg de dapsonă zilnic și 600 mg de rifampicină lunar (sub supraveghere) pentru șase luni (**tabelul 71-2**). În cazul pacienților paucibacilari cu leziune unică, OMS recomandă ca alternativă o singură doză de rifampicină (600 mg), ofloxacină (400 mg) și minociclină (100 mg). Adulții multibacilari trebuie tratați cu 100 mg dapsonă plus 50 mg clofazimină zilnic (nesupravegheați) și cu 600 mg rifampicină plus 300 mg clofazimină lunar (sub supraveghere). Inițial, OMS a recomandat ca pacienții lepromatoși să fie tratați doi ani sau până când frotiurile se negativau (în general, în aproximativ cinci ani). Ulterior, durata acceptabilă a unei cure a fost redusă la un an, o schimbare care rămâne controversată în absența studiilor clinice care să o susțină.

Câțiva factori au determinat multe autorități să pună la îndoială recomandările OMS și să prefere o abordare mai intensivă. Printre acești factori sunt, pentru pacienții multibacilari, o rată de recidivă mare (de ordinul zecilor) în trei regiuni (ajungând până la 20-40% într-una dintre regiuni, cu rata aflată în relație directă cu încărcătura bacteriană inițială) și, pentru pacienții paucibacilari, activitate demonstrată la nivelul leziunilor timp de mai mulți ani la jumătate din pacienți după terminarea tratamentului. Abordarea mai intensivă (tabelul 71-2) presupune ca lepra tuberculoidă să fie tratată cu dapsonă (100 mg/zi) pentru cinci ani, iar lepra lepromatoasă să fie tratată cu rifampicină (600 mg/zi) trei ani, apoi cu dapsonă (100 mg/zi) toată viața.

Cu ajutorul terapiei antimicrobiene eficiente, leziunile cutanate, semnele și simptomele noi de neuropatie periferică încetează să apară. Nodulii și plăcile din lepra lepromatoasă se aplatizează vizibil în 1-2 luni și se resorb într-un an sau în câțiva ani, în timp ce leziunile tuberculoide pot dispărea, ameliora sau rămâne relativ neschimbate. Cu toate că neuropatia periferică în lepră pare să se îmbunătățească în primele luni de terapie, este rar ameliorată semnificativ de tratament.

Având în vedere descoperirile recente conform cărora moxifloxacina, la fel ca rifampicina, are un efect bactericid puternic la pacienții cu lepră și că administrarea chimioterapiei pe termen scurt este posibilă doar atunci când se folosesc doi sau mai mulți agenți antibacterieni, pare promițătoare o schemă de tratament bazată pe moxifloxacină/rifampicină, incluzând fie minociclină, fie claritromi-

TABELUL 71-2

SCHEME DE TRATAMENT ANTIMICROBIAN RECOMANDATE PENTRU TRATAMENTUL LEPREI LA ADULȚI

FORMA DE LEPRĂ	SCHEMĂ DE TRATAMENT MAI INTENSIVĂ	SCHEMĂ DE TRATAMENT RECOMANDATĂ DE OMS (1982)
Tuberculoidă (paucibacilară)	Dapsonă (100 mg/zi) pentru 5 ani	Dapsonă (100 mg/zi, fără supraveghere) *plus* rifampicină (600 mg/lună, sub supraveghere) pentru 6 luni
Lepromatoasă (multibacilară)	Rifampicină (600 mg/zi) pentru 3 ani *plus* dapsonă (100 mg/zi) pe termen nedefinit	Dapsonă (100 mg/zi) *plus* clofazimină (50 mg/zi), fără supraveghere, *și* rifampicină (600 mg) *plus* clofazimină (300 mg) lunar (sub supraveghere) pentru 1-2 ani

Notă: vezi textul pentru discuții și o comparație între recomandările OMS și abordarea mai intensivă, precum și pentru schema de tratament alternativă a OMS pentru lepra paucibacilară cu leziune unică.

cină. Un asemenea regim terapeutic poate avea efecte curative mai sigure ca terapia plurimedicamentoasă recomandată de OMS pentru lepra lepromatoasă și poate permite o durată de tratament considerabil mai scurtă.

TRATAMENTUL REACȚIILOR LEPROASE

Tipul 1 Reacțiile leproase de tipul 1 sunt tratate cel mai eficient cu glucocorticoizi (de exemplu, prednison, inițial în doze de 40-60 mg/zi). Pe măsură ce inflamația se diminuează, doza de glucocorticoizi poate fi scăzută, dar terapia cu steroizi trebuie continuată cel puțin 3-6 luni pentru a preveni recidiva. Din cauza multitudinii de efecte adverse ale terapiei prelungite cu glucocorticoizi, indicațiile de inițiere ale acesteia sunt limitate strict la leziunile a căror inflamare intensă poate conduce la ulcerație, la leziunile situate în zone importante din punct de vedere cosmetic, precum fața, și la cazurile în care este prezentă nevrita. Reacțiile leproase ușoare sau moderate care nu îndeplinesc aceste criterii trebuie tolerate și nu trebuie administrat tratament cu glucocorticoizi. Talidomida nu este eficientă pentru tratamentul reacțiilor leproase de tip 1. Clofazimina (200-300 mg/zi) aduce un beneficiu discutabil, dar oricum este mult mai puțin eficientă decât glucocorticoizii.

Tipul 2 Tratamentul ENL trebuie să fie individualizat. Dacă ENL este ușor (adică, fără febră sau alte afectări de organe, cu grupuri organizate compuse doar din câteva papule cutanate), poate fi tratat doar cu antipiretice. Totuși, în cazul leziunilor cutanate numeroase, al febrei, al alterării stării generale și al altor afectări tisulare, cure scurte (1-2 săptămâni) de glucocorticoizi (inițial 40-60 mg/zi) sunt frecvent eficiente. Cu sau fără terapie, papulele individuale inflamate persistă peste o săptămână. Tratamentul de succes se definește prin încetarea dezvoltării leziunilor cutanate și dispariția altor semne și simptome sistemice. Dacă, în pofida a două cure de terapie cu glucocorticoizi, ENL pare să recidiveze și este persistent, trebuie inițiat tratamentul cu talidomidă (100-300 mg în fiecare noapte), cu doza variind în funcție de severitatea inițială a reacției. Din cauza faptului că o singură doză de talidomidă administrată precoce în sarcină poate conduce la malformații congenitale grave, inclusiv focomelie, utilizarea acestui medicament în SUA la femeile de vârstă fertilă este strict reglementată și necesită consimțământ informat, efectuarea inițială a unui test de sarcină și folosirea metodelor contraceptive. Deși mecanismul prin care talidomida are un efect dramatic asupra ENL nu este clarificat în întregime, eficacitatea medicamentului este probabil atribuită scăderii nivelurilor de TNF, a sintezei de IgM și a migrației celulelor polimorfonucleare. După ce reacția este controlată, doze mai mici de talidomidă (50-200 mg în fiecare noapte) sunt eficiente pentru a preveni recidivele de ENL. Clofazimina în doze mari (300 mg în fiecare noapte) prezintă o oarecare eficacitate împotriva ENL, dar utilizarea ei permite doar o scădere modestă a dozei de glucocorticoizi necesare pentru controlul ENL.

Fenomenul Lucio Glucocorticoizii și talidomida nu sunt eficienți împotriva acestui sindrom. Se recomandă îngrijirea optimă a leziunilor și tratamentul bacteriemiei. Ulcerațiile tind să fie cronice și să se vindece deficitar. În cazuri severe, exsanguinotransfuzia poate fi folositoare.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Vaccinarea la naștere cu bacilul Calmette-Guérin (BCG) a dovedit o eficiență variabilă pentru prevenirea leprei: rezultatele au variat de la ineficacitate completă la 80% eficacitate. Adăugarea microorganismelor de *M. leprae* omorâte prin căldură la BCG nu crește eficiența vaccinului. Deoarece micobacteriile întregi conțin cantități crescute de lipide și carbohidrați, care au dovedit un efect imunosupresor asupra limfocitelor și macrofagelor *in vitro*, proteinele de *M. leprae* se pot dovedi superioare ca vaccin. Datele obținute în urma studiilor la șoareci susțin această posibilitate.

Chimioprofilaxia cu dapsonă poate reduce numărul de cazuri de lepră tuberculoidă, dar nu și de lepră lepromatoasă, și, în consecință, nu este recomandată, chiar și în cazul contacților din mediul familial. Deoarece transmiterea leprei pare să necesite un contact prelungit în mediu familial, pacienții spitalizați nu trebuie izolați.

În anul 1992, pe baza recomandărilor de tratament ale OMS, aceasta a lansat o campanie de referință cu scopul de a elimina lepra ca problemă de sănătate publică până în anul 2000 (obiectivul fiind mai puțin de un caz la 10.000 de locuitori). Campania a mobilizat și stimulat organizațiile non-guvernamentale și serviciile naționale de sănătate să trateze lepra cu terapii plurimedicamentoase și să actualizeze registrele expirate. În aceste privințe, eforturile au fost încununate de un mare succes și peste șase milioane de pacienți au terminat tratamentul. Totuși, obiectivul de eliminare a leprei nu a fost încă atins. De fapt, succesul campaniei OMS de a reduce numărul de cazuri la nivel mondial a fost în mare parte atribuit redefinirii cazului de lepră. Dacă în trecut numărul de cazuri era calculat pe baza prevalenței, în prezent este limitat la cazurile care nu au fost încă tratate cu terapie plurimedicamentoasă. În fiecare dintre cele 23 de țări în care se află numărul cel mai mare de cazuri de lepră, incidența anuală a leprei a rămas la fel sau chiar se află în creștere. Mai mult, după terminarea terapiei, când un pacient nu mai este considerat „un caz", jumătate dintre toți pacienții continuă să manifeste semne ale activității bolii mai mulți ani. Ratele de recidivă (cel puțin pentru pacienții multibacilari) sunt inacceptabil de mari, dizabilitățile și deformările nu sunt monitorizate, iar stigmatul social al bolii persistă.

În cea mai mare parte a sec. XX, organizațiile non-guvernamentale, în special misionarii creștini, au furnizat o infrastructură medicală dedicată îngrijirii și tratării pacienților cu lepră, spre deosebire de cele cu alte priorități medicale din lumea în curs de dezvoltare. Având în vedere percepția publică conform căreia lepra este aproape eradicată, resursele dedicate îngrijirii pacienților sunt rapid deturnate, iar povara îngrijirii pacienților este transferată serviciilor de sănătate naționale supraîncărcate sau inexistente sau personalului sanitar, căruia îi lipsesc instrumentele și cunoștințele necesare pentru diagnosticul bolii, clasificarea și terapia nuanțată (în special, în cazuri de nevrită reacțională). Astfel, din ce în ce mai des, condițiile necesare pentru un rezultat salutar nu sunt îndeplinite.

CAPITOLUL 72

INFECȚII CAUZATE DE MICOBACTERII NETUBERCULOASE

Steven M. Holland

Denumirile de „micobacterii netuberculoase" (MNT), „micobacterii atipice", „alte micobacterii decât cele ce produc tuberculoza" și „micobacterii prezente în mediu" sunt folosite pentru a face referință la toate micobacteriile, cu excepția *Mycobacterium tuberculosis*, a microorganismelor înrudite îndeaproape (*M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. pinnipedii, M. canetti*) și a *M. leprae*. Numărul de specii de MNT identificate a crescut și va continua să crească datorită utilizării tehnicilor de secvențiere ADN pentru stabilirea speciei. Numărul de specii cunoscute depășește în prezent 150. MNT sunt foarte adaptabile și pot supraviețui în medii ostile, inclusiv în solvenții industriali.

EPIDEMIOLOGIE

MNT sunt ubicuitare în sol și apă. Microorganisme specifice se găsesc în nișe recurente, precum *M. simiae* în anumite acvifere, *M. fortuitum* în băile pentru pedichiură și *M. immunogenum* în lubrifianții industriali. Majoritatea MNT determină rar apariția bolii la om, cu excepția cazurilor în care anumite mecanisme de apărare ale gazdei sunt deficitare, de exemplu, în cazul bronșiectaziilor, sau depășite, de exemplu, prin inoculare (de exemplu, prin liposucție, traumatisme). Nu se cunosc situații de transmitere a MNT de la om la om. Deoarece infecțiile cauzate de MNT sunt raportate rar la instituțiile sanitare și fiindcă identificarea lor este câteodată problematică, lipsesc datele solide cu privire la incidență și prevalență. Apariția bolii diseminate denotă o disfuncție importantă a sistemului imunitar (de exemplu, infecția cu HIV în stadiu avansat), în timp ce afectarea pulmonară, care este mult mai frecventă, se asociază cu defecte ale epiteliului pulmonar, dar nu cu imunodeficiență la nivel sistemic.

În SUA, incidența și prevalența infecțiilor pulmonare cu MNT, majoritatea asociate cu prezența bronșiectaziilor (cap. 19), au fost mulți ani de câteva ori mai mari decât cifrele similare pentru tuberculoză, iar ratele pentru aceasta din urmă sunt în creștere în rândul persoanelor vârstnice. În rândul pacienților cu fibroză chistică, care au frecvent bronșiectazii, ratele de infecție clinică cu MNT variază de la 3 la 15%, cu rate chiar mai mari în cazul pacienților vârsnici. Cu toate că MNT pot fi izolate din sputa multor persoane, este foarte importantă diferențierea bolii active de simpla colonizare. American Thoracic Society a elaborat o schemă pentru a facilita diagnosticul corect al infecțiilor pulmonare cauzate de MNT, aceasta fiind în prezent folosită pe scară largă. Numărul cel mai mare de infecții poduse de MNT în America de Nord sunt cauzate de *M. kansasii*, de microorganisme din complexul *M. avium* (MAC) și de *M. abscessus*.



În Europa, Asia și Australia, distribuția MNT în probele clinice este aproape similară celei din America de Nord, fiind frecvente speciile din cadrul MAC și microorganismele cu creștere rapidă, precum *M. abscessus*. *M. xenopi* și *M. malmoense* sunt proeminente în special în Europa de Nord. *M. ulcerans* determină apariția entității clinice distincte cu numele de ulcer Buruli, care apare în regiunile tropicale, în special în Africa de Vest. *M. marinum* este o cauză frecventă de infecții cutanate și de tendon în regiunile de coastă și în rândul persoanelor care intră în contact cu acvarii și piscine.

Datele epidemiologice reale la nivel internațional cu privire la infecțiile cu MNT sunt dificil de stabilit, deoarece, frecvent, izolarea acestor microorganisme nu este raportată și nu se efectuează determinarea speciei. Facilitarea identificării și a încadrării în specii a acestor microorganisme ar trebui să aibă un impact major asupra datelor epidemiologice la nivel internațional în următorii ani.

PATOBIOLOGIE

Deoarece expunerea la MNT este în esență universală și boala este rară, se poate presupune că mecanismele de apărare normale ale gazdei împotriva acestor microorganisme trebuie să fie puternice. Astfel, se poate presupune că există o probabilitate crescută ca persoanele, de altfel sănătoase, care dezvoltă o boală semnificativă să posede factori de susceptibilitate specifici care să permită MNT să se stabilească, să se multiplice și să cauzeze boala. La momentul apariției infecției cu HIV, limfocitele T CD4+ au fost recunoscute drept celule efectoare cheie împotriva MNT. Dezvoltarea bolii diseminate cauzate de MAC s-a corelat cu o scădere

a numărului de limfocite T CD4+. O scădere asemănătoare a fost implicată în infecțiile diseminate cu MAC la pacienții cu limfopenie T CD4+ idiopatică. Inhibitorii potenți ai factorului de necroză tumorală α (TNF-α), precum infliximab, adalimumab, certolizumab și etanercept, pot neutraliza această citokină de importanță critică. Ocazional, rezultatul este o infecție severă cu micobacterii sau fungi. Aceste asocieri arată că TNF-α este un element crucial pentru controlul infecției cu micobacterii. Totuși, în cazurile lipsite de factorii de risc prezentați mai sus, mare parte din baza genetică de susceptibilitate față de infecțiile disemintate cu MNT este atribuită mutațiilor specifice din sinteza interferonului γ (IFN-γ)/interleukinei 12 (IL-12) și a căilor de răspuns.

În mod tipic, micobacteriile sunt fagocitate de macrofage, ce răspund prin producerea de IL-12, un heterodimer compus din fragmentele IL-12p35 și IL-12p40, care împreună formează IL-12p70. IL-12 activează limfocitele T și celulele NK prin legarea de receptorul lor (compus din IL-12Rβ1 și IL-12Rβ2/IL-23R), cu fosforilarea consecutivă a STAT4. Stimularea de către IL-12 a STAT4 conduce la secreția de IFN-γ, care activează neutrofilele și macrofagele pentru a produce oxidanți reactivi, cu scopul de a crește expresia complexelor majore de histocompatibilitate și a receptorilor Fc și a concentra anumite antibiotice intracelular. Semnalizarea realizată de IFN-γ prin receptorul său (compus din IFN-γR1 și IFN-γR2) conduce la fosforilarea STAT1, care, în schimb, reglează genele de răspuns pentru IFN-γ, precum cele care codifică IL-12 și TNF-α. TNF-α semnalizează cu ajutorul propriului receptor prin intermediul unui complex în cascadă care conține NEMO – modulatorul esențial al factorului nuclear kB (NFkB). În consecință, bucla de feedback pozitiv dintre IFN-γ și IL-12/IL-23 conduce răspunsul imunitar împotriva micobacteriilor și a altor infecții intracelulare. Aceste gene sunt cunoscute ca fiind de o importanță critică pentru mecanismele de control ale infecțiilor micobacteriene, iar mutații mendeliene specifice au fost identificate în cadrul IFN-γR1, IFN-γR2, STAT1, IL-12A, IL-12Rβ1 și NEMO **(fig. 72-1)**. Deși au fost identificate gene asociate cu boala diseminată, doar în circa 50% din cazurile de infecții cu micobacterii netuberculoase, care nu sunt asociate infecției cu HIV, este stabilit un diagnostic genetic. Acest fapt arată că rămân să fie identificate mai multe gene și mecanisme implicate în susceptibilitatea față de micobacterii.

Spre seosebire de genele și mecanismele recunoscute ca fiind asociate cu infecția diseminată cu micobacterii netuberculoase, boala de fond cel mai bine recunoscută ca fiind asociată cu infecția pulmonară cu MNT este bronșiectazia (cap. 19). Majoritatea formelor bine caracterizate de bronșiectazii, printre care fibroza chistică, diskinezia ciliară primară, sindromul de hiper-IgE și deficiență de STAT3, precum și bronșiectaziile idiopatice, au o frecvență crescută de asociere cu infecțiile cu micobacterii netuberculoase. Mecanismul precis prin care bronșiectaziile predispun la distrucție locală fără afectare sistemică este necunoscut.

Spre deosebire de infecțiile pulmonare sau diseminate, „plămânul de jacuzzi" reprezintă hipersensibilitatea pulmonară la MNT, cel mai frecvent microorganisme MAC, care se dezvoltă în căzile cu apă fierbinte, insuficient clorinată, situate frecvent în interior.

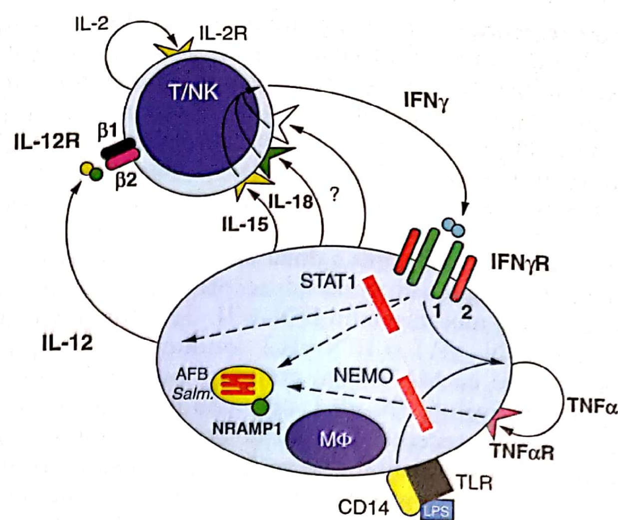


FIGURA 72-1
Interacțiunile mediate de citokine dintre macrofagele infectate (Mϕ) și limfocitele T și celulele NK. Infecția macrofagelor cu micobacterii (BAAR) conduce la secreția interleukinei heterodimerice 12 (IL-12). IL-12 acționează asupra complexului său receptor, cu activarea consecutivă a STAT4 și producerea de interferon γ homodimeric (IFNγ). IFNγ acționează prin intermediul receptorului său pentru a activa STAT1, cu scopul de a stimula producerea factorului de necroză tumorală α (TNFα) și a distruge microorganismele intracelulare, precum micobacteriile, salmonelele și unii fungi. TNFα homotrimetric acționează prin intermediul receptorului său și necesită modulatorul esențial al factorului kB (NEMO) pentru a activa factorul nuclear kB, care contribuie, de asemenea, la distrugerea bacteriilor intracelulare. Atât IFNγ, cât și TNFα cresc secreția de IL-12. Anticorpii care blochează TNFα acționează prin blocarea ligandului (infliximab, adalimumab, certolizumab) sau prin furnizarea unui receptor solubil (etanercept). Mutațiile la nivelul IFNγR1, IFNγR2, STAT1, IL-12p40, IL-12Rβ1 și NEMO au fost asociate cu o predispoziție pentru infecțiile cu micobacterii. Alte citokine, precum IL-15 și IL-18, contribuie, de asemenea, la producerea IFNγ. Semnalizarea prin intermediul complexului receptorului Toll-like (TLR) și CD14 cresc, de asemenea, producerea de TNFα. LPS, lipopolizaharid; NRAMP1, proteina macrofagică 1 asociată cu rezistența naturală..

MANIFESTĂRI CLINICE

Boala diseminată

Infecțiile diseminate cu MAC sau cu *M. kansasii* la pacienții infectați cu HIV, aflată în stadiul avansat, sunt în prezent rare în America de Nord datorită profilaxiei antimicobacteriene eficiente și a tratamentului îmbunătățit pentru infecția cu HIV. Când această infecție micobacteriană era frecventă, poarta de intrare era intestinul, cu diseminare ulterioară la nivelul osului și a fluxului sanguin. În mod surprinzător, infecțiile diseminate cu MNT cu creștere rapidă (de exemplu, *M. abscessus*, *M. fortuitum*) sunt foarte rare la pacienții infectați cu HIV, chiar și la cei aflați în stadiu avansat. Deoarece aceste microorganisme au o virulență intrinsecă scăzută și diseminează doar în caz de imunitate deficitară, infecția diseminată se poate produce lent și poate progresa săptămâni sau luni. Manifestările tipice de alterare a stării

generale, febra și scăderea ponderală sunt frecvent însoțite de organomegalie, limfadenopatii și anemie. Având în vedere că pentru identificarea acestor microorganisme sunt necesare culturi și colorații speciale, cel mai important pas în cadrul diagnosticului este suspectarea infecției cu MNT. Hemoculturile pot fi negative, dar organele afectate au încărcături micobacteriene semnificative, câteodată însoțite de un răspuns granulomatos defectuos. La copii, afectarea diseminată (adică afectarea a două sau mai multe organe) în absența unei cauze iatrogene subiacente trebuie să conducă la investigarea mecanismului IFN-γ/IL-12. Mutații recesive la nivelul IFN- γR1 și IFN-γR2 conduc în mod tipic la infecții severe cu MNT. Prin contrast, mutații dominante negative la nivelul IFN-γR1, care conduc la acumularea în exces a unui receptor mutant defectuos ce interferează pe suprafața celulară, inhibă semnalizarea normală a IFN-γ, conducând astfel la osteomielită cu micobacterii netuberculoase. Mutațiile dominante negative la nivelul STAT1 și mutațiile recesive la nivelul IL-12Rβ1 pot conduce la fenotipuri variate, în funcție de capacitatea reziduală de sinteză și de răspuns a IFN-γ. Pacienții de sex masculin care prezintă infecții diseminate cu micobacterii netuberculoase, însoțite de dinți conici, ascuțiți sau lipsă și un tipar anormal de creștere a părului, trebuie evaluați pentru decelarea defectelor în cadrul mecanismelor care activează NFkB prin intermediul NEMO. Acești pacienți pot avea defecte asociate la nivelul imunoglobulinelor. S-a recunoscut recent că un grup de pacienți care dezvoltă frecvent infecții diseminate cu MNT cu creștere rapidă (predominant *M. abscessus*), precum și alte infecții oportuniste, prezintă autoanticorpi neutralizanți în titru mare împotriva IFN-γ. Până la acest moment, acest sindrom a fost raportat cel mai frecvent la pacienții de sex feminin din Asia de Est.

Cateterele i.v. pot fi infectate cu MNT, de obicei ca o consecință a apei contaminate. *M. abscessus* și *M. fortuitum* infectează câteodată cateterele venoase centrale, tunelizate și fluidele utilizate în chirurgia oftalmologică, injecții subcutanate și anestezice locale. Cateterele infectate trebuie îndepărtate.

Boala pulmonară

Afectarea pulmonară este de departe cea mai frecventă formă de infecție cu micobacterii netuberculoase în America de Nord și în restul țărilor industrializate. Prezentarea clinică implică în mod tipic prezența, luni sau ani de zile, a tusei sâcâitoare și a stării de oboseală cu accentuare progresivă lentă. Deseori, pacienții merg la medic de multe ori și primesc tratament simptomatic sau terapii de scurtă durată înainte de a fi luat în considerare diagnosticul și de a fi trimise probe în vederea realizării colorațiilor și culturilor pentru micobacterii. Deoarece nu toți pacienții pot produce spută, bronhoscopia poate fi necesară pentru stabilirea diagnosticului. Durata tipică dintre debutul simptomatologiei și diagnostic este de aproximativ cinci ani la femeile vârstnice. Printre factorii predispozanți se numără bolile pulmonare de fond, precum bronșiectaziile (cap. 19), pneumoconiozele, boala pulmonară obstructivă cronică, diskinezia ciliară primară (cap. 19), deficitul de alfa-1 antitripsină și fibroza chistică. Bronșiectaziile și infecțiile cu micobacterii netuberculoase coexistă frecvent și evoluează în tandem. Această situație îngreunează stabilirea unei relații de cauzalitate la un caz index dat, dar bronșiectaziile sunt, cu siguranță, printre cei mai importanți factori exacerbați de infecție.

Microorganismele din cadrul MAC sunt cauzele cele mai frecvente de infecții micobacteriene netuberculoase în America de Nord, dar ratele variază într-o oarecare măsură în funcție de regiune. Infecțiile cu MAC apar cel mai frecvent în cea de-a șasea sau a șaptea decadă de viață la femeile care au prezentat câteva luni sau câțiva ani tuse intermitentă sâcâitoare și stare de oboseală, cu sau fără producție de spută sau durere toracică. Pentru pleiada de patologii cauzate de MNT la o femeie înaltă și slabă, care ar putea prezenta anomalii ale peretelui toracic, se folosește frecvent denumirea de sindromul Lady Windermere, după un personaj al lui Oscar Wilde cu același nume. De fapt, i,nfecția pulmonară cu MAC afectează femeile vârstnice albe, nefumătoare mai mult decât bărbații debutul înregistrându-se la aproximativ 60 de ani. Pacienții tind să fie mai înalți și mai slabi decât populația generală, cu frecvență crescută a scoliozei, a prolapsului de valvă mitrală și a anomaliilor toracelui. În timp ce bărbații fumători cu boală cavitară a lobului superior tind să fie purtători de aceeași tulpină de MAC pe termen nedefinit, femeile nefumătoare cu bronșiectazii nodulare tind să fie purtătoare de câteva tulpini de MAC simultan, cu modificări pe parcursul evoluției bolii.

M. kansasii poate determina un sindrom clinic care se aseamănă mult cu tuberculoza, ce constă în hemoptizie durere toracică și boală pulmonară cavitară. MNT cu creștere rapidă, precum *M. abscessus*, au fost asociate cu perturbări ale motilității esofagiene, de exemplu, acalazia. Pacienți cu proteinoză pulmonară alveolară sunt predispuși la infecții pulmonare cu micobacterii netuberculoase și cu *Nocardia*. Mecanismul responsabil este inhibarea funcției macrofagelor alveolare, din cauza autoanticorpilor împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage descoperiți la acești pacienți.

Limfadenopatia cervicală

Cea mai frecventă formă de infecție cu micobacterii netuberculoase în rândul copiilor mici din America de Nord este limfadenopatia cervicală izolată, cel mai des cauzată de microorganisme MAC, dar și de alte MNT. Formațiunea situată la nivel cervical este în mod tipic dură și relativ nedureroasă la palpare, fiind însoțită de puține semne sistemice. Având în vedere că diagnosticul diferențial al adenopatiilor nedureroase se realizează cu un proces malign, mulți copii au infecții cu MNT diagnosticate necorespunzător prin biopsie. Culturile și colorațiile speciale pot să nu fie cerute deoarece infecția cu micobacterii nu se află printre principalele afecțiuni în cadrul diagnosticului diferențial. Fistulele locale se remit de obicei complet prin rezecție și/sau terapie antibiotică. În mod asemănător, infecția pediatrică intratoracică cu micobacterii neturberculoase, care se află probabil în legătură cu infecția de la nivelul ganglionilor limfatici, este de obicei confundată cu cancerul. Atât în cazul infecțiilor cervicale izolate, cât și în cazul infecțiilor intratoracice cu MNT, nu au fost identificate la copii defecte ale sistemului imunitar de fond iar copiii afectați nu dezvoltă ulterior alte infecții oportuniste.

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi

De obicei, infecția cutanată cu MNT necesită prezența unei breșe la nivelul pielii prin care să pătrundă bacteriile. Infecția cu *M. fortuitum*, asociată vaselor cu apă în care se realizează pedichiura, are o probabilitate mai mare de apariție dacă s-a efectuat chiar înainte de pedichiură o procedură

abrazivă asupra pielii (de exemplu, raderea părului de pe picioare). Epidemiile de infecții cutanate sunt frecvent cauzate de MNT cu creștere rapidă (în special *M. abscessus*, *M. fortuitum* și *M. chelonae*), contractate prin contaminarea pielii de la instrumente chirurgicale (în special în chirurgia cosmetică), injecții și alte proceduri. Aceste infecții sunt însoțite în mod tipic de noduli subcutanați dureroși, eritematoși, care drenează, de obicei în absența febrei asociate sau a simptomelor sistemice.

M. marinum trăiește în multe surse de apă, infecția putând fi contractată prin contactul cu acvarii, piscine, unele specii de scoică (ciripede) și solzi de pește. Acest microorganism determină în mod tipic apariția papulelor sau a ulcerațiilor („granulomul de acvariu"), dar infecția poate progresa cu apariția tendinitei și a deficitelor semnificative de dexteritate manuală. Leziunile apar la câteva zile sau săptămâni după inocularea microorganismului printr-un traumatism minor (de exemplu, produs în timpul curățării bărcilor sau al manevrării peștilor). Nodulii dureroși cauzați de *M. marinum* se pot extinde în sus de-a lungul brațului, formând un tipar întâlnit și la *Sporothrix schenckii* (*răspândire sporotricoidală*). Afectarea tendonului carpian poate fi prima manifestare la prezentare și poate conduce la chirurgie exploratorie sau injecții de steroizi. Nivelul de suspiciune trebuie să fie crescut pentru infecția *M. marinum,* pentru a se obține probe adecvate în timpul procedurilor care să fie trimise la laborator în vederea realizării culturilor.

M. ulcerans este un alt patogen al pielii transmis prin intermediul apei și se întâlnește în principal la tropice, în special în regiunile tropicale ale Africii. Infecția este consecutivă traumatismelor la nivelul pielii sau înțepăturilor de insecte care permit pătrunderea apei contaminate. Leziunile cutanate sunt în mod tipic nedureroase, sub forma unor ulcerații curate, care avansează și pot cauza osteomielită. Toxina numită micolacton este responsabilă pentru răspunsul inflamator modest al gazdei și pentru ulcerațiile nedureroase.

DIAGNOSTIC

MNT se pot evidenția pe frotiurile tratate cu acid-alcool sau fluorocrom, realizate din spută sau alte fluide ale corpului. Atunci când încărcătura în microorganisme este mare, acestea apar sub forma unor bacili gram-pozitivi dispuși în mărgele, dar acest aspect este inconstant (spre deosebire de acestea, nocardiile pot apărea sub formă de bacterii gram-pozitive dispuse în mărgele, dar filamentoase). Pasul indispensabil și cel mai sensibil pentru diagnosticul oricărei infecții cauzate de micobacterii este includerea acesteia în diagnosticul diferențial. În aproape toate laboratoarele, gestionarea probelor în vederea decelării micobacteriilor, colorarea și cultivarea acestora, se realizează separat de testele bacteriologice de rutină. Astfel, multe infecții nu sunt diagnosticate deoarece clinicianul nu solicită testele adecvate. În plus, micobacteriile necesită de obicei medii separate pentru hemoculturi. MNT se diferențiază în sens larg în MNT cu creștere rapidă (<7 zile) și cu creștere lentă (≥7 zile). Din cauza faptului că, pentru creșterea *M. tuberculosis* sunt necesare în mod tipic mai mult de două săptămâni, multe laboratoare refuză să ia în considerare rezultatele finale ale culturilor mai devreme de șase săptămâni. Noile tehnici, care utilizează medii de cultură lichide, permit izolarea mai rapidă a micobacteriilor din probe decât este posibil cu ajutorul mediilor tradiționale. Speciile identificate mai prompt prin incubare la 30^{0}C cuprind *M. marinum*, *M. haemophilum* și *M. ulcerans*. *M. haemophilum* preferă suplimentarea cu fier sau sânge, în timp ce *M. genavense* necesită mediu îmbogățit cu aditivul micobactina J. Producerea de către bacterii a unui pigment în condițiile expunerii la lumină (fotocromogenitate) sau la întuneric (scotocromogenitate) sau lipsa formării de pigment (noncromogenitate) a fost utilizată pentru clasificarea MNT. Spre deosebire de MNT, *M. tuberculosis* formează colonii bej, rugoase, uscate și plate. În vederea stabilirii speciei, metodele de identificare din prezent pot folosi compoziția biochimică, în acizi nucleici sau a peretelui celular, decelată prin cromatografie în mediu lichid sau spectrometrie de masă de înaltă performanță. Având în vedere scăderea remarcabilă a cazurilor de tuberculoză din SUA în ultimii ani, MNT au devenit micobacteriile cel mai frecvent izolate la oameni în America de Nord. Totuși, nu toate cazurile în care se izolează MNT, în special de la nivelul plămânului, reflectă un proces patologic și necesită tratament. Identificarea unui microorganism în sânge sau într-o probă de biopsie a unui organ, însoțită de un context clinic compatibil, stabilește diagnosticul. American Thoracic Society recomandă ca infecția pulmonară cauzată de MNT să fie diagnosticată doar atunci când boala este clar demonstrabilă – adică, într-un cadru clinic și radiologic adecvat (noduli, bronșiectazii, caverne), însoțit de izolarea repetată a MNT din spută expectorată sau din probele obținute prin bronhoscopie sau biopsie. Având în vedere numărul crescut de specii de MNT și importanța diagnosticului precis pentru implementarea terapiei corecte, identificarea acestor microorganisme se realizează, în mod ideal, până la nivel de specie.

Derivatul proteic purificat (PPD) de tuberculină este administrat intradermic pentru a evoca un răspuns al limfocitelor T cu memorie la antigenele micobacteriene. Pentru acest test, se folosesc mai multe denumiri, printre care testul PPD, testul cutanat la tuberculină și testul Mantoux. Din nefericire, răspunsul imun cutanat față de aceste proteine filtrate derivate de la *M. tuberculosis* nu diferențiază bine între infecția cu MNT și cea cu *M. tuberculosis*. Având în vedere că reacțiile intermediare la PPD (aproximativ 10 mm) în tuberculoza latentă și infecțiile cu micobacterii netuberculoase se pot suprapune semnificativ, scăderea progresivă a cazurilor de tuberculoză activă în SUA conduce la ipoteza că MNT sunt probabil responsabile pentru creșterea proporției de cazuri care prezintă reactivitate la PPD. În plus, bacilul Calmette-Guérin (BCG) poate cauza un oarecare grad de reactivitate încrucișată, punând probleme de interpretare pentru pacienții care au primit vaccinul BCG. Testele care măsoară producerea de IFN-γ ca răspuns la proteinele relativ specifice pentru tuberculoză ESAT6 și CFP10 formează baza testelor de eliberare a IFN-γ (teste IGRA). Aceste teste pot fi realizate cu sânge integral sau pe membrane. Este important de avut în vedere faptul că *M. marinum*, *M. kansasii* și *M. szulgai* au, de asemenea, ESAT6 și CFP10 și pot cauza reacții fals pozitive la testele IGRA. În pofida reactivității încrucișate cu MNT, reacțiile PPD intens pozitive (>15 mm) implică cel mai frecvent tuberculoza.

Izolarea MNT din probe de sânge reprezintă o dovadă clară a prezenței bolii. În timp ce micobacteriile cu creștere rapidă pot prolifera în mediile obișnuite pentru hemoculturi, MNT cu creștere lentă în mod tipic nu proliferează. În consecință, este imperativ ca diagnosticul să fie suspectat și să se utilizeze mediile de cultură corespunzătoare. Izolarea MNT dintr-o probă obținută prin biopsie reprezintă

o dovadă puternică pentru prezența infecției, însă, de asemenea, se poate produce contaminarea probei în laborator. Identificarea microorganismelor pe secțiuni colorate din materialul obținut prin biopsie confirmă autenticitatea culturii. Anumite MNT necesită pentru creștere temperaturi de incubație mai scăzute (*M. genavense*) sau aditivi speciali (*M. haemophilum*). Unele MNT (de exemplu, *M. tilburgii*) nu pot fi cultivate, dar pot fi identificate în probele clinice prin tehnici de biologie moleculară.

Aspectul radiologic pulmonar al infecției cu micobacterii netuberculoase depinde de bolile de fond, de severitatea infecției și de tehnica imagistică folosită. Apariția și creșterea utilizării examenului CT a permis identificarea modificărilor caracteristice înalt concordante cu infecția cu micobacterii netuberculoase, precum aspectul de „copac înmugurit" al inflamației bronșice **(fig. 72-2)**. Afectarea lingulei și a lobului drept mijlociu este observată frecvent la examenul CT al toracelui, dar este dificil de apreciat pe radiografia simplă. Bronșiectaziile severe și cavernele sunt frecvente în fazele mai avansate ale bolii. Izolarea MNT din probele respiratorii poate fi derutantă. *M. gordonae* este identificată frecvent din probele respiratorii, dar nu este de obicei vizibilă pe frotiu și nu este aproape niciodată un germen patogen. Ocazional, la pacienții cu bronșiectazii se izolează MNT din culturi, dar frotiurile sunt negative. American Thoracic Society a elaborat ghiduri pentru diagnosticul infecției cu MAC, *M. abscessus* și *M. kansasii*. Pentru diagnosticul pozitiv este necesară creșterea MNT din două sau trei probe de spută, indiferent de aspectul frotiurilor: o probă pozitivă, recoltată bronhoscopic de la nivel alveolar, indiferent de aspectul frotiurilor, sau o probă obținută prin biopsia parenchimului pulmonar cu inflamație granulomatoasă sau micobacterii decelate pe secțiune și MNT obținute la culturi. Aceste recomandări se aplică probabil și în cazul altor MNT.

Multe laboratoare folosesc teste ADN pentru identificarea *M. tuberculosis*, MAC, *M. gordonae* și *M. kansasii*, în timp ce determinarea speciei MNT ajută la stabilirea terapiei. Este indicată doar testarea sensibilității microorganismelor MAC la claritromicină și a *M. kansasii* la rifampicină. Cu toate că tind să fie atractive, puține date susțin realizarea

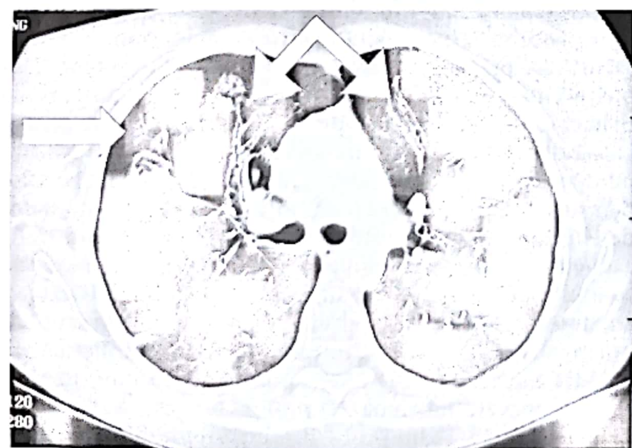


FIGURA 72-2
Examen CT toracic al unui pacient cu infecție pulmonară cu MAC. Săgețile indică aspectul de „copac înmugurit" al inflamației bronșice (plămân drept în periferie) și bronșiectazii (zona centrală a plămânului drept și a celui stâng).

altor teste de sensibilitate *in vitro*. Microorganismele MAC izolate care nu au fost expuse la macrolide sunt aproape întotdeauna sensibile. MNT care persistă după o cură de terapie antimicrobiană sunt testate frecvent pentru determinarea sensibilității la antibiotice, dar valoarea și semnificația acestor teste rămân nedeterminate.

PROFILAXIE

Profilaxia infecției cu MAC la pacienții infectați cu HIV se începe atunci când numărul de limfocite T CD4+ scade sub 50/μL. Sunt eficiente azitromicina (1.200 mg săptămânal), claritromicina (1.000 mg zilnic) sau rifabutina (300 mg zilnic). Profilaxia cu macrolide la pacienții imunodeprimați predispuși la infecții cu MNT (de exemplu, cei cu defecte la nivelul axei IFN-γ/IL-12) nu a fost validată prin studii prospective, dar pare prudentă.

TRATAMENT Infecția cu micobacterii netuberculoase

MNT determină infecții cronice care evoluează relativ lent pe o perioadă care variază de la câteva săptămâni la câțiva ani. În consecință, este rareori necesară inițierea tratamentului înainte ca diagnosticul să fie clar și specia cauzatoare să fie cunoscută. Tratametul infecțiilor cu MNT este complex, frecvent prost tolerat și potențial toxic. La fel ca în cazul tuberculozei, monoterapia inadecvată se asociază aproape întotdeauna cu apariția rezistenței la antimicrobiene și cu recidiva.

Infecția cu MAC necesită frecvent terapie plurimedicamentoasă, la baza căreia se află un macrolid (claritromicină sau azitromicină), etambutol și o rifamicină (rifampicină sau rifabutină). În cazul infecțiilor diseminate cu micobacterii netuberculoase la pacienții infectați cu HIV, folosirea rifamicinelor pune probleme speciale (rifamicina interacționează cu inhibitorii de protează). Pentru infecția pulmonară cu MAC, administrarea de trei ori pe săptămână a unui macrolid, rifamicină și etambutol s-a dovedit de succes. Terapia este prelungită, continuând în general 12 luni după negativarea culturilor. În mod tipic, o cură durează cel puțin 18 luni. Alte medicamente cu acțiune împotriva microorganismelor MAC cuprind aminoglicozidele IV și sub formă de aerosoli, fluorochinolonele și clofazimina. La pacienții vârstnici, rifabutina poate avea efecte toxice semnificative. Totuși, doar cu eforturi mici, cele mai multe dintre schemele de tratament antimicrobiene sunt tolerate bine de majoritatea pacienților. Rezecția leziunilor cavitare sau a segmentelor cu bronșiectazii severe a fost propusă pentru unii pacienți, în special pentru cei cu infecții cu germeni rezistenți la macrolide. Ratele de succes ale terapiei pentru infecțiile pulmonare cu MAC depind de caracteristica nodulară sau cavitară a bolii sau de stadiul precoce sau avansat, variind de la 20 la 80%.

Infecția pulmonară cu *M. kansasii* este similară tuberculozei în multe aspecte și este de asemenea tratată eficient cu izoniazidă (300 mg/zi), rifampicină (600 mg/zi) și etambutol (15 mg/kg/zi). Alte medicamente cu acțiune crescută împotriva *M. kansasii* sunt: claritromicina, flurochinolonele și aminoglicozidele. Tratamentul

trebuie continuat până când culturile se menţin negative cel puţin un an. În majoritatea situaţiilor, infecţia cu *M. kansasii* se vindecă cu uşurinţă.

Micobacteriile cu creştere rapidă pun probleme speciale de tratament. Boala extrapulmonară la un pacient imunocompetent este cauzată, de obicei, de inoculare (de exemplu, prin intermediul intervenţiilor chirurgicale, injecţiilor sau traumatismelor) sau de infecţia cateterelor şi este tratată cu succes prin administrarea unui macrolid sau a altui medicament (ales pe baza sensibilităţii *in vitro*), însoţită de îndepărtarea focarului declanşator. Spre deosebire de aceasrta, boala pulmonară, în special cea cauzată de *M. abscesus*, este extrem de dificil de vindecat. Curele de tratament repetate sunt de obicei eficiente pentru diminuarea încărcăturii bacteriene şi a simptomelor. În general, tratamentul include un macrolid şi un agent administrat pe cale IV, precum amikacină, un carbapenem, cefoxitin sau tigeciclină. Alţi agenţi orali (folosiţi conform testelor de sensibilitate *in vitro* şi toleranţei) sunt fluorochinolonele, doxiciclina şi linezolidul. Deoarece infecţiile cu micobacterii netuberculoase sunt cronice, trebuie utilizate cu grijă pe termen lung medicamentele care determină neurotoxicitate, precum linezolidul şi etambutolul. În aceste cazuri, a fost sugerată terapia cu piridoxină. Durata tratamentului pentru infecţia pulmonară cu *M. abscessus* este dificil de prezis, deoarece multe cazuri au caracter cronic şi necesită terapie intermitentă. Se recomandă evaluarea şi managementul cazurilor realizate de experţi în domeniu.

Odată recunoscută, infecţia cu *M. marinum* răspunde bine la terapia antimicrobiană şi se vindecă relativ uşor cu orice combinaţie de un macrolid, etambutol şi o rifamicină. Terapia trebuie continuată 1-2 luni după rezoluţia clinică a infecţiei izolate de ţesuturi moi. Afectarea tendoanelor şi cea osoasă pot necesita cure de terapie mai lungi, având în vedere evoluţia clinică. Printre alte medicamente active împotriva *M. marinum* se numără sulfonamidele, trimetoprim-sulfametoxazolul, doxiciclina şi minociclina.

Tratametul celorlalte infecţii cu MNT este mai puţin bine definit, dar macrolidele şi aminoglicozidele sunt de obicei eficiente în combinaţie cu alţi agenţi, conform indicaţiilor. Se recomandă consultarea specialiştilor în domeniu pentru cazurile dificile sau neobişnuite de infecţii cauzate de MNT.

PROGNOSTIC

Prognosticul infecțiilor cu micobacterii netuberculoase depinde de bolile de fond (de exemplu, defecte ale mecanismelor IFN-γ/IL-12, fibroză chistică) și poate varia de la recuperare la deces. În absența tratamentului sau în cazul administrării unui tratament inadecvat, semnele și simptomele pot fi debilitante, incluzând tuse persistentă, febră, anorexie și afectarea pulmonară severă. Dacă sunt tratați, pacienții își recapătă în mod normal puterea și energia. Durata optimă a terapiei, atunci când MNT persistă în spută, este necunoscută, însă tratamentul poate fi prelungit în această situație.

CAPITOLUL 73

AGENȚI ANTIMICOBACTERIENI

Max R. O'Donnell ■ Jussi J. Saukkonen

Agenții folosiți pentru tratamentul infecțiilor micobacteriene, cuprinzând tuberculoza (TB), lepra (boala Hansen) și infecțiile cauzate de micobacterii netuberculoase (MNT), sunt administrați în cadrul schemelor de tratament plurimedicamentoase, în cure cu durată prelungită. Până în prezent, au fost identificate mai mult de 150 de specii de micobacterii, dintre care majoritatea nu provoacă boli la om. Incidența bolilor cauzate de *M. tuberculosis* a scăzut în SUA, în timp ce TB rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în țările în curs de dezvoltare, în special în Africa sub-sahariană, unde epidemia de infecție cu HIV face ravagii. Nu sunt necesare doar scheme terapeutice. În absența unei infrastructuri bine organizate pentru diagnosticul și tratamentul TB, eforturile terapeutice și de control sunt limitate sever. Infecțiile cu MNT au devenit importante din punct de vedere clinic în SUA și alte țări dezvoltate. Aceste microorganisme, care se găsesc pe scară largă în mediul înconjurător, determină frecvent infecții la pacienții imunocompromiși sau la persoanele cu boli pulmonare structurale.

TUBERCULOZA

PRINCIPII GENERALE

Primul caz înregistrat de TB la om datează de acum 9.000 de ani. Metodele de tratament timpurii, precum flebotomia, au fost înlocuite la sfârșitul secolului al XIX-lea cu terapiile efectuate în sanatorii. Descoperirea streptomicinei în anul 1943 a lansat era tratamentului antibiotic pentru TB. În decadele ulterioare, descoperirea altor agenți și folosirea schemelor de tratament plurimedicamentoase au permis scurtarea progresivă a duratei terapiei de la câțiva ani la șase luni în cazul TB sensibile la medicamente. Infecția latentă cu *M. tuberculosis* (LTBI) și tuberculoza activă sunt diagnosticate prin anamneză, examen clinic, testarea cutanată la tuberculină, testul de eliberare a interferonului γ, imagini radiologice și/sau culturi micobacteriene. LTBI se tratează cu izoniazidă (nouă luni) sau rifampicină (patru luni) (**tabelul 73-1**).

Pentru TB activă sau suspectată, testarea în vederea diagnosticului și inițierea terapiei sunt orientate de factori clinici, inclusiv co-infecția cu HIV, durata simptomatologiei, aspectul radiologic și factorii de sănătate publică privind transmiterea TB. Pentru tratamentul tuberculozei sunt utilizate scheme de tratament plurimedicamentoase (**tabelul 73-2**). Inițial, o fază de tratament intensivă, în care se administrează patru medicamente (izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol) pentru două luni, este urmată de o fază de continuare, în care se administrează rifampicină și izoniazidă pentru patru luni, durata totală a tratamentului fiind de șase luni. Faza de continuare este prelungită la șapte luni (durată totală a tratamentului de nouă luni), dacă nu este administrată pirazinamida pe toată durata de două luni sau, în cazul pacienților cu TB pulmonară cavitară, când culturile din spută rămân pozitive după două luni de tratament (conversia întârziată a culturilor).

Tratamentul TB la persoanele infecate cu HIV pune probleme semnificative, dar se înregistrează progrese în domeniu. Datele recente arată o îmbunătățire a supraviețuirii dacă terapia antiretrovirală (TARV) este inițiată precoce în cadrul tratamentului TB. Interacțiunile rifampicinei cu inhibitorii de protează sau inhibitorii nonnucleozidici ai revers transcriptazei sunt semnificative și necesită monitorizare atentă și ajustarea dozelor. Sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS) poate apărea încă din prima săptămână după inițierea TARV și se manifestă printr-o agravare paradoxală sau demascarea infecției existente cu *M. tuberculosis*. Managementul conservator constă în continuarea administrării TARV și a medicației antituberculoase. Totuși, IRIS sever sau debilitant a fost tratat în mod empiric cu doze variate de glucocorticoizi. Terapia intermitentă la pacienții co-infectați cu HIV și *M. tuberculosis* a fost asociată cu niveluri plasmatice scăzute ale câtorva medicamente antituberculoase cheie și cu rate crescute de eșec terapeutic sau recidivă. În consecință, terapia intermitentă în priză dublă săptămânală, pentru TB, la persoanele co-infectate cu HIV nu este recomandată.

Complianța la tratament este esențială pentru obținerea vindecării cu tratament antimicobacterian. În consecință, terapia observată direct (TOD/DOT) de către personal calificat, în clinică sau la domiciliu, este recomandată pentru a asigura aderența la tratament. În plus, se recomandă eliberarea lunară a medicamentelor anti-TB, având în vedere că monitorizarea clinică lunară pentru decelarea hepatotoxicității este esențială pentru toți pacienții. Întreruperea medicamentelor cauzatoare suspectate la debutul simptomelor de hepatită reduce riscul de progresie spre hepatită fatală. Monitorizarea clinică include evaluarea cel puțin lunară a simptomelor (greață, vărsături, disconfort abdominal și oboseală inexplicabilă) și a semnelor (icter, urină închisă la culoare, scaune de culoare deschisă, prurit difuz) de hepatotoxicitate, cu toate că cele din urmă reprezintă manifestări tardive (**tabelul 73-3**). Prezența unor astfel de semne și simptome impune întreruperea provizorie a potențialilor agenți hepatotoxici. De asemenea, se recomandă testarea biochimică cel puțin a nivelurilor de alanin aminotransferază serică și de bilirubină totală și excluderea altor cauze de anomalii a acestor parametri. În cazul pacienților cu TB activă, se recomandă efectuarea lunară a culturilor pentru micobacterii din spută până când există certitudinea că microorganismele au fost eliminate și că pacientul a răspuns la terapie sau până când nu mai există spută disponibilă pentru culturi.

Dacă nu se produce ameliorarea clinică semnificativă sau dacă starea pacientului se deteriorează pe parcursul terapiei, printre posibilități se numără eșecul terapeutic din cauza neaderenței la tratament, absorbția deficitară a medicamentelor sau apariția rezistenței. Pentru pacienții co-infectați cu HIV și *M. tuberculosis*, sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS) este o posibilitate și un diagnostic de excludere sau trebuie suspectată apariția rezistenței micobacteriene. Testarea sensibilității la medicamente trebuie repetată la acest moment. Dacă rezistența este certificată sau există o suspiciune înaltă, trebuie adăugate la schema de tratament cel puțin două medicamente eficiente față de care tulpina izolată este sensibilă sau pe care pacientul încă nu le-a primit în cadrul tratamentului.

Tuberculoza cu germeni multirezistenți (MDR-TB) este definită ca afecțiunea cauzată de o tulpină de *M. tuberculosis*

TABELUL 73-1

SCHEME TERAPEUTICE PENTRU INFECȚIA LATENTĂ CU *M. TUBERCULOSIS* (LTBI) LA ADULȚI

MEDICAMENT	ORAR DE ADMINISTRARE	DURATĂ	COMENTARII
Izoniazidă	300 mg/zi (5 mg/kg) Alternativă: 900 mg x 2/săptămână (15 mg/kg)	9 luni	Se suplimentează cu piridoxină (25-50 mg/zi). Schemele cu administrare în două prize pe săptămână necesită observarea directă a terapiei
Rifampicină	600 mg/zi (10 mg/kg)	4 luni	Sunt necesare studii mai ample asupra eficacității
Izoniazidă plus rifapentină[a]	900 mg/săptămână + 900 mg/săptămână (15 mg/kg)	4 luni	Schemele cu administrare săptămânală necesită observarea directă a terapiei. Suplimentați cu piridoxină (25-50 mg/zi)

[a]Studii în desfășurare.

TABELUL 73-2

ABORDARE SIMPLIFICATĂ A TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI ACTIVE LA ADULȚI

REZULTATELE CULTURILOR	FAZA INTENSIVĂ	FAZA DE CONTINUARE	PRELUNGIREA DURATEI TOTALE A TRATAMENTULUI
Culturi pozitive	HRZE pentru 2 luni, administrare zilnică sau intermitentă (cu ajustarea dozelor)	HR pentru 4 luni, zilnic sau 5 zile/săptămână *sau* HR pentru 4 luni, intermitent (cu ajustarea dozelor)	Până la 9 luni, dacă Z nu este administrată 2 luni sau conversia culturilor este prelungită[a] sau/și este documentată prezența cavitației
Culturi negative	HRZE pentru 2 luni	2 luni	Până la 6 luni, dacă pacientul are infecție cu HIV
Rezistență la H	RZE sau S (Q[b]) pentru 6 luni	. . .	Conversia culturilor prelungită, cavitație
Rezistență la R	HZEQ[b] (AI[c]) pentru 2 luni	HEQ(S) pentru 10-16 luni	Conversia culturilor prelungită, răspuns întârziat
Rezistență la HR[d]	ZEQ[b] (AI[c]) ± agenți alternativi[e] pentru 18-24 de luni	. . .	Conversia culturilor prelungită

[a]Mai mult de 2 luni.
[b]Moxifloxacina și levofloxacina sunt fluorochinolonele recomandate; ciprofloxacina trebuie evitată.
[c]Agenți injectabili: streptomicină, amikacină, kanamicină și capreomicină.
[d]Gestionarea cazurilor de tuberculoză cu germeni multirezistenți trebuie realizată de către sau prin consultarea unui clinician expert în tratamentul tuberculozei. Trebuie avut în vedere tratamentul chirurgical.
[e]Agenți alternativi: cicloserină, etionamidă, acid para-aminosalicilic, claritromicină, linezolid și amoxicilină-clavulanat.
Abrevieri: E, etambutol; H, izoniazidă; AI, agent injectabil; Q, fluorochinolonă; R, rifampicină; S, streptomicină; Z, pirazinamidă.

rezistentă la izoniazidă și la rifampicină, cei mai eficienți agenți dintre medicamentele antituberculoase de primă linie. Riscul de MDR-TB este crescut la pacienții care provin din zone geografice unde ≥ 5% din cazurile nou apărute de TB sunt MDR-TB și la pacienții care au primit anterior tratament împotriva tuberculozei. Schemele de tratament pentru MDR-TB cuprind în general o fluorochinolonă de ultimă generație și un agent injectabil de linia a doua (precum capreomicina, amikacina sau kanamicina). Pentru tratamentul MDR-TB, sunt recomandate schemele de tratament care conțin cel puțin cinci medicamente. În întreaga lume, se folosesc atât scheme de tratament standard, cât și scheme de tratament optimizate/personalizate. Tuberculoza cu germeni cu rezistență extensivă (XDR-TB) este definită ca MDR-TB, la care se adaugă rezistență la orice fluorochinolonă și la cel puțin unul dintre agenți injectabili de a doua linie. Tratamentul în cazul XDR-TB este individualizat pe baza testelor de sensibilitate extinse la agenții antimicrobieni. Schemele de tratament pentru MDR-TB sau XDR-TB trebuie elaborate prin contribuția clinicienilor experimentați în tratamentul tuberculozei.

MEDICAMENTELE ANTITUBERCULOASE DE PRIMĂ LINIE

Izoniazida

Izoniazida este un agent foarte important atât pentru tratamentul tuberculozei, cât și al infecției latente cu *M. tuberculosis* (LTBI). Izoniazida are o activitate bactericidă excelentă împotriva microorganismelor de *M. tuberculosis* intra- și extracelulare, care se divid în mod activ. Acest medicament este bacteriostatic pentru germenii cu diviziune lentă. În cazul tratamentului infecției latente cu *M. tuberculosis*, izoniazida este considerată un agent de primă linie pentru că, în general, este bine tolerată, are o eficiență clar stabilită și este ieftină. În acest caz, medicamentul se administrează zilnic sau intermitent (de două ori pe săptămână) ca terapie observată direct (TOD/DOT), pentru nouă luni. Cura cu durata de nouă luni este mai eficientă decât cura cu durata de șase luni (75-90% vs. ≥ 65%), dar extinderea duratei la 12 luni nu pare să asigure protecție suplimentară. O cură cu durata de șase luni cu izoniazidă administrată zilnic sau intermitent este considerată ca terapie de a doua linie, dar este o variantă acceptabilă.

În cazul tratamentului tuberculozei, izoniazida este folosită în combinație cu alți agenți pentru a asigura atât distrugerea microorganismelor de *M. tuberculosis* care se divid activ, cât și a celor „persistente", cu creștere lentă. În cazul în care germenii sunt sensibili, schema standard de tratament cuprinde izoniazidă, rifampicină, etambutol și pirazinamidă (tabelul 73-2). Izoniazida se administrează frecvent în asociere cu piridoxină (25-50 mg/zi), pentru a preveni neuropatia periferică asociată tratamentului medicamentos.

Mecanism de acțiune

Izoniazida este un promedicament, fiind activată de KatG, o catalază/peroxidază micobacteriană. Izoniazida se leagă de forma redusă a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NADH). Complexul izonicotinic acil-NADH care rezultă blochează cetoenoilreductaza micobacteriană, cunoscută sub numele de InhA, legându-se de substratul acesteia și inhibând sinteza acizilor grași și, în final, a sintezei acidului micolic. Acizii micolici sunt componente esențiale ale peretelui celular micobacterian. Activarea KatG de izoniazidă conduce, de asemenea, la eliberarea de radicali liberi cu activitate antimicobacteriană, inclusiv oxid nitric.

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru izoniazidă, în cazul tulpinilor sensibile „sălbatice" (netratate), sunt

TABELUL 73-3

MONITORIZAREA ȘI MANAGEMENTUL CLINIC AL TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI LA ADULȚI[a]

MEDICAMENT	EVALUARE	MANAGEMENT
Tratamentul LTBI		
Dacă există factori de risc hepatici[b], verifică ALT și bilirubina la începutul terapiei. Dacă ALT este ≥ 3 x N sau bilirubina totală > 2, se amână tratamentul și se reevaluează pacientul.		
Izoniazidă	Se determină prezența factorilor de risc hepatici. Dacă aceștia sunt prezenți, se determină valorile ALT și ale bilirubinei la începutul tratamentului și, ulterior, periodic.	Dacă ALT este 5 x N (sau 3 x N la pacient simptomatic) sau bilirubina atinge valorile de apariție a icterului (de obicei, > 2 x N), se întrerupe tratamentul. După normalizarea valorilor, se ia în considerare un agent alternativ.
Rifampicină	Identic	Identic
Tratamentul TB		
La începutul tratamentului, se determină la toți pacienții: ALT, bilirubină, număr de trombocite, creatinină și markeri hepatici. Dacă sunt prezenți factori de risc hepatici, se verifică ALT și bilirubina lunar.		
Izoniazidă	Dacă ALT este > 5 x N (sau 3 x N cu simptome de hepatită)[c]	Se determină prezența consumului de alcool și a consumului de medicamente în istoricul pacientului. În majoritatea situațiilor, se întrerup H, Z, R și alte medicamente hepatotoxice. Se iau în considerare agenți alternativi. Se determină serologiile de virusuri hepatice. Reintroducere: după normalizarea enzimelor hepatice, se reintroduce secvențial R și apoi H. Dacă nu reapare hepatotoxicitatea, nu se reia administarea Z. Au fost propuse protocoale alternative de reintroducere.
Rifampicină	Dacă mai întâi cresc valorile bilirubinei și ale fosfatazei alcaline, cel mai probabil rifampicina este responsabilă.	Se întrerupe R dacă valorile bilirubinei ating valorile de apariție a icterului (de obicei, > 2 x N). Se poate încerca reintroducerea. Dacă nu este tolerată, se poate înlocui cu Q.
Etambutol	Scăderea acuității vizuale sau a perceperii culorilor sau a aspectului la evaluarea lunară.	Se întrerupe etambutolul și se repetă examenul oftalmologic. Neuropatia periferică poate precede toxicitatea oculară. Dacă aceasta apare, se ia în considerare repetarea examenului oftalmologic.
Pirazinamidă	Dacă ALT > 5 x N (sau > 3 x N în prezența simptomelor)[c]	La fel ca în cazul H
Fluorochinolonă	Dacă prelungirea intervalului QT_c este descoperită accidental pe EKG	Se efectuează o evaluare audiometrică și se determină lunar cel puțin ureea și creatinina.
Aminoglicozidă	Rezultate anormale la testarea audiometrică, ale valorilor ureei, creatininei și electroliților la începutul tratamentului sau la evaluarea lunară	Se întrerupe administrarea aminoglicozidelor, dacă nu este MDR-TB. În funcție de situație, se evaluează funcția renală, se corectează echilibrul hidro-electrolitic sau se efectuează consult ORL

[a]În cazul tuturor schemelor de tratament, este necesară monitorizarea clinică lunară.
[b]Factori de risc hepatici: consumul cronic de alcool, hepatită virală, boală hepatică preexistentă, sarcină sau femeie în primele trei luni postpartum, consum de medicamente hepatotoxice.
[c]Manifestările relevante includ greața, vărsăturile, durerile abdominale, icterul sau fatigabilitate inexplicabilă.
Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; H, izoniazidă; Q, fluorochinolonă; R, rifampicină; Z, pirazinamidă; N, limita superioară a normalului; MDR-TB, tuberculoză cu germeni multirezistenți; ORL, otorinolaringologie.

< 0,1 μg/mL pentru *M. tuberculosis* și 0,5-2 μg/mL pentru *M. kansasii*.

Farmacologie

Izoniazida este hidrazida acidului izonicotinic, o moleculă mică, hidrosolubilă. Doza uzuală zilnică la adult de 300 mg conduce la concentrații plasmatice de vârf de 3-5 μg/mL în 30 de minute până la două ore de la ingestie, mult mai mare decât CMI pentru majoritatea tulpinilor sensibile de *M. tuberculosis*. Atât preparatele de izoniazidă cu administrare orală, cât și cele cu administrare intramusculară, conduc la concentrații optime în corp, cu toate că medicamentele antiacide și mesele cu conținut bogat în carbohidrați pot interfera cu absorbția orală. Izoniazida difuzează bine în tot corpul, atingând concentrații terapeutice în cavitățile și fluidele corpului, concentrațiile în lichidul cefalorahidian (LCR) fiind comparabile cu cele din ser.

Izoniazida este metabolizată în ficat prin acetilarea de către N-acetiltransferaza 2 (NAT2) și hidroliză. Apar fenotipuri atât de acetilare rapidă, cât și de acetilare lentă. Pacienții care sunt „acetilatori rapizi" pot avea niveluri serice de izoniazidă mai scăzute, în timp ce „acetilatorii lenți" pot avea niveluri mai crescute, însoțite de toxicitate mai mare. Niveluri satisfăcătoare de izoniazidă sunt obținute la majoritatea pacienților homozigoți NAT2 pentru acetilarea rapidă cărora li se administrează o doză de 6 mg/kg și la majoritatea acetilatorilor lenți homozigoți, dacă li se administrează doar 3 mg/kg. Folosirea genotipării este în creștere pentru

TABELUL 73-3

MONITORIZAREA ȘI MANAGEMENTUL CLINIC AL TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI LA ADULȚI[a]

MEDICAMENT	EVALUARE	MANAGEMENT
Tratamentul LTBI		
Dacă există factori de risc hepatici[b], verifică ALT și bilirubina la începutul terapiei. Dacă ALT este ≥ 3 x N sau bilirubina totală > 2, se amână tratamentul și se reevaluează pacientul.		
Izoniazidă	Se determină prezența factorilor de risc hepatici. Dacă aceștia sunt prezenți, se determină valorile ALT și ale bilirubinei la începutul tratamentului și, ulterior, periodic.	Dacă ALT este 5 x N (sau 3 x N la pacient simptomatic) sau bilirubina atinge valorile de apariție a icterului (de obicei, > 2 x N), se întrerupe tratamentul. După normalizarea valorilor, se ia în considerare un agent alternativ.
Rifampicină	Identic	Identic
Tratamentul TB		
La începutul tratamentului, se determină la toți pacienții: ALT, bilirubină, număr de trombocite, creatinină și markeri hepatici. Dacă sunt prezenți factori de risc hepatici, se verifică ALT și bilirubina lunar.		
Izoniazidă	Dacă ALT este > 5 x N (sau 3 x N cu simptome de hepatită)[c]	Se determină prezența consumului de alcool și a consumului de medicamente în istoricul pacientului. În majoritatea situațiilor, se întrerup H, Z, R și alte medicamente hepatotoxice. Se iau în considerare agenți alternativi. Se determină serologiile de virusuri hepatice. Reintroducere: după normalizarea enzimelor hepatice, se reintroduce secvențial R și apoi H. Dacă nu reapare hepatotoxicitatea, nu se reia administrarea Z. Au fost propuse protocoale alternative de reintroducere.
Rifampicină	Dacă mai întâi cresc valorile bilirubinei și ale fosfatazei alcaline, cel mai probabil rifampicina este responsabilă.	Se întrerupe R dacă valorile bilirubinei ating valorile de apariție a icterului (de obicei, > 2 x N). Se poate încerca reintroducerea. Dacă nu este tolerată, se poate înlocui cu Q.
Etambutol	Scăderea acuității vizuale sau a perceperii culorilor sau a aspectului la evaluarea lunară.	Se întrerupe etambutolul și se repetă examenul oftalmologic. Neuropatia periferică poate precede toxicitatea oculară. Dacă aceasta apare, se ia în considerare repetarea examenului oftalmologic.
Pirazinamidă	Dacă ALT > 5 x N (sau > 3 x N în prezența simptomelor)[c]	La fel ca în cazul H
Fluorochinolonă	Dacă prelungirea intervalului QT_c este descoperită accidental pe EKG	Se efectuează o evaluare audiometrică și se determină lunar cel puțin ureea și creatinina.
Aminoglicozidă	Rezultate anormale la testarea audiometrică, ale valorilor ureei, creatininei și electroliților la începutul tratamentului sau la evaluarea lunară	Se întrerupe administrarea aminoglicozidelor, dacă nu este MDR-TB. În funcție de situație, se evaluează funcția renală, se corectează echilibrul hidro-electrolitic sau se efectuează consult ORL

[a]În cazul tuturor schemelor de tratament, este necesară monitorizarea clinică lunară.
[b]Factori de risc hepatici: consumul cronic de alcool, hepatită virală, boală hepatică preexistentă, sarcină sau femeie în primele trei luni postpartum, consum de medicamente hepatotoxice.
[c]Manifestările relevante includ greața, vărsăturile, durerile abdominale, icterul sau fatigabilitate inexplicabilă.
Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; H, izoniazidă; Q, fluorochinolonă; R, rifampicină; Z, pirazinamidă; N, limita superioară a normalului; MDR-TB, tuberculoză cu germeni multirezistenți; ORL, otorinolaringologie.

< 0,1 μg/mL pentru *M. tuberculosis* și 0,5-2 μg/mL pentru *M. kansasii.*

Farmacologie

Izoniazida este hidrazida acidului izonicotinic, o moleculă mică, hidrosolubilă. Doza uzuală zilnică la adult de 300 mg conduce la concentrații plasmatice de vârf de 3-5 μg/mL în 30 de minute până la două ore de la ingestie, mult mai mare decât CMI pentru majoritatea tulpinilor sensibile de *M. tuberculosis*. Atât preparatele de izoniazidă cu administrare orală, cât și cele cu administrare intramusculară, conduc la concentrații optime în corp, cu toate că medicamentele antiacide și mesele cu conținut bogat în carbohidrați pot interfera cu absorbția orală. Izoniazida difuzează bine în tot corpul, atingând concentrații terapeutice în cavitățile și fluidele corpului, concentrațiile în lichidul cefalorahidian (LCR) fiind comparabile cu cele din ser.

Izoniazida este metabolizată în ficat prin acetilarea de către N-acetiltransferaza 2 (NAT2) și hidroliză. Apar fenotipuri atât de acetilare rapidă, cât și de acetilare lentă. Pacienții care sunt „acetilatori rapizi" pot avea niveluri serice de izoniazidă mai scăzute, în timp ce „acetilatorii lenți" pot avea niveluri mai crescute, însoțite de toxicitate mai mare. Niveluri satisfăcătoare de izoniazidă sunt obținute la majoritatea pacienților homozigoți NAT2 pentru acetilarea rapidă cărora li se administrează o doză de 6 mg/kg și la majoritatea acetilatorilor lenți homozigoți, dacă li se administrează doar 3 mg/kg. Folosirea genotipării este în creștere pentru

a caracteriza răspunsurile farmacogenomice legate de administrarea de izoniazidă.

Izoniazida interacționează cu alte medicamente, în primul rând pentru că inhibă sistemul citocromului P450. Printre medicamentele care interacționează în mod semnificativ cu izoniazida se numără warfarina, carbamazepina, benzodiazepinele, acetaminofenul, clopidogrelul, maravirocul, dronedarona, salmeterolul, tamoxifenul, eplerenona și fenitoina.

Dozare

În SUA, doza zilnică recomandată pentru tratamentul tuberculozei este de 5 mg/kg la adulți și 10-20 mg/kg la copii, cu o doză zilnică maximă de 300 mg în ambele cazuri. În cazul terapiei intermitente la adulți (de obicei, în două prize pe săptămână), doza este de 15 mg/kg, cu o doză zilnică maximă de 900 mg. Dozele de izoniazidă nu necesită ajustare la pacienții cu boală renală.

Rezistență

Cu toate că izoniazida este, împreună cu rifampicina, componenta principală a schemelor de tratament antituberculoase, circa 7% din izolatele clinice de *M. tuberculosis* din SUA sunt rezistente. Ratele de rezistență primară la izoniazidă la pacienții netratați sunt crescute semnificativ în rândul multor populații născute în afara teritoriului SUA. Au fost descoperite patru mecanisme separate de rezistență la izoniazidă. Majoritatea tulpinilor prezintă modificări la nivelul genei pentru catalazo-peroxidază (*katG*) sau a genei pentru cetoenoilreductaza micobacteriană (*inhA*). Mai rar, modificări la nivelul *kasA*, gena pentru o enzimă implicată în elongarea acidului micolic și pierderea activității NADH dehidrogenazei 2, conferă rezistență la izoniazidă.

Efecte adverse

Cu toate că izoniazida este, în general, bine tolerată, injuria hepatică indusă medicamentos și neuropatia periferică sunt efecte adverse semnificative asociate acestui medicament. Izoniazida poate determina creșteri tranzitorii ale nivelurilor aminotransferazelor (denumite frecvent *adaptarea hepatică*) la până la 20% din pacienți. Alte efecte adverse sunt erupțiile (2%), febra (1,2%), anemia, acneea, simptomele artritice, un sindrom asemănător celui din lupusul eritematos sistemic, atrofia optică, convulsiile și simptomatologia de ordin psihiatric. Hepatita simptomatică apare la mai puțin de 0,1% din persoanele tratatate doar cu izoniazidă pentru LTBI, iar hepatita fulminantă cu insuficiență hepatică apare la mai puțin de 0,01%. Hepatita asociată izoniazidei este idiosincrazică, dar incidența acesteia crește odată cu vârsta, consumul zilnic de alcool și la femeile care se află în primele trei luni postpartum.

La pacienții cu afectare hepatică sau infecție cu HIV, la femeile însărcinate sau aflate în primele trei luni postpartum, la pacienții care au istoric de boli hepatice (de exemplu, hepatită B sau C, hepatită etanolică sau ciroză), care consumă regulat alcool, care au multiple afecțiuni medicale sau care au factori de risc pentru boală hepatică cronică, riscurile și beneficiile tratamentului infecției latente cu *M. tuberculosis* (LTBI) trebuie puse în balanță. Dacă se hotărăște inițierea tratamentului, la acești pacienți trebuie determinat nivelul alanin aminotransferazei (ALT) la începutul terapiei. Determinarea de rutină a valorilor ALT bazată doar pe vârsta > 35 de ani este opțională și depinde de factori individuali. Monitorizarea lunară prin teste biochimice pe parcursul terapiei cu izoniazidă este indicată la pacienții la care valorile inițiale ale testelor funcționale hepatice au fost anormale, inclusiv la categoriile de persoane menționate anterior. Ghidurile recomandă întreruperea administrării izoniazidei în prezența simptomelor de hepatită sau a icterului și a unui nivel ALT de trei ori mai mare decât limita superioară a normalului sau în absența simptomelor cu o valoare a ALT de cinci ori mai mare decât limita superioară a normalului (tabelul 73-3).

Neuropatia periferică asociată izoniazidei apare la până la 2% din pacienții care primesc 5 mg/kg. Izoniazida pare să intervină în metabolismul piridoxinei (vitamina B_6). Riscul de apariție a neurotoxicității asociate izoniazidei este cel mai crescut la pacienții cu afecțiuni preexistente care prezintă și risc de apariție a neuropatiei, precum infecția cu HIV, la cei cu diabet zaharat, care consumă alcool în exces sau la cei malnutriți, ca și la cei care primesc concomitent medicație cu potențial neuropatic, precum stavudina. La acești pacienți, trebuie administrată piridoxină (25-50 mg/zi) profilactic.

Rifampicina

Rifampicina este un derivat semisintetic al *Amycolatopsis rifamycinica* (cunoscută în trecut sub denumirea de *Streptomyces mediterranei*). Rifampicina este cel mai activ agent antimicobacterian disponibil și reprezintă piatra de temelie a tratamentului de primă linie pentru TB. Introdus în anul 1968, acest medicament a permis într-un final scurtarea dramatică a duratei tratamentului anti-TB. Rifampicina are activitate bactericidă atât asupra microorganismelor de *M. tuberculosis* care se divid, cât și asupra celor care nu se divid, cu efect de sterilizare. Acest medicament este activ și împotriva unui spectru de alte microorganisme, printre care unele bacterii gram-pozitive și gram-negative, *Legionella*, *M. kansasii* și *M. marinum*.

Rifampicina, administrată patru luni, este, de asemenea, un agent alternativ izoniazidei pentru tratamentul LTBI, cu toate că datele cu privire la eficacitate sunt insuficiente în prezent. S-a descoperit că o cură de tratament cu rifampicină în monoterapie cu durata de trei luni este similară ca eficacitate unei cure de șase luni cu izoniazidă. Cu toate că schema de tratament cu rifampicină cu durată de patru luni nu a fost comparată cu terapia de nouă luni cu izoniazidă, studiile randomizate de siguranță și toleranță indică faptul că ratele de întrerupere, hepatotoxicitate și reacțiile adverse sunt mai mici în cazul curei cu rifampicină decât în cazul curei cu izoniazidă. Ratele de efectuare a tratamentului complet sunt, de asemenea, mai mari în cazul schemei de tratament cu rifampicină cu durata de patru luni.

Mecanism de acțiune

Rifampicina exercită activitate bactericidă intra- și extracelulară. La fel ca alte rifamicine, rifampicina se leagă în mod specific și inhibă ARN-polimeraza micobacteriană ADN-dependentă, blocând sinteza ARN-ului. Tulpinile sensibile de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* și *M. marinum* sunt inhibate de concentrații de rifampicină de 1μg/mL.

Farmacologie

Rifampicina este o moleculă macrociclică complexă, liposolubilă, absorbită rapid după administrarea orală. Nivelurile serice de 10-20 μg/mL sunt obținute la 2,5 ore după doza orală obișnuită la adult de 10 mg/kg (administrată fără alimente). Rifampicina are un timp de înjumătățire de 1,5-5 ore. Medicamentul are o distribuție bună în majoritatea țesuturilor, inclusiv în LCR. Rifampicina determină o

nuanță portocalie-roșiatică fluidelor corpului, precum urina, saliva, sputa și lacrimile. Acest efect oferă un mijloc simplu de evaluare a aderenței pacientului la tratament. Rifampicina este excretată în primul rând prin bilă și intră în circulația enterohepatică, <30% din doză fiind excretată renal.

Având un efect inductor puternic asupra citocromului P450 de la nivel hepatic, rifampicina poate scădea timpul de înjumătățire al unor medicamente, precum digoxina, warfarina, prednisonul, ciclosporinele, metadona, contraceptivele orale, claritromicina, azolii antifungici, chinidina și medicamentele antiretrovirale (inhibitorii de protează și inhibitorii nonnucleozidici ai revers transcriptazei). CDC au elaborat ghiduri pentru managementul interacțiunilor medicamentoase în timpul co-infecției cu HIV și *M. tuberculosis* (*www.cdc.gov/tb/*).

Dozare

Doza zilnică de rifampicină este 10 mg/kg la adulți și 10-20 mg/kg la copii, doza maximă fiind în ambele cazuri de 600 mg/zi. Medicamentul se administrează o dată pe zi, de două ori pe săptămână sau de trei ori pe săptămână. Nu este necesară ajustarea dozelor sau a frecvenței de administrare la pacienții cu insuficiență renală.

Rezistență

Rezistența la rifampicină a *M. tuberculosis*, *M. leprae* și a altor microorganisme este consecința mutațiilor punctiforme spontane, în cea mai mare parte prin substituția unui singur nucleotid, la nivelul regiunii centrale a genei bacteriene care codifică subunitatea β a ARN-polimerazei (*rpoB*). ARN-polimeraza modificată în acest fel nu mai este inhibată de rifampicină. Cele mai multe MNT cu creștere rapidă sau lentă au rezistență intrinsecă la rifampicină, mecanismul de apariție al acesteia nefiind cunoscut încă.

Efecte adverse

Efectele adverse asociate rifampicinei sunt rare și, în general, ușoare. Hepatotoxicitatea cauzată de rifampicină este rară în absența unei boli hepatice preexistente și constă mai degrabă în hiperbilirubinemie izolată decât în creșterea aminotransferazelor. Printre celelalte reacții adverse se numără erupțiile, pruritul, simptomele gastrointestinale și pancitopenia. Rareori, poate apărea o reacție de hipersensibilitate în cazul terapiei intermitente, care se manifestă prin febră, frisoane, stare de rău, erupție și, în unele cazuri, insuficiență renală și hepatică.

Etambutolul

Etambutolul este un agent antimicobacterian bacteriostatic, sintetizat pentru prima oara în anul 1961. Fiind o componentă a schemei standard de tratament de primă linie, etambutolul asigură sinergia cu celelalte medicamente din cadrul regimului terapeutic și este, în general, bine tolerat. Printre speciile sensibile sunt *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* și alte microorganisme din complexul *M. avium* (MAC). Totuși, dintre medicamentele de primă linie, etambutolul este cel mai puțin potent împotriva *M. tuberculosis*. Acest agent este utilizat și în combinație cu alți agenți în faza de continuare a tratamentului pacienților care nu pot tolera izoniazida sau rifampicina și sunt infectați cu microorganisme rezistente la oricare dintre aceste două medicamente.

Mecanism de acțiune

Etambutolul are un efect bacteriostatic asupra *M. tuberculosis*. Mecanismul primar de acțiune este inhibiția arabinoziltransferazelor implicate în sinteza peretelui celular, care probabil inhibă formarea arabinogalactanului și a lipoarabinomananului.

Farmacologie și dozare

Dintr-o singură doză de etambutol, 75-80% este absorbită în 2-4 ore de la administrare. Nivelurile serice ajung la 2-4 μg/mL după doza zilnică standard la adult de 15 mg/kg. Etambutolul are o distribuție bună la nivelul corpului, cu excepția LCR. O doză de 25 mg/kg este necesară pentru obținerea în LCR a unei concentrații egale cu 50% din cea obținută în ser. În cazul terapiei intermitente, doza este de 50 mg/kg de două ori pe săptămână. Pentru prevenirea toxicității, doza și frecvența administrărilor trebuie scăzute la pacienții cu insuficiență renală.

Efecte adverse

Etambutolul este, de obicei, bine tolerat și nu are interacțiuni semnificative cu alte medicamente. Nevrita optică, cel mai important efect advers raportat, se manifestă în mod tipic prin scăderea acuității vizuale, scotom central și pierderea abilității de distingere a culorii verde (sau, mai rar, a culorii roșu). Cauza de apariție a acestei nevrite este necunoscută, dar ar putea fi determinată de efectul etambutolului asupra celulelor amacrine și bipolare din retină. Simptomele apar în mod tipic la câteva luni după inițierea terapiei, dar a fost descrisă apariția toxicității oculare la puțin timp după inițierea terapiei cu etambutol. Riscul toxicității oculare este dependent de doză, cu apariție la 1-5% din pacienți, și poate crește la cei cu insuficiență renală. Folosirea de rutină a etambutolului la copiii mici nu este recomandată, deoarece monitorizarea apariției complicațiilor vizuale poate fi dificilă. Dacă este suspectată TB rezistentă la medicamente, etambutolul poate fi folosit la copii.

La toți pacienții la care se inițiază terapia cu etambutol, trebuie efectuate, la începutul tratamentului, teste pentru determinarea acuității vizuale, câmpurilor vizuale și a vederii în culori, precum și un examen fund de ochi. Acuitatea vizuală și vederea cromatică trebuie monitorizată lunar sau mai rar, în funcție de necesități. Oprirea tratamentului cu etambutol ca răspuns la simptomele precoce de toxicitate oculară conduce, de obicei, la remiterea deficitului în câteva luni. Recuperarea completă a funcției vizuale poate dura până la un an. La vârstnici și la pacienții la care simptomele nu sunt recunoscute devreme, deficitul poate fi permanent. Unii experți cred că adăugarea de hidroxicobalamină (vitamina B_{12}) este benefică în cazul pacienților cu toxicitate oculară.

Alte efecte adverse ale etambutolului, precum neuropatia senzitivă periferică, sunt rare.

Rezistență

Rezistența la etambutol a *M. tuberculosis* și a MNT se asociază în primul rând cu mutații punctiforme de substituție a unui singur nucleotid la nivelul genei *embB*, care codifică arabinoziltransferaza. La tulpinile rezistente, au fost descoperite mutații la nivelul codonului 306 în 50-70% din cazuri. Mutațiile la nivelul *embB306* pot determina CMI semnificativ crescute la etambutol, conducând la rezistența clinică.

Pirazinamida

Un analog al nicotinamidei, pirazinamida este un medicament bactericid important, folosit în faza inițială a tratamentului tuberculozei. Administrarea pirazinamidei în primele două luni de terapie cu rifampicină și izoniazidă permite scurtarea duratei tratamentului de la nouă la șase luni și scade rata de recidivă.

Mecanism de acțiune

Activitatea antimicobacteriană a pirazinamidei este limitată în esență la *M. tuberculosis*. Medicamentul este mai activ împotriva microorganismelor cu replicare lentă decât împotriva microorganismelor cu replicare activă. Pirazinamida este un promedicament care este transformat de pirimidaza micobacteriană în forma sa activă, acidul pirazinoic (POA). Acest agent este activ doar în mediul acid (pH < 6,0), precum cel întâlnit în interiorul fagocitelor sau al granuloamelor. Mecanismul exact de acțiune al POA este neclar, dar sintetaza 1 a acizilor grași ar putea fi ținta principală în cazul *M. tuberculosis*.

Farmacologie și dozare

Pirazinamida se absoarbe bine în administrarea orală, atingând în ser concentrații de 20-60 μg/mL la 1-2 ore de la ingestia dozei zilnice recomandate la adult de 15-30 mg/kg (maximum 2 g/zi). Are o distribuție bună în diferite compartimente ale corpului, inclusiv în LCR, și este o componentă importantă a tratamentului pentru meningita tuberculoasă. Timpul de înjumătățire în ser este de 9-11 ore în cazul unei funcții renale și hepatice normale. Pirazinamida este metabolizată în ficat la POA, 5-hidroxipirazinamidă și 5-hidroxi-POA. O mare parte din pirazinamidă și metaboliții săi (aproximativ 70%) este excretată prin urină. Doza trebuie ajustată conform funcției renale la pacienții cu clearance scăzut la creatinină.

Efecte adverse

La dozele mari folosite în trecut, hepatotoxicitatea se observa la maximum 15% din pacienții tratați cu pirazinamidă. Totuși, în cazul dozelor recomandate în prezent, hepatotoxicitatea apare mai rar atunci când medicamentul este administrat cu izoniazidă și rifampicină în tratamentul tuberculozei. Vârsta înaintată, boala hepatică activă, infecția cu HIV și nivelurile scăzute de albumină pot crește riscul de apariție a hepatotoxicității. Utilizarea pirazinamidei împreună cu rifampicina pentru tratamentul LTBI nu mai este recomandată din cauza frecvenței inacceptabile a hepatotoxicității și a deceselor în acest context. Hiperuricemia este un efect advers frecvent al terapiei cu pirazinamidă, care de obicei poate fi gestionat conservativ. Guta manifestată clinic este rară.

Cu toate că pirazinamida este recomandată de organizațiile internaționale pentru managementul tuberculozei pentru a fi utilizată de rutină în sarcină, aceasta nu este recomandată în SUA din cauza datelor inadecvate despre teratogenitate.

Rezistență

La baza rezistenței *M. tuberculosis* la pirazinamidă este o mutație la nivelul genei *pncA*, care codifică pirazinamidaza, enzima care transformă promedicamentul în POA activ. Rezistența la pirazinamidă este asociată cu pierderea activității pirazinamidazei, care previne conversia pirazinamidei în POA. Dintre tulpinile izolate de *M. tuberculosis* rezistente la pirazinamidă, 72-98% prezintă mutații la nivelul *pncA*. Metodele convenționale de testare a sensibilității la pirazinamidă pot da atât rezultate fals-negative, cât și fals-pozitive, deoarece mediul cu aciditate crescută necesar pentru activarea medicamentului inhibă și creșterea *M. tuberculosis*. Există unele controverse cu privire la semnificația clinică a rezistenței *in vitro* la pirazinamidă.

MEDICAMENTE DE PRIMĂ LINIE ADIȚIONALE

Rifabutina

Rifabutina este un derivat semisintetic al rifamicinei S și inhibă ARN-polimeraza micobacteriană ADN-dependentă. Cu toate că rifabutina este activă *in vitro* împotriva unor tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la rifampicină, utilitatea clinică în această situație nu este clară. Rifabutina este mai activă *in vitro* decât rifampicina împotriva microorganismelor MAC și a altor MNT.

Rifabutina este recomandată în locul rifampicinei în tratamentul persoanelor co-infectate cu HIV, care iau inhibitori de protează sau inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază, în special nevirapină. Efectul rifabutinei de inducție asupra enzimelor hepatice este mai puțin pronunțat decât cel al rifampicinei. Inhibitorii de protează pot determina creșterea semnificativă a nivelurilor de rifabutină prin inhibiția metabolizării hepatice.

Farmacologie

La fel ca rifampicina, rifabutina este liposolubilă și este absorbită rapid în cazul administrării orale, atingând nivelurile maxime în ser la 2-4 ore de la ingestie. Rifabutina se distribuie cel mai bine în țesuturi, atingând niveluri de 5-10 ori mai mari decât cele din plasmă. Spre deosebire de rifampicină, rifabutina și metaboliții săi sunt prelucrați parțial de sistemul microsomal hepatic. Clearance-ul scăzut al rifabutinei conduce la un timp de înjumătățire mediu în ser de 45 de ore, mult mai mare decât timpul de înjumătățire de trei până la cinci ore al rifampicinei. Claritromicina (dar nu și azitromicina) și fluconazolul par să crească nivelul de rifabutină prin inhibarea metabolizării hepatice.

Efecte adverse

Rifabutina este în general bine tolerată, efectele adverse apărând la doze mai mari. Cele mai frecvente efecte adverse sunt la nivel gastrointestinal. Printre celelalte reacții adverse se numără erupțiile, cefaleea, astenia, durerea toracică, mialgiile și insomnia. Reacțiile adverse mai rare includ febră, frisoane, sindrom pseudogripal, uveită anterioară, hepatită, diaree asociată *Clostridium difficile*, un sindrom polimialgic difuz și colorație galbenă a pielii („pseudoicter"). Modificările analizelor de laborator cuprind neutropenia, leucopenia, trombocitopenia și nivelurile crescute de enzime hepatice.

Rezistență

Rezistența la rifabutină este mediată de unele mutații la nivelul *rpoB*.

Rifapentina

Rifapentina este o ciclopentil rifamicină semisintetică, având un mecanism de acțiune comun cu rifampicina. Rifapentina este liposolubilă și are un timp de înjumătățire

prelungit, care permite administrarea săptămânală sau în două prize pe săptămână (cu toate că dozarea și frecvența administrării dozelor sunt încă studiate în mod activ). Din cauza ratelor crescute de recidivă, rifapentina nu este aprobată pentru administrare la pacienții infectați cu HIV. Este studiată în vederea tratamentului LTBI în cadrul unei scheme de tratament cu administrare săptămânală pentru trei luni în combinație cu izoniazida (versus regimul standard cu durata de nouă luni).

Farmacologie

Absorbția bună a rifapentinei este îmbunătățită atunci când medicamentul este administrat împreună cu alimente. După administrarea orală, rifapentina atinge concentrațiile maxime în ser în 5-6 ore, cu obținerea unei stări stabile în 10 zile. Timpul de înjumătățire al rifapentinei și al metabolitului său activ, 25-desacetil rifapentina, este de circa 13 ore. Doza administrată este excretată pe cale hepatică (70%).

Efecte adverse

Spectrul de reacții adverse ale rifapentinei este similar altor rifamicine. Rifapentina are efect teratogen în studiile la animale și este relativ contraindicată în sarcină.

Rezistență

Rezistența la rifapentină este mediată de mutații la nivelul *rpoB*. Mutațiile care conduc la rezistență la rifampicină determină și rezistență la rifapentină.

Streptomicina



Streptomicina a fost primul agent antimicobacterian folosit pentru tratarea tuberculozei. Derivat de la *Streptomyces griseus*, streptomicina este bactericidă pentru microorganismele *M. tuberculosis* aflate în diviziune, dar prezintă doar un nivel scăzut al activității bactericide precoce. Acest medicament este administrat doar pe cale IM sau IV. În țările dezvoltate, streptomicina este folosită rar din cauza toxicității, dificultății de administrare și apariției rezistenței. Totuși, în țările în curs de dezvoltare, streptomicina este folosită pentru că presupune costuri mici.

Mecanism de acțiune

Streptomicina inhibă sinteza proteică prin legarea de un locus de la nivelul subunității 30S al ribozomului micobacterian.

Farmacologie și dozare

Nivelurile de streptomicină în ser ating 25-45 µg/mL după o doză de 1 g. Acest agent pătrunde deficitar în LCR, atingând niveluri de doar 20% față de cele din ser. Doza zilnică uzuală de streptomicină (administrată IM zilnic sau cinci zile pe săptămână) este de 15 mg/kg la adult și 20-40 mg/kg la copil, doza maximă fiind de 1 g/zi în ambele cazuri. La pacienții cu vârsta ≥ 60 de ani, doza zilnică recomandată este de 10 mg/kg, cu un maximum de 750 mg/zi. Din cauza faptului că streptomicina este eliminată aproape exclusiv pe cale renală, utilizarea acesteia la pacienții cu afectare renală trebuie evitată sau implementată cu prudență, cu doze mai mici și frecvență scăzută a administrărilor.

Efecte adverse

În cazul streptomicinei, reacțiile adverse apar frecvent (10-20% din pacienți). Ototoxicitatea (în primul rând, toxicitatea la nivel vestibular), neuropatia și toxicitatea renală sunt cele mai frecvente și mai severe reacții adverse. Toxicitatea renală, care se manifestă frecvent sub formă de insuficiență renală neînsoțită de oligurie, este mai rară în cazul streptomicinei decât în cazul altor aminoglicozide folosite frecvent, precum gentamicina. Pacienții care primesc terapie cu streptomicină trebuie monitorizați atent, prin efectuarea audiometriei înainte de începerea tratamentului și ulterior lunar.

Rezistență

Mutațiile spontane care conferă rezistența la streptomicină sunt relativ frecvente, apărând la 1 din 10^6 microorganisme. La două treimi din tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la streptomicină, au fost identificate mutații la nivelul uneia sau a două gene: o genă 16S ARNr (*rrs*) sau gena care codifică proteina ribozomală S12 (*rpsL*). Se crede că ambele ținte sunt implicate în legarea streptomicinei de ribozomi. Totuși, rezistența joasă, care se întâlnește la aproximativ o treime din tulpinile izolate rezistente, nu are asociată o mutație de rezistență. O genă (*gidB*) care conferă un grad scăzut de rezistență la streptomicină a fost identificată recent. Tulpinile de *M. tuberculosis* rezistente la streptomicină nu prezintă în general rezistență încrucișată față de capreomicină sau amikacină.

MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE DE LINIA A DOUA

Agenții antituberculoși de linia a doua sunt indicați în tratamentul tuberculozei rezistente la tratament, la pacienții care nu tolerează sau sunt alergici la agenții de primă linie și atunci când agenții de primă linie adiționali nu sunt disponibili.

Fluorochinolonele

Fluorochinolonele inhibă ADN giraza micobacteriană și topoizomeraza IV, prevenind replicarea celulară și sinteza proteică. Au efect bactericid. Fluorochinolonele de ultimă generație, moxifloxacina și levofloxacina, sunt cele mai active împotriva *M. tuberculosis* și sunt investigate pentru potențialul de a scurta durata tratamentului pentru TB. Gatifloxacina, deși este evaluată și pentru scurtarea duratei tratamentului, conduce la disglicemie semnificativă. Ciprofloxacina nu mai este recomandată pentru tratamentul TB din cauza eficacității scăzute.

Fluorochinolonele se absorb bine pe cale orală, ating niveluri crescute în ser și au o distribuție bună la nivelul țesuturilor și fluidelor. Absorbția lor este scăzută de coingestia produșilor care conțin cationi multivalenți, cum ar fi antiacidele. Efectele adverse sunt relativ rare (0,5-10% din pacienți) și cuprind fenomene de intoleranță gastrointestinală, erupții, amețeală și cefalee. Majoritatea studiilor cu privire la efectele adverse ale fluorochinolonelor s-au bazat pe administrarea pe termen relativ scurt pentru infecții bacteriene, dar studiile au demonstrat siguranță și toleranță relativă a fluorochinolonelor administrate câteva luni pe durata tratamentului TB la adulți. Potențialul de prelungire a intervalului QT_c conducând la aritmii cardiace, a reprezentat o sursă de îngrijorare în ceea ce privește tratamentul cu fluorochinolone. Prelungirea intervalului QT_c care să necesite oprirea tratamentului este rară. Există o creștere a interesului față de administrarea fluorochinolonelor la copii, care a fost în mod tradițional evitată din cauza riscului de rupere a tendoanelor și a afectării cartilajelor, deoarece beneficiile obținute prin

tratamentul TB rezistente la medicamente ar putea depăși riscurile.

Rezistența micobacteriană se poate dezvolta rapid atunci când o fluorochinolonă este administrată în monoterapie în mod inadecvat. Terapia empirică cu fluorochinolone pentru o presupusă pneumonie comunitară se asociază cu rezistență crescută a *M. tuberculosis*. Mutațiile la nivelul genelor care codifică ADN giraza (*gyrA* și *gyrB*) sunt implicate în multe cazuri, dar nu în toate cazurile de rezistență clinică la fluorochinolone.

Capreomicina

Capreomicina, un antibiotic cu structură de peptid ciclic derivat de la *Streptomyces capreolus*, este un agent important de linia doua, folosit în tratamentul MDR-TB, în special atunci când este documentată rezistență adițională a microorganismelor la aminoglicozide. Capreomicina este administrată pe cale IM, existând însă studii în desfășurare cu privire la un preparat administrat pe cale inhalatorie. O doză de 15 mg/kg pe zi este administrată de cinci până la șapte ori pe săptămână (doza maximă pe zi, 1 g) și conduce la niveluri maxime în sânge de 20-40 μg/mL. Doza poate fi redusă la 1 g de două sau de trei ori pe săptămână, pentru 2-4 luni după ce culturile micobacteriene devin negative. La pacienții cu vârstă ≥ 60 de ani, doza trebuie redusă la 10 mg/kg pe zi (doza zilnică maximă, 750 mg). La pacienții cu insuficiență renală, medicamentul trebuie administrat intermitent, în doze mai mici (12-15 mg/kg de două sau trei ori pe săptămână). Pentru tratamentul MDR-TB, este recomandată o durată minimă de trei luni. Se crede că penetrabilitatea capreomicinei în LCR este scăzută.

Mecanismul de acțiune al capreomicinei nu este clar înțeles, dar implică interferența cu ribozomul bacterian și inhibarea sintezei proteice. Rezistența la capreomicină este asociată cu mutații care inactivează o metilază ribozomală (TlyA) sau care codifică gene pentru subunitatea ribozomală 16S (*rrs*). Rezistența încrucișată la kanamicină sau amikacină este frecventă. Totuși, unele tulpini care sunt rezistente la streptomicină, kanamicină și amikacină rămân în general sensibile la capreomicină.

Efectele adverse ale capreomicinei sunt relativ frecvente. Au fost raportate hipopotasemie și hipomagneziemie importante, precum și ototoxicitate și toxicitate renală.

Amikacina și kanamicina

Amikacina și kanamicina sunt aminoglicozide care exercită o activitate antimicobacteriană prin legarea de subunitatea ribozomală 16S. Spectrul de acțiune al amikacinei și kanamicinei cuprinde *M. tuberculosis*, câteva specii de MNT și bacterii aerobe gram-negative și gram-pozitive. Cu toate că amikacina este foarte activă împotriva *M. tuberculosis*, este folosită rar din cauza efectelor adverse semnificative. Doza uzuală zilnică la adult atât pentru amikacină, cât și pentru kanamicină, este de 15-30 mg/kg, administrată IM sau IV (doza zilnică maximă, 1g), cu scăderea la 10 mg/kg la pacienții cu vârstă ≥ 60 de ani. La pacienții cu insuficiență renală, doza și frecvența administrărilor trebuie scăzute (12-15 mg/kg de două sau de trei ori pe săptămână). Rezistența micobacteriană este determinată de mutații la nivelul genelor care codifică gena ARN ribozomal 16S. Rezistența încrucișată între kanamicină, amikacină și capreomicină este frecventă.

Izolatele rezistente la streptomicină sunt frecvent sensibile la amikacină sau kanamicină. Printre efectele adverse ale amikacinei se numără ototoxicitatea (la până la 10% din pacienți, disfuncția auditivă apărând mai frecvent ca toxicitatea vestibulară), nefrotoxicitatea și neurotoxicitatea. Kanamicina are un spectru similar al efectelor adverse, dar se crede că reacțiile adverse sunt mai rare și mai puțin severe.

Etionamida

Etionamida este un derivat al acidului izonicotinic. Mecanismul de acțiune constă în inhibiția produsului genei *inhA*, reductaza proteinei carrier enoil-acil (acp), care este implicată în sinteza acidului micolic. Etionamida are efect bacteriostatic asupra *M. tuberculosis* metabolic activ și a câtorva MNT. Este folosită în tratamentul TB rezistente la medicamente, dar utilizarea ei este limitată de reacții gastrointestinale severe (inclusiv dureri abdominale, greață și vărsături), precum și de efecte adverse neurologice centrale și periferice semnificative, hepatită reversibilă (la aproximativ 5% din pacienți), reacții de hipersensibilitate și hipotiroidism. Etionamida trebuie administrată împreună cu alimentele pentru a reduce efectele gastrointestinale și în asociere cu piridoxină (50-100 mg/zi) pentru a limita efectele adverse neuropatice.

Acidul para-aminosalicilic

Acidul para-aminosalacilic (PAS, acid 4-aminosalicilic) este un agent oral utilizat în tratamentul MDR-TB și XDR-TB. Activitatea sa bacteriostatică se datorează inhibării sintezei folaților și a asimilării fierului. PAS prezintă o activitate relativ redusă ca agent antituberculos, producând însă greață, vărsături și diaree. PAS poate cauza hemoliză la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Medicamentul trebuie administrat împreună cu alimente acide pentru a îmbunătăți absorbția. Granulele de PAS gastrorezistente (4 g oral la fiecare 8 ore) par să fie tolerate mai bine ca alte formule și produc niveluri terapeutice mai mari în sânge. PAS are un timp de înjumătățire scurt (o oră) și 80% din doză este excretată prin urină.

Cicloserina

Cicloserina este un analog al aminoacidului D-alanină și previne sinteza peretelui celular. Inhibă acțiunea enzimelor, printre care alanin racemaza, care sunt implicate în producerea peptidoglicanilor. Cicloserina este activă împotriva unui spectru de bacterii, inclusiv *M. tuberculosis*. Mecanismele de rezistență bacteriană nu sunt bine înțelese, dar supraexpresia alanin racemazei poate conduce la rezistență în cazul *M. smegmatis*. Cicloserina se absoarbe bine după administrarea orală și se distribuie pe scară largă în fluidele corpului, inclusiv în LCR. Doza uzuală la adult este de 250 mg de două sau de trei ori pe zi. Printre efectele adverse importante se numără convulsiile și psihoza (cu suicid în unele cazuri), neuropatia periferică, cefaleea, somnolența și reacțiile alergice. Nivelurile medicamentului sunt monitorizate pentru a atinge doza optimă și pentru a reduce riscul de apariție a efectelor adverse, în special la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu epilepsie, la cei care consumă alcool în exces, la cei cu insuficiență renală sau istoric de depresie sau psihoză, cicloserina trebuie administrată sub supraveghere

(TOD/DOT) doar cu precauție și cu sprijinul medicilor experimentați în tratamentul TB.

MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE NOI, AFLATE ÎN STUDII CLINICE

Linezolidul

Linezolidul este o oxazolidinonă, folosită în principal pentru tratamentul infecțiilor cu bacterii gram-pozitive rezistente la medicamente. Totuși, acest medicament este activ *in vitro* împotriva *M. tuberculosis* și MNT. Câteva studii pe serii de cazuri au sugerat că linezolidul ar putea fi un adjuvant pentru eliminarea relativ rapidă a microorganismelor atunci când este inclus într-un regim pentru tratamentul cazurilor complexe de MDR-TB și XDR-TB. Mecanismul de acțiune al linezolidului constă în întreruperea sintezei proteice prin legarea de subunitatea 50S a ribozomului bacterian. Linezolidul are biodisponibilitate orală de aproape 100%, având o penetrabilitate bună în țesuturi și fluide, inclusiv în LCR. A fost raportată rezistența clinică la linezolid, dar mecanismul nu este clar. Printre efectele adverse se numără neuropatia optică și periferică, pancitopenia și acidoza lactică. Linezolidul este un inhibitor slab al monoaminoxidazei (MAO) și poate fi asociat cu sindromul serotoninergic atunci când este administrat concomitent cu medicamente serotoninergice (în principal, antidepresive precum inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei). Administrarea prelungită pentru TB sau alte infecții micobacteriene poate fi asociată cu o rată crescută de apariție a efectelor adverse.

TMC207

TMC207 este o nouă diarilchinolină cu un mecanism nou de acțiune: inhibarea pompei de protoni a ATP sintetazei micobacteriene. TMC207 este bactericid pentru tulpinile de *M. tuberculosis* sensibile la medicamente și MDR. A fost raportată apariția rezistenței, care se manifestă din cauza mutațiilor punctiforme la nivelul genei care codifică pompa de protoni a ATP sintetazei. Un studiu clinic controlat randomizat de faza 2 a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale ratelor de conversie a culturilor la două luni și clearance îmbunătățit al culturilor micobacteriene la pacienții cu MDR-TB. Acest medicament este metabolizat de citocromul CYP3A4 de la nivel hepatic. Rifampicina scade nivelurile de TMC207 cu 50%, iar inhibitorii de protează interacționează, de asemenea, în mod semnificativ cu acest medicament. Biodisponibilitatea orală a TMC207 pare să fie excelentă. Doza este de 400 mg/zi în primele două săptămâni și apoi 200 mg de trei ori pe săptămână. Timpul de înjumătățire este mare (> 14 zile). Efectele adverse raportate sunt minime, constând în greață și ușoară prelungire a intervalului QT_c.

OPC-67683 și PA 824

Promedicamentele OPC-67683 și PA 824 sunt derivați noi de nitrodihidro-imidazooxazol, iar activitatea lor antibacteriană este atribuită inhibării biosintezei acidului micolic. Primele studii clinice cu privire la acești compuși sunt în desfășurare.

MICOBACTERIILE NETUBERCULOASE

Au fost identificate mai mult de 150 de specii de MNT. Doar o minoritate dintre aceste microorganisme din mediu, care se găsesc în sol și apă, sunt patogeni umani importanți. MNT determină boli cu afectare extensivă, în principal la persoanele cu boală pulmonară preexistentă sau imunocompromise, dar pot cauza afectare de tip nodular/bronșiectazic la gazde care altfel par normale. MNT sunt, de asemenea, cauze importante de apariție a infecțiilor în cadru chirurgical. Două clase importante de MNT sunt reprezentate de microorganismele cu creștere lentă și de cele cu creștere rapidă. Subculturile acestora din urmă se dezvoltă în decurs de o săptămână. Caracteristicile de creștere ale MNT au implicații de ordin diagnostic, terapeutic și prognostic. Rata de creștere poate oferi informații preliminare într-un context clinic specific. Creșterea în decurs de 2-3 săptămâni indică cu mai mare probabilitate o MNT decât *M. tuberculosis*. Atunci când MNT cresc în culturi, colonizarea trebuie diferențiată de boala activă pentru a optimiza riscul și beneficiile tratamentului prelungit cu multiple medicamente. Manifestări clinice semnificative și/sau spută, dovezi radiografice de boală progresivă în concordanță cu MNT, precum și fie rezultate reproductibile ale culturilor din spută, fie o singură cultură pozitivă sunt necesare pentru diagnosticul bolii pulmonare cu MNT, conform recomandărilor American Thoracic Society și Infectious Diseases Society of America. Izolarea MNT din sânge sau dintr-o localizare extrapulmonară aparent infectată, precum părțile moi sau osul, indică de obicei o infecție localizată sau diseminată cu MNT (vezi cap. 72). Tratamentul infecției cu MNT este prelungit și necesită multiple medicamente. Efectele adverse ale schemelor de tratament implicate sunt frecvente, iar terapia intermitentă este folosită frecvent pentru a ameliora aceste efecte adverse. Schemele de tratament depind de specia de MNT, extinderea sau tipul de boală și, într-o oarecare măsură, de testele de sensibilitate la medicamente. Forma nodulară bronșiectazică a infecției cu MAC se tratează în general prin administrarea medicamentelor în trei prize pe săptămână, în timp ce infecția fibrocavitară sau diseminată cu MAC se tratează prin administrarea zilnică a terapiei.

CONSIDERAȚII DE ORDIN TERAPEUTIC PENTRU MNT SPECIFICE

Complexul M. avium

Dintre MNT, microorganismele MAC produc cel mai frecvent boli la om. La gazdele imunocompetente, speciile MAC sunt identificate cel mai frecvent în asociere cu o boală pulmonară de fond semnificativă, precum boala pulmonară obstructivă cronică sau bronșiectaziile. La pacienții cu boală pulmonară cu MAC de tip nodular sau bronșiectazic, o schemă de tratament inițială, alcătuită din claritromicină sau azitromicină, rifampicină sau rifabutină și etambutol, este administrată de trei ori pe săptămână. Se recomandă teste inițiale de rutină pentru rezistența la macrolide, precum și testarea la șase luni pentru schemele de tratament care au eșuat (culturi pozitive pentru MNT persistente).

La persoanele imunocompromise, infecția diseminată cu MAC este în general tratată cu claritromicină, etambutol și rifabutină. Azitromicina poate fi folosită la pacienții care nu pot tolera claritromicina. Amikacina și fluorochinolonele

sunt folosite frecvent ca tratament de salvare. Tratamentul infecției diseminate cu MAC la pacienții cu SIDA poate fi prelungit pe viață în absența reconstrucției imune. Pot fi necesare cel puțin 12 luni de terapie împotriva MAC și șase luni de reconstrucție imună eficientă.

Mycobacterium kansasii

Dintre MNT, *M. kansasii* este al doilea agent patogen ca frecvență care produce boli la om. De asemenea, este a doua cauză de boală pulmonară cauzată de MNT în SUA, fiind raportată cel mai frecvent în regiunea sud-estică. Infecția cu *M. kansasii* poate fi tratată cu izoniazidă, rifampicină și etambutol. Terapia trebuie continuată 12 luni după conversia culturilor. Infecția cu *M. kansasii* rezistentă la rifampicină a fost tratată cu claritromicină, trimetoprim-sulfametoxazol și streptomicină.

Micobacterii cu creștere rapidă

Printre micobacteriile cu creștere rapidă care provoacă boli la om se numără *M. abscessus*, *M. fortuitum* și *M. chelonae*. Tratamentul infecțiilor cu aceste micobacterii este complex și trebuie realizat cu aportul unor clinicieni cu experiență. Se recomandă testarea rezistenței la macrolide. Totuși, în cazul micobacteriilor cu creștere rapidă, o genă *erm* inductibilă poate conferi rezistență la macrolide *in vivo* izolatelor sensibile *in vitro*.

Mycobacterium marinum

M. marinum este o MNT care se găsește în apa sărată și dulce, inclusiv în piscine și acvarii. Este o cauză de infecții localizate ale părților moi, care pot necesita tratament chirurgical. Schemele de tratament combinate cuprind claritromicină și fie etambutol, fie rifampicină. Alți agenți cu activitate împotriva *M. marinum* sunt doxiciclina, minociclina și trimetoprim-sulfametoxazolul.

MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR CAUZATE DE MNT

Claritromicina

Claritromicina este un antibiotic macrolid cu spectru larg, cu activitate împotriva multor bacterii gram-pozitive și gram-negative, precum și împotriva MNT. Acest medicament este activ împotriva microorganismelor MAC și a multor altor specii de MNT, inhibând sinteza proteinelor prin legarea de subunitatea 50S a ribozomului micobacterian. Rezistența MNT la macrolide este probabil cauzată de supraexpresia genei *ermB*, cu metilarea consecutivă a sitului de legare. Claritromicina se absoarbe bine pe cale orală și are o distribuție bună în țesuturi. Se excretă atât pe cale hepatică, cât și renală. Doza trebuie ajustată în insuficiența renală. Claritromicina este un substrat pentru citocromul 3A4 și îl inhibă, și nu trebuie administrată cu cisapridă, pimozidă sau terfenadină, deoarece pot apărea aritmii cardiace. Numeroase medicamente interacționează cu claritromicina prin intermediul căii de metabolizare CYP3A4. Rifampicina scade nivelurile de claritromicină. Totuși, relevanța clinică a acestor interacțiuni nu pare a fi remarcabilă.

La pacienții cu infecție cu MAC de tip nodular/bronșiectazic, doza de claritromicină este de 500 mg, administrată dimineața și seara, de trei ori pe săptămână. Pentru tratamentul infecției cu MAC fibrocavitară sau nodulară/bronșiectazică severă, o doză de 500-1.000 mg este administrată zilnic. Infecția diseminată cu MAC se tratează cu 1.000 mg zilnic. Claritromicina este folosită în cadrul schemelor de tratament combinate care cuprind în mod tipic etambutol și o rifamicină pentru a evita dezvoltarea rezistenței la macrolide. Printre efectele adverse se numără fenomenele de intoleranță gastrointestinală, hepatotoxicitatea, cefaleea, erupțiile și, în cazuri rare, hipoglicemia. Claritromicina este contraindicată în timpul sarcinii din cauza efectelor teratogene evidențiate în studiile pe animale.

Azitromicina

Azitromicina este un derivat de eritromicină. Cu toate că, din punct de vedere tehnic, azitromicina este un azalid și nu un macrolid, are un mecanism de acțiune similar cu macrolidele, inhibând sinteza proteică prin legarea de subunitatea ribozomală 50S. Rezistența la azitromicină este aproape întotdeauna asociată cu rezistența încrucișată completă la claritromicină. Azitromicina se absoarbe bine pe cale orală, cu o bună penetrabilitate tisulară și un timp de înjumătățire prelungit (aproximativ 48 de ore). Doza uzuală pentru tratamentul infecțiilor cu MAC este de 250 mg zilnic sau 500 mg de trei ori pe săptămână. Azitromicina este folosită în combinație cu alți agenți pentru a evita dezvoltarea rezistenței. Pentru profilaxia infecțiilor diseminate cu MAC la persoanele imunocompromise, se administrează o doză de 1.200 mg în priză unică săptămânală. Datorită faptului că azitromicina nu este metabolizată de citocromul P450, interacționează cu puține medicamente. Ajustarea dozei pe baza funcției renale nu este necesară.

Cefoxitinul

Cefoxitinul este o cefalosporină de generația a doua, cu administrare parenterală, activitate împotriva MNT, cu creștere rapidă, în special *M. abscessus*, *M. marinum* și *M. chelonae*. Mecanismul de acțiune împotriva MNT este necunoscut, dar ar putea consta în inactivarea enzimelor implicate în sinteza peretelui celular. Pentru tratamentul infecțiilor cu MNT, sunt utilizate doze mari: 200 mg/kg IV de trei sau patru ori pe zi, cu o doză zilnică maximă de 12 g. Timpul de înjumătățire al cefoxitinei este de aproximativ o oră, medicamentul fiind eliminat pe cale renală și necesitând ajustarea dozelor în insuficiența renală. Efectele adverse sunt rare și includ manifestările gastrointestinale, erupțiile, eozinofilia, febra și neutropenia.

CONCLUZIE

Tratamentul infecțiilor cu micobacterii necesită scheme de tratament formate din mai multe medicamente, ce exercită frecvent efecte secundare importante, care au potențialul de a limita tolerabilitatea. Durata prelungită a tratamentului a îmbunătățit semnificativ rezultatele comparativ cu cele obținute în deceniile trecute, dar sunt necesare medicamente și regimuri terapeutice care să scurteze durata tratamentului și să limiteze reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase.

CAPITOLUL 74

SIFILISUL

Sheila A. Lukehart

DEFINIȚIE

Sifilisul, o infecție sistemică cronică determinată de *Treponema pallidum* subspecia *pallidum*, se transmite de obicei pe cale sexuală și este caracterizat prin episoade de boală activă, întreruptă de perioade de latență. După o perioadă de incubație cu durată medie de 2-6 săptămâni, apare o leziune primară, asociată adesea cu limfadenopatie regională. Stadiul secundar, asociat cu leziuni cutaneo-mucoase generalizate și limfadenopatie generalizată, este urmat de o perioadă latentă de infecție subclinică, de ani sau decenii. Afectarea sistemului nervos central (SNC) se poate produce precoce în cursul infecției și poate fi simptomatică sau asimptomatică. La aproximativ o treime dintre cazurile netratate apare stadiul terțiar, caracterizat prin leziuni cutaneo-mucoase, osteo-musculare și parenchimatoase distructive progresive, aortită sau manifestări tardive ale afectării SNC.

ETIOLOGIE

Ordinul Spirochaetales cuprinde patru genuri patogene pentru om și pentru o varietate de alte animale: speciile *Leptospira*, care determină leptospiroza (Cap. 76); speciile *Borrelia*, care determină febra recurentă și boala Lyme (Cap. 77 și 78); speciile *Brachyspira*, care cauzează infecții intestinale; și speciile *Treponema*, care determină un grup de boli cunoscute sub denumirea de treponematoze (vezi și Cap. 75). Speciile *Treponema* cuprind: *T. pallidum* subspecia *pallidum*, care cauzează sifilisul veneric; *T. pallidum* subspecia *pertenue*, care determină framboesia (pianul); *T. pallidum* subspecia *endemicum*, care produce sifilisul endemic sau boala bejel; și *T. carateum*, care cauzează pinta. Până recent subspeciile erau diferențiate în principal după sindroamele clinice pe care le produc. Cercetătorii au identificat în prezent caracteristici moleculare, care pot diferenția cele trei subspecii de *T. pallidum* prin metode ce nu necesită cultivarea, bazate pe reacția în lanț a polimerazei (PCR). Alte specii *Treponema*, identificate la om în cavitatea orală, în mucoasa genitală și în tractul gastrointestinal, au fost asociate cu diferite boli (de exemplu, periodontita), dar rolul lor ca agenți etiologici primari este neclar.

T. pallidum subspecia *pallidum* (denumită de acum înainte *T. pallidum*), un microorganism subțire spiralat, are corpul celular înconjurat de o membrană citoplasmatică trilaminară, un strat subțire de peptidoglican care îi asigură o oarecare rigiditate structurală și o membrană externă bogată în lipide, care conține relativ puține proteine membranare integrale. Endoflagelii se mișcă în jurul corpului celular în spațiul periplasmatic și sunt responsabili de motilitate.

T. pallidum nu poate fi cultivată *in vitro* și se cunoșteau foarte puține date despre metabolismul acestui microorganism până la secvențierea genomului său, în 1998. Această spirochetă posedă capacități metabolice foarte limitate, lipsindu-i genele necesare pentru sinteza *de novo* a majorității aminoacizilor, nucleotidelor și lipidelor. În plus, *T. pallidum* nu are genele care codează enzimele implicate în ciclul Krebs și în fosforilarea oxidativă. Pentru a compensa, microorganismul conține numeroase gene concepute să codeze transportori de aminoacizi, carbohidrați și cationi. În plus, analiza genomului și alte studii au arătat existența unei familii de gene cu 12 membri (*tpr*), care prezintă similitudini cu antigenii variabili de pe membrana externă a altor spirochete. Un membru, TprK, are regiuni discret variabile (V), care prezintă variație antigenică în timpul infecției, acesta fiind probabil un mecanism de eludare a sistemului imun.

Singura gazdă naturală cunoscută pentru *T. pallidum* este omul. *T. pallidum* poate infecta multe mamifere, însă doar oamenii, maimuțele evoluate și câteva animale de laborator dezvoltă regulat leziuni sifilitice. Tulpinile virulente de *T. pallidum* sunt cultivate pe iepuri.

TRANSMITERE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Aproape toate cazurile de sifilis sunt produse prin contact sexual, din cauza unor leziuni infectante [șancru, leziuni mucoase, erupție cutanată sau condilomata lata (vezi Fig. 11-20)]. Modalitățile de transmitere mai rare sunt contactul personal non-sexual, infectarea *in utero*, transfuzia sangvină și transplantul de organe.

SIFILISUL ÎN SUA

Odată cu apariția terapiei cu penicilină, numărul total de cazuri de sifilis raportate în Statele Unite a scăzut semnificativ până la 31 575 în 2000 – o scădere cu 95% față de 1943 – cu <6000 de cazuri raportate de sifilis primar sau secundar. Începând cu anul 2000, numărul de cazuri de sifilis infecțios primar sau secundar (un indicator mai bun al activității bolii) a devenit mai mult decât dublu, cu 13 500 de cazuri raportate în 2008. Aceste cazuri au afectat în special bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați, dintre care mulți au coinfecție cu HIV. Această epidemie în rândul lor are loc pe tot teritoriul Americii de Nord. În SUA creșterea numărului de cazuri în rândul femeilor în ultimii ani indică faptul că transmiterea pe cale heterosexuală devine mai frecventă. Supravegherea numărului de cazuri noi de sifilis primar și secundar a relevat cicluri multiple de 7-10 ani, atribuite „imunității de turmă" în rândul populațiilor vulnerabile. Totuși, o analiză recentă a datelor nu susține această concluzie și propune explicații alternative pentru scăderile și creșterile periodice ale numărului de cazuri de sifilis infecțios, incluzând modificări ale comportamentelor sexuale și eforturile depuse pentru controlul infecției.

Populațiile cu risc crescut de a contracta sifilis s-au schimbat pe parcursul timpului, cu epidemii în rândul homosexualilor la sfârșitul anilor 1970 și începutul anilor 1980, precum și în prezent. Epidemia, care a atins maximul în 1990, a afectat predominant bărbații și femeile heterosexuale afro-americane și s-a produs în mare parte în zonele urbane, unde sifilisul infecțios a fost corelat semnificativ cu oferirea de favoruri sexuale în schimbul cocainei cristalizate (*crack*). Deși rata sifilisului primar și secundar în rândul afro-americanilor a scăzut din 1996 până în 2003, aproape s-a dublat de atunci și rămâne mai crescută decât ratele pentru alte grupuri rasiale/etnice.

Incidența sifilisului congenital este, în linii mari, direct proporțională cu cea a sifilisului infecțios la femei. În 2008 au fost raportate 431 de cazuri de copii cu vârsta sub un an. Definiția de caz pentru sifilisul congenital a fost lărgită în 1989 și include în prezent toți copiii născuți, vii sau morți, de femei cu sifilis netratat sau tratat inadecvat.

Între o treime și jumătate dintre persoanele considerate contacți sexuali ai persoanelor cu sifilis infecțios devin infectate. Multe dezvoltă manifestări de sifilis înainte de a fi examinate prima oară, iar circa 30% dintre contacții asimptomatici examinați în primele 30 de zile de la expunere prezintă de fapt infecție în faza de incubație și vor dezvolta mai târziu sifilis infecțios dacă nu sunt tratați. Astfel, identificarea și tratarea tuturor contacților sexuali expuși recent continuă să fie aspecte importante ale controlul sifilisului.

SIFILISUL LA NIVEL MONDIAL



Sifilisul rămâne o problemă de sănătate importantă la nivel mondial. Numărul de cazuri noi de infecție este estimat la aproape 12 milioane pe an. Regiunile cele mai afectate sunt Africa subsahariană, America de Sud, China și Asia de Sud-Est (**Fig. 74-1**). Pe parcursul ultimului deceniu, numărul de cazuri raportate în China a crescut de zece ori, iar în multe țări europene au fost raportate rate mai mari în rândul homosexualilor. Pe glob, datele raportate indică faptul că sifilisul congenital a fost responsabil de până la 50% dintre cazurile de copii născuți morți. Se estimează că anual apar între 500 000 și 1,5 milioane de cazuri de sifilis congenital.

EVOLUȚIA NATURALĂ ȘI PATOGENEZA SIFILISULUI NETRATAT

T. pallidum penetrează rapid membranele mucoase intacte sau pielea cu excoriații microscopice și în decurs de câteva ore pătrunde în vasele limfatice și în sânge, producând o infecție sistemică și focare metastatice cu mult înainte de apariția unei leziuni primare. Sângele de la un pacient cu sifilis în faza de incubație sau precoce este infectant. Timpul de multiplicare a *T. pallidum* în timpul bolii active precoce *in vivo* este estimat la circa 30 de ore, iar perioada de incubație a sifilisului este invers proporțională cu numărul de microorganisme inoculate. Doza infectantă de 50% pentru inocularea intradermică la om a fost calculată la 57 de microorganisme,

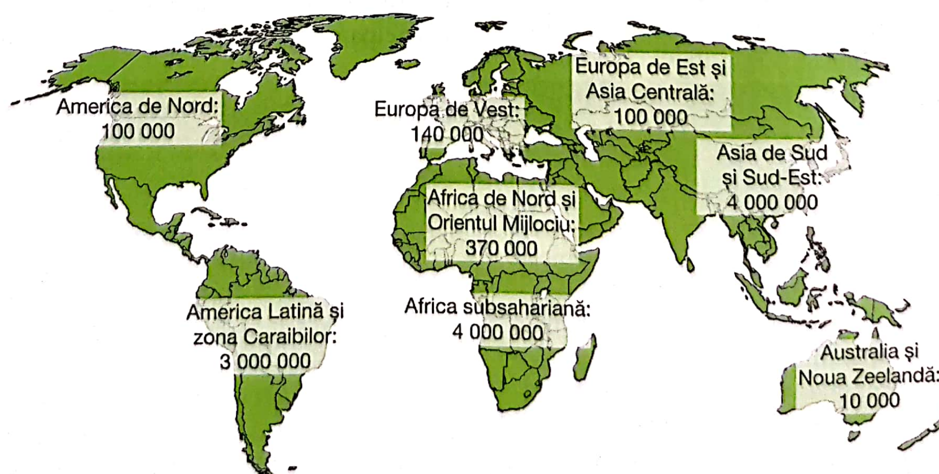


FIGURA 74-1
Numărul anual estimat de cazuri noi de sifilis în rândul adulților, 1999. *(Prin amabilitatea Organizației Mondiale a Sănătății)*

iar concentrația de treponeme atinge în general 10^7 per gram de țesut înainte de apariția leziunii clinice. Perioada medie de incubație la om (aproximativ 21 de zile) sugerează un inocul mediu de 500-1000 de microorganisme infectante în cazul bolii dobândite natural; perioada de incubație depășește rareori 6 săptămâni.

Leziunea primară apare la locul inoculării, persistă de obicei 4-6 săptămâni, apoi se vindecă spontan. Examenul histopatologic evidențiază infiltrat perivascular, format în principal din limfocite T CD4+ și CD8+, plasmocite și macrofage, cu proliferare endotelială capilară și obliterarea secundară a vaselor sangvine mici. Infiltratul celular prezintă un profil de citokine de tip T_H1, concordant cu activarea macrofagelor. Fagocitoza microorganismelor opsonizate de către macrofagele activate conduce în final la distrugerea lor, determinând rezoluția spontană a șancrului.

Manifestările generalizate parenchimatoase, constituționale și cutaneo-mucoase ale sifilisului secundar apar de obicei la 6-8 săptămâni după vindecarea șancrului. Aproximativ 15% dintre pacienții cu sifilis secundar încă au șancre persistente sau în curs de vindecare, iar stadiile se pot suprapune mai frecvent la persoanele cu infecție cu HIV. La alți pacienți, leziunile secundare pot apărea la câteva luni după ce s-a vindecat șancrul, iar unii pot intra în stadiul latent fără să recunoască leziunile secundare. Caracteristicile histopatologice ale leziunilor cutanate maculo-papuloase secundare cuprind hipercheratoza epidermului, proliferarea capilară cu edem endotelial în stratul superficial al dermului, papile dermice cu extravazarea leucocitelor polimorfonucleare și – în stratul profund al dermului – infiltrat perivascular cu limfocite T CD8+, CD4+, macrofage și plasmocite. Treponemele se găsesc în multe țesuturi, inclusiv în umoarea apoasă a ochiului și în lichidul cefalorahidian (LCR). Invazia SNC de către *T. pallidum* apare în primele săptămâni sau luni de infecție, iar modificările LCR sunt detectate la până la 40% dintre pacienți în timpul stadiului secundar. Hepatita clinică și glomerulonefrita indusă de complexele imune sunt relativ rare, dar reprezintă manifestări recunoscute ale sifilisului secundar. Testele funcționale hepatice pot da valori anormale la până la un sfert dintre pacienții cu sifilis precoce. Limfadenopatia generalizată nedureroasă se întâlnește la 85% dintre pacienții cu sifilis secundar. Apariția paradoxală a manifestărilor secundare în pofida titrului crescut de anticorpi (inclusiv anticorpi cu efect de imobilizare) împotriva *T. pallidum* poate rezulta din variațiile antigenice sau din modificările de expresie ale antigenilor de suprafață. Leziunile secundare dispar în 2-6 săptămâni, iar infecția intră în faza latentă, detectabilă doar prin teste serologice. În era preantibiotică, la până la 25% dintre pacienții netratați apărea cel puțin o recidivă cutaneo-mucoasă localizată sau generalizată, de obicei pe parcursul primului an. În consecință, identificarea și examinarea contacților sexuali sunt foarte importante pentru pacienții cu sifilis cu durata mai mică de un an.

În era preantibiotică, aproximativ o treime dintre pacienții cu sifilis latent netratat dezvoltau boala manifestă clinic în stadiul terțiar. În prezent, în țările industrializate, tratamentul specific pentru sifilisul precoce și latent și terapia întâmplătoare aproape au eliminat boala în stadiul terțiar, cu excepția cazurilor de neurosifilis la persoanele infectate cu HIV. În trecut, cele mai frecvente tipuri de sifilis terțiar erau goma sifilitică (o leziune granulomatoasă de obicei benignă), sifilisul cardiovascular (care afecta de obicei *vasa vasorum* a aortei ascendente și conducea la formarea de anevrisme) și neurosifilisul simptomatic tardiv (tabes dorsal și pareză). Totuși, afectarea asimptomatică a SNC este demonstrabilă încă la până la 25% dintre pacienții cu sifilis latent tardiv. Factorii care contribuie la dezvoltarea și progresia bolii terțiare sunt necunoscuți.

Evoluția sifilisului netratat a fost analizată într-un studiu retrospectiv cuprinzând aproape 2000 de pacienți cu diagnosticul clinic de sifilis primar sau secundar (studiul Oslo, 1891-1951). De asemenea, a fost analizată prospectiv la 431 de bărbați afro-americani cu sifilis latent seropozitiv cu o evoluție ≥3 ani (celebrul studiu Tuskegee, 1932-1972). În studiul Oslo, 24% dintre pacienți au dezvoltat leziuni secundare recidivante în decurs de 4 ani și 28% au dezvoltat ulterior una sau mai multe manifestări ale sifilisului terțiar. Sifilisul cardiovascular, incluzând aortita, a fost descoperit la 10% dintre pacienți, 7% au dezvoltat neurosifilis simptomatic, iar 16%, gomă sifilitică benignă. Sifilisul a fost principala cauză de deces la 15% dintre bărbați și 8% dintre femei. Sifilisul cardiovascular a fost documentat la 35% dintre bărbații și 22% dintre femeile cărora li s-a efectuat autopsia. În general, complicațiile tardive severe au fost de aproape două ori mai frecvente în rândul bărbaților decât la femei.

Studiul Tuskegee a arătat că rata deceselor în rândul bărbaților afro-americani cu sifilis netratat, cu vârste între 25 și 50 de ani, a fost cu 17% mai mare decât în cazul subiecților neinfectați și că 30% dintre decese au fost atribuite sifilisului cardiovascular și, în măsură mai mică, sifilisului SNC. La 40-60% dintre subiecții cu sifilis cărora li s-a efectuat autopsia (*vs.* 15% în cazul subiecților din grupul martor) au fost găsite dovezile anatomice ale aortitei, în timp ce sifilisul SNC a fost descoperit la doar 4% dintre cazuri. Și rata apariției hipertensiunii arteriale a fost mai mare în rândul subiecților infectați. Problemele de ordin etic ridicate în cele din urmă de acest studiu, care a început în era preantibiotică, dar a continuat până la începutul anilor 1970, au avut o influență majoră în elaborarea ghidurilor actuale cu privire la experimentele pe subiecți umani. Evenimentele din trecut legate de acest studiu ar putea contribui în continuare la ezitarea unor persoane afro-americane de a participa ca subiecți în proiecte de cercetare clinică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sifilisul primar

Șancrul primar tipic apare de obicei sub forma unei papule unice nedureroase care se erodează rapid și în mod obișnuit devine indurată, cu consistență cartilaginoasă caracteristică la palparea marginii și a bazei ulcerației. La puțini pacienți apar leziuni primare multiple. La bărbații heterosexuali șancrul este localizat de obicei pe penis **(Fig. 74-2)**, în timp ce la homosexuali se întâlnește în canalul anal sau rect, în cavitatea orală sau pe organele genitale externe. La femei localizările primare frecvente sunt colul uterin și labiile. În consecință, sifilisul primar trece nerecunoscut mai frecvent la femei și la bărbații homosexuali decât la bărbații heterosexuali.



FIGURA 74-2
Sifilis primar cu șancru dur, nedureros.

Leziunile primare atipice sunt frecvente. Aspectul clinic depinde de numărul de treponeme inoculate și de statusul imunologic al pacientului. Un inocul mare produce o leziune ulcerativă, pozitivă la microscopia în câmp întunecat la voluntarii neimunizați, dar la pacienții cu sifilis în antecedente poate produce o papulă mică, negativă la microscopia în câmp întunecat, o infecție latentă asimptomatică, dar seropozitivă, sau poate să nu genereze niciun răspuns. Un inocul mic poate produce doar o leziune papuloasă, chiar și în cazul persoanelor neimunizate. În consecință, diagnosticul de sifilis trebuie luat în considerare chiar și la evaluarea leziunilor genitale banale sau atipice, negative la microscopia în câmp întunecat. Printre leziunile genitale care trebuie diferențiate cel mai frecvent de cele din sifilisul primar se numără cele determinate de infecția cu virusul herpes simplex (Cap. 84), cele șancroide (Cap. 50), leziunile traumatice sau donovanoza (Cap. 66). Leziunea primară este acompaniată de limfadenopatie regională (de obicei inghinală), în decurs de o săptămână de la apariția leziunii. Ganglionii limfatici sunt tari, nedureroși și nu supurează. Limfadenopatia inghinală este bilaterală și poate apărea atât în cazul șancrelor anale, cât și al celor de pe organele genitale externe. Șancrul se vindecă în general în decurs de 4-6 săptămâni (interval între două și 12 săptămâni), dar limfadenopatia poate persista câteva luni.

Sifilisul secundar

Manifestările proteice ale sifilisului secundar cuprind de obicei leziuni cutaneo-mucoase și limfadenopatie generalizată nedureroasă la palpare. Șancrul primar vindecat poate fi prezent în continuare la 15% dintre cazuri, iar stadiile se pot suprapune mai frecvent la persoanele cu coinfecție cu HIV. Erupția cutanată cuprinde sifilide maculoase, papuloase, papulo-scuamoase și ocazional pustuloase. Pot fi prezente simultan mai multe tipuri de leziuni. Erupția poate fi foarte subtilă, iar 25% dintre pacienții cu erupție decelabilă pot să nu știe că prezintă manifestări dermatologice. Leziunile inițiale sunt macule discrete de culoare roșu pal sau roz, nepruriginoase, cu distribuție pe trunchi și pe extremitățile proximale. Acestea evoluează progresiv spre leziuni papuloase cu distribuție generalizată, care afectează frecvent palmele și plantele (**Fig. 74-3**; vezi și Fig. 11-18 și 11-19). Rareori pot apărea leziuni necrozate severe (*lues malign*), raportate mai frecvent la pacienții cu infecție cu HIV. Afectarea foliculilor piloși poate conduce la alopecie parcelară la nivelul scalpului, al sprâncenelor sau al bărbii la până la 5% dintre cazuri.

La până la 10% dintre pacienții cu sifilis secundar, în zonele calde, umede, situate la nivelul pliurilor (frecvent în regiunea perianală, pe vulvă și scrot), papulele pot crește în dimensiuni, dând naștere unor leziuni umede întinse, cu infecțiozitate crescută, roz sau alb-gri [*condiloame late* (vezi Fig. 11-20)]. Eroziunile mucoase superficiale, numite *plăci mucoase*, apar la 10-15% dintre pacienți și afectează frecvent mucoasa orală sau genitală. Placa mucoasă cu aspect tipic este o eroziune gri-argintie, nedureroasă, înconjurată de un halou eritematos.

Printre simptomele constituționale care pot acompania sau precede sifilisul secundar se numără odinofagia (15-30%), febra (5-8%), scăderea ponderală (2-20%), starea de rău (25%), anorexia (2-10%), cefaleea (10%) și meningismul (5%). *Meningita acută* apare la doar 1-2% dintre cazuri, celularitatea LCR și albuminorahia sunt crescute la



FIGURA 74-3
Sifilis secundar. *Stânga*: leziune maculo-papuloasă pe trunchi. *Mijloc*: papule pe palme. *Dreapta*: papule pe plante. (*Prin amabilitatea lui Jill McKenzie și a Christinei Marra.*)

până la 40% dintre cazuri, iar *T. pallidum* a fost izolată din LCR în sifilisul primar și secundar la 30% dintre cazuri. Acest ultim element este asociat frecvent, dar nu întotdeauna, cu alte anomalii ale LCR.

Complicațiile mai rare ale sifilisului secundar cuprind hepatita, nefropatia, afectarea gastrointestinală (gastrită hipertrofică, proctită parcelară sau o formațiune rectosigmoidiană), artrita și periostita. Semnele oculare care pot sugera diagnosticul de sifilis secundar cuprind anomalii pupilare și nevrita optică, precum și clasica irită sau uveită. Diagnosticul de sifilis secundar este luat în considerare frecvent la pacienții afectați doar după ce nu răspund la terapia cortizonică. Uveita anterioară a fost raportată la 5-10% dintre pacienții cu sifilis secundar, iar prezența *T. pallidum* a fost demonstrată în umoarea apoasă provenită de la aceștia. Afectarea hepatică este frecventă în sifilis. Deși de obicei este asimptomatică, până la 25% dintre pacienți pot avea valori anormale ale testelor funcționale hepatice. Se poate întâlni *hepatită sifilitică* francă. *Afectarea renală* apare de obicei prin depunerea complexelor imune și se manifestă prin proteinurie și sindrom nefrotic acut. La fel ca în cazul sifilisului primar, manifestările sifilisului secundar dispar spontan, de obicei în decurs de 1-6 luni.

Sifilisul latent

Rezultatele pozitive ale testelor serologice pentru sifilis, împreună cu aspectul normal al LCR și absența manifestărilor clinice de sifilis, indică diagnosticul de sifilis latent la o persoană netratată. Diagnosticul este suspectat frecvent la pacienții cu istoric de leziuni primare sau secundare, istoric de expunere la sifilis sau la nașterea unui copil cu sifilis congenital. Un test serologic negativ în antecedente sau apariția leziunilor ori existența expunerii în istoricul pacientului stabilesc durata infecției latente, care poate fi un factor important pentru alegerea terapiei adecvate. Sifilisul *latent precoce* se referă la primul an după infecție, în timp ce sifilisul *latent tardiv* se definește drept infecția cu durată mai mare de un an (sau cu durată necunoscută). *T. pallidum* poate determina bacteriemie intermitent în timpul stadiului latent, iar femeile cu sifilis latent pot infecta fetusul *in utero*. Mai mult decât atât, sifilisul s-a transmis prin transfuzii de sânge sau donarea de organe de la pacienți cu sifilis latent. În trecut se credea că sifilisul latent tardiv netratat poate evolua în trei moduri: (1) infecție persistentă pe viață; (2) dezvoltarea sifilisului tardiv; sau (3) vindecare spontană, cu negativarea testelor serologice. În prezent se constată, dimpotrivă, că testele serologice tot mai sensibile de detectare a anticorpilor împotriva treponemelor se negativează rareori, sau chiar niciodată, în absența tratamentului. Deși evoluția spre sifilis tardiv evident este foarte rară în zilele noastre, există dubii cu privire la vindecarea spontană.

Afectarea sistemului nervos central (SNC)

În mod tradițional, neurosifilisul a fost considerat o manifestare tardivă a sifilisului, dar această perspectivă este inexactă. Sifilisul cu afectarea SNC reprezintă un proces continuu care cuprinde invazia precoce (de obicei în primele săptămâni sau luni de infecție), afectarea asimptomatică ce durează luni sau ani și, în unele cazuri, apariția manifestărilor neurologice precoce sau tardive.

Neurosifilisul asimptomatic

Diagnosticul de sifilis asimptomatic este pus la pacienții fără semne și simptome neurologice, dar cu anomalii ale LCR, inclusiv pleiocitoză cu mononucleare, albuminorahie crescută sau reactivitatea LCR la testul VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*). Aspectul anormal al LCR se evidențiază la până la 40% dintre cazurile de sifilis primar sau secundar și la 25% dintre cele de sifilis latent. *T. pallidum* a fost izolată prin inocularea LCR la iepuri de la aproximativ 30% dintre pacienții cu sifilis primar sau secundar, dar rareori de la cei cu sifilis latent. Prezența *T. pallidum* în LCR se asociază frecvent cu alte modificări ale LCR, dar microorganismele pot fi izolate de la pacienții cu LCR altfel normal. Deși implicațiile de ordin prognostic ale acestor constatări în sifilisul precoce sunt nesigure, ar fi adecvat să concluzionăm că și pacienții cu sifilis incipient la care apar aceste modificări au într-adevăr neurosifilis asimptomatic și ar trebui să primească tratament pentru neurosifilis. Acest tratament este important în special în cazul pacienților cu infecție cu HIV. Înainte de descoperirea penicilinei, riscul de dezvoltare a neurosifilisului clinic la persoanele asimptomatice netratate era estimativ proporțional cu intensitatea modificărilor LCR, cu o probabilitate cumulativă generală de progresie la neurosifilis clinic de ~20% în primii 10 ani, dar crescătoare în timp. Majoritatea experților sunt de acord că neurosifilisul este mai frecvent la persoanele infectate cu HIV, în timp ce pacienții imunocompetenți cu sifilis latent netratat și LCR normal au risc foarte scăzut de neurosifilis ulterior. În câteva studii recente neurosifilisul a fost asociat cu un titru ≥1:32 al reaginei plasmatice rapide (RPR), indiferent de stadiul clinic sau de statusul infecției cu HIV.

Neurosifilisul simptomatic

Principalele categorii clinice de neurosifilis simptomatic sunt sifilisul meningian, meningo-vascular și parenchimatos. Ultima categorie cuprinde pareza generală și tabesul dorsal. Debutul simptomatologiei apare de obicei la mai puțin de un an după infecție pentru sifilisul meningian, la până la 10 ani de la infecție pentru sifilisul meningo-vascular, la circa 20 de ani pentru pareza generală și la 25-30 de ani pentru tabesul dorsal. Totuși, neurosifilisul simptomatic se prezintă deseori, în special în era antibioticelor, nu cu tabloul clasic, ci mai degrabă ca sindroame mixte și subtile sau incomplete.

Sifilisul meningian se poate manifesta prin cefalee, greață, vărsături, redoarea cefei, afectarea nervilor cranieni, convulsii și modificări ale stării mentale. Această afecțiune poate fi concomitentă cu stadiul secundar sau îl poate urma. Pacienții care prezintă uveită, irită sau pierderea auzului au adeseori sifilis meningian, dar aceste manifestări clinice pot fi observate și la pacienții cu LCR normal.

Sifilisul meningo-vascular cuprinde meningita asociată vasculitei inflamatorii a vaselor mici, medii sau mari. Cel mai frecvent se prezintă ca sindrom de accident vascular cerebral ce afectează artera cerebrală medie a unui adult relativ tânăr. Totuși, spre deosebire de sindromul de accident vascular trombotic sau embolic cu debut brusc, sifilisul

meningo-vascular devine manifest deseori după un prodrom encefalitic subacut (cu cefalee, vertij, insomnie și tulburări psihologice), urmat de un sindrom vascular progresiv gradual.

Manifestările *parezei generale* reflectă afectare parenchimatoasă întinsă și cuprind modificări de personalitate, afectivitate, reflexe (hiperreflexie), oculare (de exemplu, pupilele Argyll Robertson), senzoriale (iluzii, deliruri, halucinații), de intelect (scăderea memoriei recente și a capacității de orientare, calcul, judecată, conștiință de sine) și de vorbire. *Tabesul dorsal* este o manifestare tardivă a sifilisului, cu semne și simptome de demielinizare a coloanelor posterioare, a rădăcinilor dorsale și a ganglionilor rădăcinilor dorsale. Printre simptome se numără mersul ataxic cu bază largă de susținere și mersul stepat, paresteziile, tulburările vezicii urinare, impotența, areflexia și pierderea sensibilității proprioceptive, algice profunde și termice. Ca urmare a pierderii senzației de durere, pot apărea degenerarea trofică a articulațiilor (articulații Charcot) și ulcerele perforate ale picioarelor. Pupila Argyll Robertson, mică și neregulată, este o caracteristică atât a tabesului dorsal, cât și a parezei și reacționează la acomodare, dar nu și la lumină. *Atrofia optică* apare de asemenea frecvent în asociere cu tabesul.

Alte manifestări ale sifilisului tardiv

Boala inflamatorie lent progresivă care conduce la stadiul terțiar debutează precoce în cursul infecției, deși aceste manifestări pot să nu devină vizibile clinic ani sau decenii. Aortita sifilitică precoce devine manifestă la scurt timp după dispariția leziunilor secundare, iar treponemele care declanșează apariția gomelor ar fi putut însămânța țesutul cu ani în urmă.

Sifilisul cardiovascular

Manifestările cardiovasculare, care apar de obicei la 10-40 de ani de la infecție, sunt atribuite endarteritei obliterante a *vasa vasorum*, care asigură aportul de sânge la vasele mari. ADN de *T. pallidum* a fost detectat prin tehnici PCR în țesutul aortic. Afectarea cardiovasculară conduce la aortită necomplicată, regurgitare aortică, anevrim saciform (de obicei al aortei ascendente) sau stenoza ostiumului coronar. În era preantibiotică, complicațiile cardiovasculare simptomatice apăreau la 10% dintre persoanele cu sifilis tardiv netratat, deși prezența aortitei sifilitice a fost demonstrată la autopsie la aproximativ jumătate dintre bărbații afro-americani cu sifilis netratat. În prezent această formă de sifilis tardiv este rar întâlnită în lumea dezvoltată. Calcificarea liniară a aortei ascendente evidențiată pe radiografia toracică sugerează aortită sifilitică asimptomatică, deoarece ateroscleroza determină rareori apariția acestui semn. Anevrismele sifilitice, de obicei saciforme, ocazional fusiforme nu conduc la disecție. Doar unul din zece anevrisme aortice de cauză sifilitică afectează aorta abdominală.

Sifilisul tardiv benign (goma)

Gomele sunt de obicei leziuni solitare care variază de la dimensiuni microscopice la un diametru de câțiva centimetri. Examenul histologic evidențiază o inflamație granulomatoasă, cu o zonă centrală de necroză cauzată de endarterita obliterantă. Deși a fost evidențiată rareori prin microscopie, *T. pallidum* a fost detectată prin PCR sau izolată din aceste leziuni, confirmând stimulul treponemic al inflamației. Localizările frecvente sunt pielea și sistemul osos, dar orice organ (inclusiv creierul) poate fi afectat. Goma la nivelul pielii se manifestă prin leziuni ulcerative sau nodulare indurate, nedureroase, indolente, care pot fi asemănătoare altor afecțiuni granulomatoase cronice, printre care tuberculoza, sarcoidoza, lepra și infecțiile fungice profunde. Gomele scheletului afectează cel mai frecvent oasele lungi, deși orice os poate fi afectat. Gomele cu localizare în tractul respirator superior pot conduce la perforarea septului nazal sau a palatului.

Sifilisul congenital

Transmiterea *T. pallidum* prin placentă de la o femeie cu sifilis la fătul său se poate produce în orice stadiu al sarcinii, dar în general afectarea fătului nu are loc până în luna a patra de sarcină, când începe să se dezvolte competența imunologică fetală. Acest moment sugerează că patogeneza sifilisului congenital, la fel ca a sifilisului la adult, depinde mai degrabă de răspunsul imun al gazdei decât de efectul toxic direct al *T. pallidum*. Riscul infectării fătului în cazul sifilisului matern precoce este 75-95%, scăzând până la 35% în cazul sifilisului matern cu durată mai mare de doi ani. Tratarea adecvată a pacientei înainte de săptămâna a 16-a de sarcină ar trebui să prevină afectarea fătului, iar tratamentul înainte de trimestrul al III-lea ar trebui să trateze adecvat fătul infectat. Infecția maternă netratată poate conduce la o rată de pierdere a fătului de până la 40% (prin făt născut mort mai frecvent decât prin avort, din cauza debutului tardiv al patologiei fetale), prematuritate, deces neonatal sau sifilis congenital nefatal. Dintre copiii născuți vii, doar sifilisul congenital fulminant este manifestat clinic la naștere, iar acești copii au un prognostic foarte rezervat. Cea mai frecventă problemă clinică este bebelușul aparent sănătos a cărui mamă are un test serologic pozitiv. Testele serologice de rutină efectuate precoce în sarcină sunt considerate rentabile în principiu pentru toate populațiile, chiar și în zonele cu prevalență scăzută a sifilisului prenatal. Sunt elaborate teste de diagnosticare rapidă la locul acordării asistenței medicale, cu cerințe tehnologice minime, pentru a facilita testarea antenatală în instituțiile cu puține resurse. În zonele cu prevalență crescută a sifilisului sau când pacienta are risc mare de reinfectare, testarea serologică trebuie repetată în trimestrul al III-lea și la naștere. Sifilisul congenital neonatal trebuie diferențiat de alte infecții congenitale generalizate, printre care rubeola, infecția cu virusul herpes simplex sau cu citomegalovirus, toxoplasmoza, precum și de eritroblastoza fetală.

Manifestările sifilisului congenital cuprind: (1) manifestări precoce, care apar în primii doi ani de viață (frecvent la vârsta de 2-10 săptămâni), sunt infectante și asemănătoare cu sifilisul secundar sever al adultului; (2) manifestări tardive, care apar după doi ani și sunt neinfectante; și (3) stigmate reziduale. Manifestările cele mai precoce ale sifilisului congenital cuprind rinită sau „fonfăială" (23%), leziuni cutaneo-mucoase (35-41%), modificări osoase (61%), printre care osteocondrita, osteita și periostita, detectabile prin examinarea radiologică a oaselor

lungi, hepato-splenomegalie (50%), limfadenopatie (32%), anemie (34%), icter (30%), trombocitopenie și leucocitoză. Invazia SNC de către *T. pallidum* este detectabilă la 22% dintre nou-născuții infectați. Decesul neonatal este cauzat de obicei de hemoragie pulmonară, infecții bacteriene secundare sau hepatită severă.

Sifilisul congenital tardiv (netratat după vârsta de 2 ani) este subclinic în 60% dintre cazuri. Spectrul de manifestări clinice în celelalte cazuri cuprinde keratită interstițială (care apare la vârsta de 5-25 de ani), surditate prin afectarea nervului cranian VIII și artropatie recurentă. Revărsatele bilaterale la genunchi sunt cunoscute sub denumirea de *articulațiile Clutton*. Neurosifilisul asimptomatic este prezent la aproximativ o treime dintre pacienții netratați, iar neurosifilisul clinic apare la un sfert dintre persoanele netratate cu vârsta mai mare de 6 ani. Periostita gomoasă apare la vârsta de 5-20 de ani și, la fel ca în cazul sifilisului endemic nonveneric, tinde să determine leziuni distructive ale palatului și ale septului nazal.

Stigmatele caracteristice cuprind *dinții Hutchinson* (incisivii superiori centrali distanțați, dispuși larg, cu aspect de fierăstrău) și molarii cu aspect de dudă (molarii de șase ani cu porțiuni cuspide multiple, slab dezvoltate), nasul în șa și tibiile tip iatagan.

TESTELE DE LABORATOR

Identificarea microorganismului

T. pallidum nu poate fi detectat prin culturi. În trecut au fost folosite microscopia în câmp întunecat și tehnicile de imunofluorescență pentru a identifica această spirochetă în probe provenite din leziunile umede, precum șancrele sau condiloamele late, dar în prezent aceste teste sunt disponibile rareori în afara laboratoarelor de cercetare. Au fost elaborate teste PCR mai sensibile, dar acestea nu sunt disponibile pe piață, deși unele laboratoare utilizează teste PCR proprii.

T. pallidum poate fi identificată în țesuturi utilizând colorații cu argint adecvate, dar aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, deoarece se întâlnesc frecvent artefacte asemănătoare *T. pallidum*. Prezența treponemelor în țesuturi poate fi demonstrată mai fiabil în laboratoarele de cercetare prin teste PCR sau prin metode de imunofluorescență ori imunohistochimie folosind anticorpi monoclonali sau policlonali specifici anti-*T. pallidum*.

Testele serologice pentru sifilis

Există două tipuri de teste serologice pentru sifilis: treponemice și non-treponemice. Amândouă se pozitivează la persoanele cu orice infecție treponemică, incluzând frambоesia, pinta și sifilisul endemic.

Cele mai utilizate teste serologice non-treponemice sunt testul rapid pentru răspunsul la reagina plasmatică (RPR) și testul VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), care cuantifică anticorpii de tip IgM și IgG formați împotriva complexului antigenic cardiolipină-lecitină-colesterol. Testul RPR este mai ușor de realizat și folosește serul neîncălzit. Este testul de elecție pentru diagnosticul serologic rapid într-un context clinic și poate fi automatizat. Testul VDRL rămâne testul standard pentru examenul LCR. Testele RPR și VDRL sunt recomandate pentru screeningul sau cuantificarea anticorpilor serici. Titrul reflectă activitatea bolii, crescând în timpul evoluției sifilisului precoce și depășind frecvent 1:32 în sifilisul secundar. După administrarea terapiei pentru sifilisul precoce, scăderea persistentă de patru ori sau mai mult (de exemplu, scăderea de la titrul 1:32 la 1:8) se consideră un răspuns adecvat la tratament. Titrurile VDRL nu corespund direct titrurilor RPR, iar testarea cantitativă în dinamică (cum ar fi cea pentru monitorizarea răspunsului la terapie) trebuie să utilizeze un singur test. Așa cum va fi discutat (vezi „Evaluarea neurosifilisului"), titrul RPR poate fi util pentru a determina ce pacienți vor avea un beneficiu din examinarea LCR.

Testele treponemice cuantifică anticorpii împotriva antigenelor *T. pallidum* native sau recombinate și cuprind testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți (FTA-ABS) și testul de aglutinare cu particule a *T. pallidum* (TPPA), ambele fiind mai sensibile pentru detectarea sifilisului primar decât testele de hemaglutinare, folosite în trecut. Testul de hemaglutinare pentru *T. pallidum* (TPHA) este folosit pe scară largă în Europa, dar nu e disponibil în SUA. Când sunt utilizate pentru a confirma un rezultat pozitiv la testele non-treponemice, testele treponemice au o valoare predictivă pozitivă foarte mare pentru diagnosticul sifilisului. În cadrul screeningului aceste teste dau rezultate fals-pozitive cu frecvențe de până la 1-2%. Testele treponemice pot rămâne pozitive chiar și după tratamentul adecvat și nu pot diferenția infecția cu *Treponema pallidum* actuală de cea trecută.

Au fost elaborate și teste bazate în mare parte pe reactivitatea la agenți recombinați, precum testele treponemice imunocromatografice cu bandelete (ICS) și testele imunoenzimatice (EIA). Testele treponemice EIA au fost aprobate ca teste de confirmare și, datorită automatizării facile, sunt folosite în prezent pentru screening de unele laboratoare mari. Deoarece testele treponemice nu pot distinge între sifilisul în evoluție și cel tratat sau pot fi fals-pozitive, clinicienii pot fi nesiguri cu privire la interpretarea testelor de screening EIA pozitive. **Figura 74-4** oferă algoritmul recomandat pentru managementul acestor cazuri.



S-a acordat un interes considerabil testelor ICS la locul acordării asistenței medicale, care pot fi folosite pe teren sau în unitățile cu puține resurse. Aceste teste treponemice nu sunt aprobate încă pentru utilizare în SUA, dar au fost evaluate în clinici de asistență antenatală în mai multe țări în curs de dezvoltare.

Atât testele treponemice, cât și cele non-treponemice pot fi negative în sifilisul primar precoce, deși testele treponemice sunt ușor mai sensibile (85-90%) în timpul acestui stadiu decât testele non-treponemice (~80%). Toate testele sunt pozitive pe parcursul sifilisului secundar. (Mai puțin de 1% dintre pacienții cu titruri foarte crescute au un rezultat negativ sau slab pozitiv la un test non-treponemic cu ser nediluat, dar pozitiv cu ser diluat – *fenomenul de prozonă*.) Sensibilitatea și titrurile VDRL și RPR pot scădea la persoanele netratate cu sifilis tardiv sau sifilis latent tardiv, dar testele treponemice rămân sensibile în aceste stadii. În

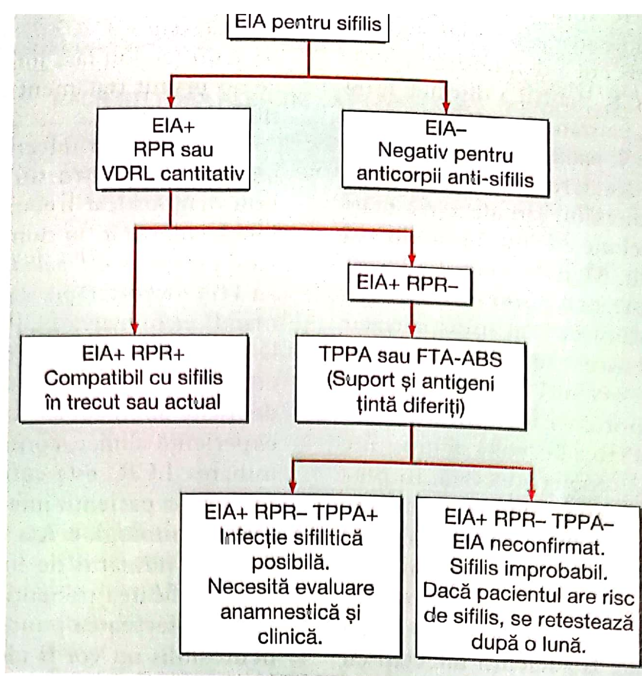


FIGURA 74-4
Algoritmul de interpretare a rezultatelor testelor imunoenzimatice pentru sifilis (EIA) folosite pentru screening. RPR, testul rapid pentru răspunsul la reagina plasmatică; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; TPPA, testul de aglutinare cu particule a *T. pallidum*; FTA-ABS, testul de absorbție a anticorpilor treponemici fluorescenți. (*Bazat pe Ghidul de tratament al bolilor cu transmitere sexuală* din 2010 al Centrelor pentru Prevenirea și Controlul Bolilor).

timp ce titrurile la testele non-treponemice vor scădea sau testele vor deveni negative după tratamentul pentru sifilis precoce, testele treponemice rămân deseori pozitive după tratament și nu sunt utile pentru determinarea stării infecției la persoanele cu sifilis în antecedente.

Din motive de ordin practic, majoritatea clinicienilor trebuie să cunoască trei întrebuințări ale testelor serologice pentru sifilis: (1) screening sau diagnostic (RPR sau VDRL), (2) determinarea cantitativă a anticorpilor pentru a evalua activitatea clinică a sifilisului sau a monitoriza răspunsul la terapie (RPR sau VDRL) și (3) confirmarea diagnosticului de sifilis la un pacient cu un test RPR sau VDRL pozitiv (FTA-ABS, TPPA, EIA). Studiile nu au demonstrat utilitatea determinării IgM în cazul sifilisului la adult. Chiar dacă titrurile IgM par să scadă după terapie, prezența sau absența IgM specifice nu se corelează strict cu infecția cu *T. pallidum*. Mai mult decât atât, niciun test pentru IgM disponibil pe piață nu este recomandat pentru evaluarea copiilor suspecți de sifilis congenital.

Teste serologice pentru sifilis fals-pozitive

Antigenii lipidici ai testelor non-treponemice sunt asemănători cu cei prezenți în țesuturile umane, iar testele pot fi pozitive (de obicei cu titruri ≤1:8) la persoanele fără infecție treponemică. În rândul pacienților testați pentru sifilis ca urmare a factorilor de risc, a suspiciunii clinice sau a istoricului de expunere, ~1% dintre testele reactive sunt fals-pozitive. Testele VDRL și RPR moderne au specificitate mare, iar reacțiile fals-pozitive sunt limitate în mare parte la persoanele cu boli autoimune sau consum de droguri injectabile. Prevalența rezultatelor fals-pozitive crește odată cu înaintarea în vârstă, apropiindu-se de 10% în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 70 de ani. La un pacient cu un test non-treponemic fals-pozitiv, sifilisul este exclus printr-un test treponemic negativ.

Evaluarea neurosifilisului

Afectarea SNC este depistată prin examinarea LCR cu evidențierea pleiocitozei (>5 leucocite/μL) a albuminorahiei crescute (>45 mg/dl) sau a reactivității la testul VDRL. Creșterea celularității LCR și a albuminorahiei nu sunt specifice pentru neurosifilis și pot fi modificate de coinfecția cu HIV. Deoarece și pleiocitoza LCR poate fi cauzată de HIV, unele studii au sugerat folosirea valorii-prag a leucocitelor de 20 celule/μL ca diagnostică pentru neurosifilis la pacienții infectați cu HIV care au sifilis. Testul VDRL realizat dintr-o probă de LCR are specificitate crescută, iar când este pozitiv se consideră diagnostic pentru neurosifilis. Totuși, acest test nu este sensibil și poate fi negativ chiar și în cazuri de neurosifilis simptomatic. Testul FTA-ABS din LCR este reactiv mult mai des decât testul VDRL în toate stadiile sifilisului, dar reactivitatea poate reflecta transferul

pasiv al anticorpilor serici în LCR. Totuşi, testul FTA-ABS din LCR negativ poate fi folosit pentru a exclude neurosifilisul asimptomatic. Un studiu recent a demonstrat utilitatea determinării CXCL13 în LCR pentru a distinge între neurosifilis şi modificările LCR cauzate de HIV.

La toţi pacienţii infectaţi cu *T. pallidum* care au semne sau simptome compatibile cu afectarea neurologică (de exemplu, meningită, pierderea auzului) sau afectarea oculară (de exemplu, uveită, irită) trebuie efectuată examinarea LCR, indiferent de stadiul bolii. Managementul adecvat al persoanelor asimptomatice este mai puţin clar. Puncţia lombară la toţi pacienţii asimptomatici cu sifilis netratat este nepractică şi nenecesară. Deoarece terapia standard cu benzatin-penicilină G nu atinge niveluri bactericide pentru *Treponema* în LCR, este importantă identificarea persoanelor cu risc crescut de a avea sau a dezvolta neurosifilis, pentru a le putea fi administrată terapia adecvată. În prezent, studii prospective pe scară largă au furnizat recomandările bazate pe dovezi pentru determinarea pacienţilor cu sifilis care ar putea beneficia cel mai mult din examinarea LCR pentru evidenţierea neurosifilisului. În mod specific, pacienţii cu titruri RPR ≥1:32 au risc mai mare de a suferi de neurosifilis (de 11 ori mai mare la pacienţii infectaţi cu HIV, respectiv de şase ori mai mare la pacienţii fără infecţie cu HIV), la fel şi pacienţii cu infecţie cu HIV cu numărul de limfocite T CD4+ ≤350/µL. Recomandările actuale pentru examinarea LCR sunt prezentate în **Tabelul 74-1**.

Evaluarea pentru sifilis a pacienţilor infectaţi cu HIV

Deoarece persoanele cu cel mai mare risc de sifilis au risc crescut şi de infecţie cu HIV, aceste două infecţii coexistă frecvent. Există dovezi că sifilisul şi alte boli însoţite de ulceraţii genitale pot fi factori de risc importanţi pentru contractarea şi transmiterea infecţiei cu HIV. Unele manifestări ale sifilisului pot fi modificate la pacienţii cu infecţie cu HIV concomitentă, iar la aceştia au fost raportate multe cazuri de recidivă neurologică după terapia standard. *T. pallidum* a fost izolat din LCR câtorva pacienţi (cu sau fără infecţie cu HIV concomitentă) după ce au primit tratament cu benzatin-penicilină G pentru sifilis precoce.

Persoanele cu infecţie cu HIV nou diagnosticată trebuie testate pentru sifilis. Invers, toţi pacienţii cu sifilis nou diagnosticat trebuie testaţi pentru infecţia cu HIV. Unele autorităţi în domeniu, convinse de rapoartele privind persistenţa *T. pallidum* în LCR la persoanele infectate cu HIV după terapia standard pentru sifilis precoce, recomandă examinarea LCR pentru depistarea neurosifilisului la toţi pacienţii coinfectaţi, indiferent de stadiul sifilisului, cu instituirea tratamentului pentru neurosifilis dacă sunt depistate anomalii ale LCR. Alţi experţi, pe baza propriei experienţe clinice, consideră că terapia standard, fără examinarea LCR, este suficientă în toate cazurile de sifilis precoce la pacienţii infectaţi cu HIV fără semne sau simptome neurologice. Aşa cum a fost descris anterior, titrul RPR şi numărul de limfocite T CD4+ pot fi utilizate la identificarea pacienţilor cu risc crescut de neurosifilis pentru efectuarea puncţiei lombare, deşi unele cazuri de neurosifilis nu vor fi identificate pe baza acestor criterii. Recomandările sugerate de studiile publicate sunt rezumate în Tabelul 74-1. Testele serologice după tratament sunt importante pentru toţi pacienţii cu sifilis, în special pentru cei infectaţi şi cu HIV.

TABELUL 74-1

INDICAŢIILE DE EXAMINARE A LCR LA ADULŢII CU TOATE STADIILE DE SIFILIS
Toţi pacienţii
Semne sau simptome de afectare a sistemului nervos [de exemplu, meningită, pierderea auzului, afectare de nervi cranieni, alterarea stării mentale, afectare oftalmologică (de exemplu, uveită, irită, anomalii pupilare), ataxie, pierderea sensibilităţii proprioceptive] *sau* Titrul RPR sau VDRL ≥1:32 *sau* Suspiciune de eşec terapeutic
Indicaţii suplimentare la pacienţii infectaţi cu HIV
Numărul de limfocite T CD4+ ≤350/µL *sau* Examinarea LCR este recomandată de unii experţi pentru toate persoanele infectate cu HIV

Sursa: Adaptat după *Ghidul de tratament al bolilor cu transmitere sexuală* din 2010 al Centrelor pentru Prevenirea şi Controlul Bolilor.

TRATAMENT Sifilisul

TRATAMENTUL SIFILISULUI DOBÂNDIT

Recomandările CDC din 2010 pentru tratamentul sifilisului sunt rezumate în **Tabelul 74-2** şi discutate mai jos. Penicilina G este medicamentul de elecţie pentru toate stadiile sifilisului. *T. pallidum* este distrus la concentraţii foarte mici de penicilină, deşi este necesară o perioadă lungă de expunere la penicilină, din cauza ratei neobişnuit de scăzute de multiplicare a microorganismului. Eficacitatea penicilinei împotriva sifilisului rămâne nediminuată după 60 de ani de utilizare şi nu există dovezi de rezistenţă a *T. pallidum* la penicilină. Alte antibiotice eficiente în sifilis sunt tetraciclinele şi cefalosporinele. Aminoglicozidele şi spectinomicina inhibă *T. pallidum* doar în doze foarte mari, iar sulfonamidele şi chinolonele sunt inactive. Azitromicina a oferit rezultate promiţătoare ca agent oral eficient împotriva *T. pallidum*; totuşi, tulpinile cu mutaţii ale ARNr 23S care conferă rezistenţă la macrolide sunt răspândite pe scară largă. Tulpinile de acest tip reprezintă peste 50% dintre tulpinile izolate recent din Seattle şi San Francisco şi au fost identificate în prezent în multe locuri din America de Nord şi Europa. Mutaţiile de rezistenţă la macrolide au fost identificate în aproape toate probele raportate din China. Din contră, trei studii desfăşurate în Africa (Uganda, Tanzania şi Madagascar) au documentat eficienţa clinică a azitromicinei şi, pentru subgrupul de probe examinat, nu au descoperit dovezi moculeculare ale mutaţiei. Pe scurt, prevalenţa tulpinilor rezistente variază mult în funcţie de localiza-

TABELUL 74-2

RECOMANDĂRILE PENTRU TRATAMENTUL SIFILISULUI[a]

STADIUL SIFILISULUI	PACIENȚI FĂRĂ ALERGIE LA PENICILINĂ	PACIENȚI CU ALERGIE CONFIRMATĂ LA PENICILINĂ[b]
Primar, secundar sau latent precoce	*LCR normal sau neanalizat*: Benzatin-penicilina G (doză unică de 2,4 mU i.m.) *LCR anormal*: Se tratează ca neurosifilisul	*LCR normal sau neanalizat*: Tetraciclină clorhidrat (500 mg × 4/zi p.o.) sau doxiciclină (100 mg × 2/zi p.o.), timp de două săptămâni *LCR anormal*: Se tratează ca neurosifilisul
Latent tardiv (sau latent cu durată nedeterminată), cardiovascular sau terțiar benign	*LCR normal sau neexaminat*: Benzatin-penicilina G (2,4 mU i.m. săptămânal, timp de 3 săptămâni) *LCR anormal*: Se tratează ca neurosifilisul	*LCR normal și pacient neinfectat cu HIV*: Tetraciclină clorhidrat (500 mg × 4/zi p.o.) sau doxiciclină (100 mg × 2/zi p.o.), timp de 4 săptămâni *LCR normal și pacient infectat cu HIV*: Desensibilizare și tratament cu penicilină, dacă nu poate fi asigurată complianța *LCR anormal*: Se tratează ca neurosifilisul
Neurosifilis (asimptomatic sau simptomatic)	Penicilina G cristalină apoasă (18-24 mU/zi i.v., administrată în doze de 3-4 mU la 4 ore sau perfuzie continuă), timp de 10-14 zile *sau* Procain-penicilina G apoasă (2,4 mU/zi i.m.) plus probenecid oral (500 mg × 4/zi), ambele timp de 10-14 zile	Desensibilizare și tratament cu penicilină[c]
Sifilis în sarcină	Conform stadiului	Desensibilizare și tratament cu penicilină

[a] Vezi Tabelul 74-1 și textul pentru indicațiile examinării LCR.
[b] Din cauza prezenței rezistenței la macrolide documentate la multe tulpini de *T. pallidum* în America de Nord, Europa și China, azitromicina trebuie utilizată cu prudență, doar atunci când tratamentul cu penicilină sau doxiciclină nu este fezabil. Azitromicina nu trebuie folosită la bărbații homosexuali sau la femeile însărcinate.
[c] Date limitate sugerează că poate fi utilizată ceftriaxona (2 g/zi i.m. sau i.v., timp de 10-14 zile). Totuși, este posibilă reactivitatea încrucișată între penicilină și ceftriaxonă.
Abrevieri: LCR, lichidul cefalorahidian; mU, milioane de unități.
Sursa: Bazată pe *Ghidul pentru tratamentul bolilor cu transmitere sexuală* din 2010 al Centrelor pentru Prevenirea și Controlul Bolilor.

rea geografică, iar tratamentul de rutină al sifilisului cu azitromicină nu este recomandat. În toate cazurile trebuie asigurată monitorizarea ulterioară atentă a tuturor pacienților tratați pentru sifilis cu azitromicină.

Pacienții cu sifilis precoce și contacții acestora Benzatin-penicilina G este agentul folosit cel mai frecvent pentru tratamentul sifilisului precoce. Este recomandată o doză unică de 2,4 milioane de unități. Tratamentul preventiv este recomandat și persoanelor expuse la sifilis infecțios în ultimele trei luni. *Schemele de tratament recomandate pentru prevenție sunt identice cu cele recomandate pentru sifilisul precoce.* Benzatin-penicilina G vindecă peste 95% dintre cazurile de sifilis precoce, deși tratamentul poate fi urmat de recidivă clinică, în special la pacienții cu infecție cu HIV concomitentă. Deoarece riscul de recidivă neurologică poate fi mai mare la pacienții infectați cu HIV, examinarea LCR este recomandată la persoanele seropozitive pentru HIV cu sifilis în orice stadiu, în special la cele cu titru RPR seric ≥1:32 sau cu numărul de limfocite T CD4+ ≤350/μL.

Trebuie administrată terapia adecvată pentru neurosifilis dacă există vreo dovadă a afectării SNC.

Sifilisul latent tardiv și sifilisul tardiv Dacă sunt depistate anomalii ale LCR, pacientul trebuie tratat pentru neurosifilis. Dacă LCR este normal, tratamentul recomandat este cu benzatin-penicilină G (7,2 milioane de unități în total; Tabelul 74-2). Răspunsul clinic la tratament pentru sifilisul terțiar benign este de obicei impresionant. Totuși, răspunsul la terapie în cazul sifilisului cardiovascular nu este dramatic, deoarece anevrismul aortic și regurgitarea aortică nu pot fi inversate de antibiotice.

Pacienții alergici la penicilină În cazul pacienților alergici la penicilină care au sifilis se recomandă o cură terapeutică de două săptămâni (sifilis precoce) sau de patru săptămâni (sifilis tardiv sau sifilis latent tardiv) cu doxiciclină sau tetraciclină. Aceste scheme terapeutice par eficiente în sifilisul precoce, dar nu au fost testate pentru sifilisul tardiv sau sifilisul latent tardiv, iar complianța poate fi problematică. Studii limitate sugerează că ceftriaxona (1 g/zi, administrată i.m. sau

i.v., timp de 8-10 zile) este eficientă pentru sifilisul precoce. Aceste scheme terapeutice fără penicilină nu au fost evaluate minuţios în cazul persoanelor infectate cu HIV şi trebuie utilizate cu prudenţă. Dacă nu pot fi asigurate complianţa şi monitorizarea, persoanele alergice la penicilină infectate cu HIV care au sifilis tardiv sau latent tardiv trebuie desensibilizate şi tratate cu penicilină.

Neurosifilisul Benzatin-penicilina G, administrată în doze totale de până la 7,2 milioane de unităţi, nu produce concentraţii detectabile de penicilină G în LCR şi nu ar trebui utilizată pentru tratamentul neurosifilisului. Neurosifilisul asimptomatic poate recidiva în boala simptomatică după tratamentul cu benzatin-penicilină, iar riscul de recidivă poate fi mai mare la pacienţii infectaţi cu HIV. Atât neurosifilisul simptomatic, cât şi cel asimptomatic trebuie tratate cu penicilină în soluţie apoasă. Se consideră că administrarea penicilinei G cristaline în formă apoasă i.v. sau a procain-penicilinei G în formă apoasă cu probenecid în dozele recomandate asigură concentraţii treponemicide de penicilină G în LCR. Răspunsul clinic la terapia cu penicilină în sifilisul meningian este dramatic, dar tratarea neurosifilisului cu afectare parenchimatoasă existentă poate doar opri progresia bolii. Recidiva neurologică a fost raportată după terapia cu penicilină i.v. în doze mari pentru neurosifilis la un pacient cu infecţie cu HIV. Nu au fost studiate terapii alternative, dar monitorizarea atentă este esenţială, iar retratarea este justificată la aceşti pacienţi. Nu există date care să sugereze că terapia suplimentară (de exemplu, benzatin-penicilină G timp de trei săptămâni) este benefică după tratamentul pentru neurosifilis.

Utilizarea altor antibiotice în afară de penicilina G pentru tratamentul neurosifilisului nu a fost studiată, deşi date foarte limitate sugerează că ar putea fi folosită ceftriaxona. La pacienţii cu alergie la penicilină demonstrată prin testarea cutanată se recomandă desensibilizarea şi tratamentul cu penicilină.

Managementul sifilisului în sarcină La toate gravidele trebuie efectuat un test non-treponemic la prima vizită prenatală şi, dacă există risc crescut de expunere, acesta trebuie repetat în trimestrul al III-lea şi la naştere. La o pacientă însărcinată netratată cu sifilis prezumat, este esenţial tratamentul prompt adecvat stadiului bolii. Pacientele trebuie avertizate cu privire la riscul reacţiei Jarisch-Herxheimer, care poate fi asociată cu contracţii premature uşoare, dar rareori conduce la naştere prematură.

Penicilina este singurul agent recomandat pentru tratamentul sifilisului în sarcină. Dacă pacienta are alergie documentată la penicilină, desensibilizarea şi terapia cu penicilină trebuie efectuate în concordanţă cu recomandările CDC din 2010. După tratament trebuie efectuat lunar un test non-treponemic cantitativ, pentru a evalua eficacitatea terapeutică. Pacientele tratate la care titrurile de anticorpi cresc de patru ori sau nu scad de patru ori în decurs de trei luni trebuie retratate.

EVALUAREA ŞI TRATAREA SIFILISULUI CONGENITAL Indiferent dacă sunt infectaţi sau nu, nou-născuţii din mame cu teste serologice pozitive pot avea la rândul lor teste pozitive datorită transferului transplacentar al anticorpilor IgG materni. În cazul copiilor asimptomatici ale căror mame au fost tratate adecvat cu penicilină în primul sau al II-lea trimestru de sarcină, pot fi efectuate lunar teste non-treponemice cantitative, pentru a monitoriza scăderea adecvată a titrurilor de anticorpi. Creşterea sau menţinerea titrurilor de anticorpi semnifică prezenţa infecţiei, iar copilul trebuie tratat. Detectarea anticorpilor neonatali de tip IgM ar putea fi utilă, dar în prezent nu este recomandat niciun test disponibil pe piaţă.

Copilul trebuie tratat la naştere dacă: nu se cunoaşte statusul terapeutic al mamei seropozitive, mama a primit terapie inadecvată sau fără penicilină, mama a primit tratament cu penicilină în trimestrul al III-lea sau sugarul este dificil de monitorizat. Lichidul cefalorahidian trebuie examinat pentru a obţine valorile de referinţă înainte de tratament. Penicilina este singurul medicament recomandat pentru tratatarea sifilisului la copil. Recomandările specifice pentru tratamentul sugarilor şi al copiilor mai mari sunt incluse în ghidul de tratament din 2010 al Centrelor pentru Prevenirea şi Controlul Bolilor.

REACŢIA JARISCH-HERXHEIMER Iniţierea terapiei pentru sifilis poate fi urmată de o reacţie dramatică, dar cel mai frecvent uşoară, care constă în febră, frisoane, mialgii, cefalee, tahicardie, tahipnee, creşterea numărului de neutrofile circulante şi vasodilataţie cu hipotensiune uşoară. Se crede că această reacţie este un răspuns la lipoproteinele eliberate de microorganismele *T. pallidum* distruse. Reacţia Jarisch-Herxheimer apare la ~50% dintre pacienţii cu sifilis primar, la 90% dintre cei cu sifilis secundar şi la o proporţie mai mică dintre persoanele cu boală într-un stadiu mai avansat. Defervescenţa are loc în primele 12-24 de ore. La pacienţii cu sifilis secundar se pot accentua eritemul şi edemul de la nivelul leziunilor cutaneo-mucoase. Pacienţii trebuie preveniţi să se aştepte la aceste manifestări, care pot fi gestionate cu tratament simptomatic. Pentru această reacţie uşoară tranzitorie nu sunt necesare corticoterapia şi alte medicamente antiinflamatoare.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TERAPIE Eficacitatea tratamentului trebuie apreciată prin evaluare clinică şi monitorizarea titrului RPR sau a VDRL cantitativ, care trebuie să scadă la de patru ori (de exemplu, de la 1:32 la 1:8). Pacienţii cu sifilis primar sau secundar trebuie examinaţi la 6 şi 12 luni după tratament, iar persoanele cu sifilis latent sau tardiv, la 6, 12 şi 24 de luni. La pacienţii infectaţi concomitent cu HIV se recomandă evaluarea clinică şi serologică mai frecventă (la 3, 6, 9, 12 şi 24 de luni), indiferent de stadiul sifilisului.

După tratamentul cu succes al primului episod de sifilis primar sau de sifilis secundar seropozitiv, titrurile RPR sau VDRL scad progresiv, devenind negative după 12 luni la 40-75% dintre cazurile de sifilis primar seropozitive şi la 20-40% dintre cazurile de sifilis secundar. Testele RPR

sau VDRL ale pacienţilor cu infecţie cu HIV sau cu istoric de sifilis în antecedente au probabilitate mai mică de negativare. Ratele de scădere a titrurilor la serologie par să fie mai lente, iar eşecul terapeutic definit serologic pare mai frecvent în rândul pacienţilor cu infecţie cu HIV decât al celor fără. Totuşi, terapia antiretrovirală eficientă poate diminua aceste diferenţe. Repetarea tratamentului trebuie luată în considerare dacă răspunsul serologic nu este adecvat ori dacă semnele clinice persistă sau reapar. Deoarece este dificilă diferenţierea eşecului terapeutic de reinfecţie, trebuie examinat LCR, tratat neurosifilisul dacă LCR este anormal şi tratat sifilisul latent tardiv dacă LCR este normal. Pacienţii trataţi pentru sifilis latent tardiv au frecvent titruri iniţiale scăzute ale VDRL sau RPR şi pot să nu prezinte diminuarea lor de patru ori după terapia cu penicilină. La aceştia, retratarea nu este întemeiată dacă titrul nu creşte sau dacă nu apar semne şi simptome de sifilis. Deoarece pot rămâne pozitive în pofida tratamentului pentru sifilis seropozitiv, testele treponemice nu sunt utile pentru monitorizarea răspunsului la terapie.

Activitatea neurosifilisului (simptomatic sau asimptomatic) se corelează cel mai bine cu pleiocitoza LCR, iar acest parametru asigură cel mai sensibil indicator al răspunsului la tratament. Trebuie efectuate puncţii lombare şi examinarea LCR la fiecare 6 luni, până când celularitatea este normală. Celularitatea crescută a LCR revine la normal în 3-12 luni de terapie adecvată la pacienţii fără infecţie cu HIV. Persistenţa pleiocitozei uşoare la pacienţii cu infecţie cu HIV poate fi cauzată de prezenţa HIV în LCR. Această situaţie poate fi dificil de diferenţiat de eşecul terapeutic. Valorile crescute ale albuminorahiei scad mai lent, iar titrul VDRL din LCR scade gradual pe parcursul câtorva ani. La pacienţii trataţi pentru neurosifilis, scăderea de patru ori a titrului seric al RPR a fost corelată pozitiv cu normalizarea parametrilor LCR. Această corelaţie este mai puternică la pacienţii fără infecţie cu HIV şi la pacienţii infectaţi cu HIV care primesc terapie antiretrovirală eficientă.

IMUNITATEA LA SIFILIS

Rata dezvoltării rezistenţei dobândite la *T. pallidum* după infecţia naturală sau experimentală este legată de amploarea stimulului antigenic, care depinde atât de cantitatea de inocul, cât şi de durata procesului infecţios înainte de tratatament. Ambele răspunsuri, celular şi umoral, sunt considerate de importanţă majoră în dezvoltarea imunităţii şi în vindecarea leziunilor precoce. Infiltratul celular, format predominant din limfocite T şi macrofage, produce un mediu bogat în citokine T_H1, compatibil cu eliminarea microorganismelor de către macrofagele activate. Anticorpii specifici accentuează fagocitoza şi sunt necesari pentru distrugerea *T. pallidum* mediată de macrofage. Studiile recente demonstrează variaţia antigenică a proteinei TprK, care poate conduce la persistenţa infecţiei şi poate determina susceptibilitatea la reinfectarea cu altă tulpină. Studiile genomice comparative au evidenţiat câteva variaţii de secvenţă în rândul tulpinilor de *T. pallidum*. Tulpinile pot fi diferenţiate prin metode de tipare moleculară, iar în prezent se studiază o posibilă corelaţie între tipul molecular şi manifestările clinice.

CAPITOLUL 75
TREPONEMATOZELE ENDEMICE

Sheila A. Lukehart

Treponematozele endemice sau nevenerice sunt infecţii bacteriene cauzate de rude apropiate ale *Treponema pallidum* subspecia *pallidum*, agentul etiologic al sifilisului veneric (Cap. 74). Framboesia (pianul), pinta şi sifilisul endemic se disting în mod tradiţional de sifilisul veneric prin modul de transmitere, vârsta de contractare a infecţiei, distribuţia geografică şi manifestările clinice. Aceste infecţii sunt limitate la zonele rurale ale ţărilor în curs de dezvoltare, iar în ţările dezvoltate se întâlnesc doar în rândul imigranţilor sosiţi recent din regiuni endemice. „Cunoştinţele" noastre cu privire la treponematozele endemice sunt bazate pe observaţiile personalului sanitar care a vizitat zone endemice. Practic nu s-au desfăşurat studii bine proiectate cu privire la istoria naturală, diagnosticul sau tratamentul acestor infecţii. Infecţiile treponemice sunt comparate şi diferenţiate în **Tabelul 75-1**.

TABELUL 75-1

COMPARAREA TREPONEMELOR ȘI A BOLILOR ASOCIATE

CARACTERISTICA	SIFILISUL VENERIC	FRAMBOESIA	SIFILISUL ENDEMIC	PINTA
Microorganismul	*T. pallidum* subspecia *pallidum*	*T. pallidum* subspecia *pertenue*	*T. pallidum* subspecia *endemicum*	*T. carateum*
Modurile de transmitere	Sexual, transplacentar	Contact tegumentar direct	Contacte în mediul casnic: gură la gură sau prin folosirea acelorași ustensile de băut/mâncat	Contact tegumentar direct
Vârsta uzuală de contractare a infecției	Vârsta adultă sau *in utero*	Copilăria timpurie	Copilăria timpurie	Copilăria târzie
Leziunea primară	Ulcer cutanat (șancru)	Papilom, frecvent ulcerativ	Rar întâlnită	Papulă fără ulcerație cu sateliți, pruriginoasă
Localizare	Genital, oral, anal	Extremități	Oral	Extremități, față
Leziunile secundare	Leziuni cutaneo-mucoase; condiloame late	Leziuni cutanate papulo-scuamoase; osteoperiostită	Leziuni cutaneo-mucoase floride (placă mucoasă, papulă spartă, condilom lat); osteoperiostită	Pintide, pigmentate, pruriginoase
Recidivele infecțioase	~25%	Frecvente	Necunoscute	Fără
Complicațiile tardive	Gome, afectare cardiovasculară și a SNC[a]	Gome distructive ale pielii, ale osului, ale cartilajului	Gome distructive ale pielii, ale osului, ale cartilajului	Macule discromice, acromice, nedistructive

[a] Afectarea SNC în treponematozele endemice a fost postulată de unii cercetători (vezi textul).

EPIDEMIOLOGIE

Treponematozele endemice sunt boli cronice transmise prin contact direct în timpul copilăriei și, la fel ca sifilisul, pot cauza manifestări tardive severe după ani de la infecția inițială. În cadrul unei campanii de eradicare în masă, sponsorizată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) între 1952 și 1969, peste 160 de milioane de persoane din Africa, Asia și America de Sud au fost examinate pentru depistarea infecțiilor treponemice și au fost tratate mai mult de 50 de milioane de cazuri, contacți și infecții latente. Această campanie a scăzut prevalența framboesiei active de la peste 20% la sub 1% în multe zone. În ultimele decenii, lipsa supravegherii țintite și devierea resurselor au condus la reapariția documentată a acestor infecții în unele regiuni. Distribuția geografică estimativă a treponematozelor endemice în anii 1990 este reprezentată în **Fig. 75-1**. Cele mai recente cifre estimative ale OMS (1997) sugerează că sunt 460 000 de cazuri noi pe an, iar prevalența este de 2,5 milioane de persoane infectate. În deceniul ulterior a fost documentată creșterea incidenței în unele țări. Zonele de reapariție a morbidității framboesiei cuprind Africa de Vest (Coasta de Fildeș, Ghana, Togo, Benin), Republica Centrafricană, Nigeria și zonele rurale ale Republicii Democratice Congo. Se estimează că prevalența sifilisului endemic este >10% în unele regiuni din Ghana, Mali, Niger, Burkina Faso și Senegal. În Asia și în insulele din Oceanul Pacific, rapoartele sugerează epidemii active de framboesia în Indonezia, Papua Noua Guinee, Timorul de Est, Vanuatu, Laos și Cambodgia. India s-a concentrat activ asupra eradicării framboesiei în 1996 și nu a raportat cazuri noi din 2003. Se crede că pe continentul american există focare de framboesia persistente în Haiti și în alte insule caraibiene, în Peru, Columbia, Ecuador, Brazilia, Guyana și Surinam. Pinta este limitată la America Centrală și nordul Americii de Sud, unde se întâlnește rar și doar în sate izolate. Dovezi ale unei boli asemănătoare framboesiei și ale seroreactivității la gorilele sălbatice și la babuinii din Africa au condus la speculația conform căreia ar putea exista un rezervor animal pentru framboesia, deși tulpinile obținute recent de la oameni și de la primate nonumane nu au fost încă supuse comparației moleculare. O singură tulpină izolată de la un babuin în 1966 conține câteva diferențe genetice identificate față de cele de framboesia disponibile de la oameni.

MICROBIOLOGIE

Agenții etiologici ai treponematozelor endemice sunt *T. pallidum* subspecia *pertenue* (framboesia), *T. pallidum* subspecia *endemicum* (sifilisul endemic) și *T. carateum* (pinta). Aceste microorganisme puțin studiate sunt identice din punct de vedere morfologic cu *T. pallidum* subspecia *pallidum* și nu au fost identificate până în prezent diferențe antigenice definitorii între ele. A existat o controversă cu privire la faptul că treponemele patogene sunt microorganisme cu adevărat diferite. Trei dintre cele patru microorganisme sunt clasificate ca subspecii ale *T. pallidum*. Cea de-a patra (*T. carateum*)

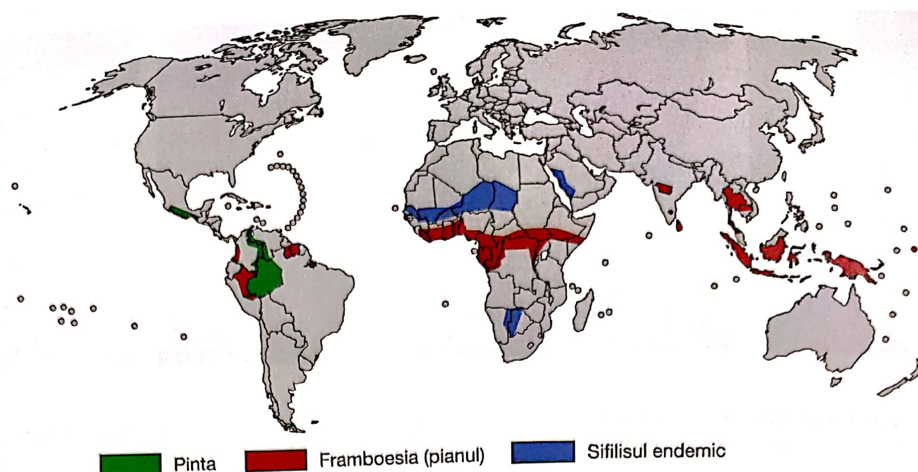


FIGURA 75-1
Distribuția geografică a treponematozelor endemice în anii 1990 (*prin amabilitatea Organizației Mondiale a Sănătății; www.who.int/yaws/epidemiology/Map_yaws_90s.jpg.*)

rămâne o specie separată doar fiindcă nu au fost disponibile microorganisme pentru studiile genetice. Mai mulți loci genetici disting agenții etiologici ai infecțiilor treponemice venerice și nevenerice, iar caracteristicile moleculare (evaluate prin amplificarea prin reacția de polimerizare în lanț a genelor *tpr* și restricția ADN) pot diferenția agenții individuali ai sifilisului veneric, ai framboesiei și ai bolii bejel. Nu s-a stabilit dacă aceste diferențe genetice sunt legate de evoluțiile clinice distincte ale acestor boli.

MANIFESTĂRI CLINICE

Toate treponematozele sunt infecții cronice și se caracterizează prin stadii definite ale bolii, cu o leziune primară localizată, leziuni secundare diseminate, perioade de latență și posibile leziuni tardive. Stadiile primare și secundare se suprapun mai frecvent în framboesia și sifilisul endemic decât în sifilisul veneric, iar manifestările tardive ale pintei sunt foarte ușoare comparativ cu leziunile distructive ale altor treponematoze. În prezent se preferă divizarea evoluției clinice a treponematozelor endemice în stadiile „precoce" și „tardiv".

Principalele diferențe clinice dintre sifilisul veneric și infecțiile nevenerice sunt lipsa evidentă a transmiterii congenitale și a afectării sistemului nervos central (SNC) în cazul infecțiilor nevenerice. Nu se cunoaște dacă aceste diferențe sunt foarte precise. Datorită gradului crescut de înrudire genetică dintre aceste microorganisme, există puține motive de ordin biologic să ne gândim că *T. pallidum* subspecia *endemicum* și *T. pallidum* subspecia *pertenue* nu ar fi capabile să traverseze bariera hemato-encefalică sau să invadeze placenta. Aceste microorganisme sunt asemănătoare *T. pallidum* subspecia *pallidum*, putând să disemineze de la locul infecției primare și să persiste câteva decenii. Lipsa recunoașterii infecției congenitale se poate datora faptului că infecțiile din copilărie sunt frecvent în stadiul latent (încărcătură bacteriană scăzută) înainte ca fetele să atingă maturitatea sexuală. Afectarea neurologică ar putea să nu fie recunoscută din cauza lipsei personalului medical instruit în zonele endemice, a intervalului de mulți ani dintre infecție și posibilele manifestări neurologice sau a ratei scăzute a afectării simptomatice a SNC. Unele dovezi publicate susțin transmiterea congenitală, precum și afectarea cardiovasculară, oftalmologică și a SNC în cazul framboesiei. Deoarece studiile raportate au fost mici, nu au investigat alte cauze ale anomaliilor SNC, nu au inclus teste serologice treponemice specifice și nu au analizat răspunsul la terapie, ar fi o eroare să acceptăm indubitabil convingerea repetată frecvent conform căreia aceste microorganisme nu ar cauza asemenea manifestări.

Framboesia (pianul)

Cunoscută și sub denumirea de *pian*, *bouba* sau *yaws*, framboesia se caracterizează prin apariția uneia sau a mai multor leziuni primare („pianul-mamă"), urmate de leziuni cutanate multiple diseminate. Toate leziunile cutanate precoce sunt infecțioase și pot persista multe luni. Recidivele cutanate sunt frecvente în primii cinci ani. Manifestările tardive, care afectează 10% dintre persoanele netratate, sunt distructive și pot afecta pielea, oasele și articulațiile.

Infecția se transmite prin contact direct cu leziunile infecțioase, frecvent în timpul somnului sau al jocurilor în grup, și poate fi facilitată de leziuni ale pielii produse prin înțepături de insecte sau excoriații. După o perioadă medie de 3-4 săptămâni, prima leziune apare sub forma unei papule, situată de obicei la nivelul unei extremități, care ulterior se mărește (în special în perioada caldă, umedă), devenind papilomatoasă sau „ca o zmeură" (de aici și denumirea „framboesia") (**Fig. 75-2**, stânga). Apare limfadenopatia regională, iar leziunea se vindecă în general în 6 luni. Se crede că diseminarea are loc în primele săptămâni de infecție. Concomitent sau ulterior leziunii primare apare o erupție secundară generalizată acompaniată de limfadenopatie generalizată, care poate avea mai multe forme (maculoasă, papuloasă sau papilomatoasă) și se poate suprainfecta cu alte bacterii. Leziunile papilomatoase dureroase situate pe tălpi conduc la mersul ca de crab, denumit și „pianul de crab", iar periostita poate conduce la dureri osoase nocturne și polidactilită. Pianul tardiv se manifestă prin gome



FIGURA 75-2
Manifestări clinice ale treponematozelor endemice. ***Stânga:*** Leziune primară papilomatoasă în framboesia (pian). ***Centru:*** Papule crăpate în sifilisul endemic precoce. ***Dreapta:*** Macule pigmentate în pinta. *[Fotografii publicate cu permisiunea profesorului H. Assé, Coasta de Fildeș (stânga) și a lui P.L. Perine et al.: Handbook of Endemic Treponematoses, Geneva, Organizația Mondială a Sănătății, 1984 (centru și dreapta).]*

ale pielii și ale oaselor lungi, hipercheratoză a palmelor și a tălpilor, osteită și periostită și hidrartroză. Leziunile tardive de tip gomatos sunt în mod caracteristic extensive. Distrugerea nasului, a maxilarului, a palatului și a faringelui poartă denumirea de *gangosa* și este similară leziunilor distructive întâlnite în lepră și leishmanioză.

Sifilisul endemic

Leziunile precoce ale sifilisului endemic (*bejel, siti, dichuchwa, njovera, skerljevo*) sunt localizate în principal pe suprafețele mucoase și cutaneo-mucoase. A fost raportată transmiterea infecției prin contact direct, sărut sau folosirea acelorași ustensile pentru băut și mâncat. A fost sugerat, dar nedovedit, rolul jucat de insecte în transmiterea bolii. Leziunea inițială, de obicei o papulă intraorală (Fig. 75-2, centru), trece nerecunoscută frecvent și este urmată de apariția plăcilor mucoase pe mucoasa orală și a leziunilor cutaneo-mucoase asemănătoare condiloamelor late din sifilisul secundar. Erupția poate dura luni sau chiar ani, iar prezența treponemelor poate fi demonstrată prompt în leziunile precoce. Periostita și limfadenopatia regională sunt frecvente. După o perioadă variabilă de latență, apar manifestările tardive, incluzând gome osoase și cutanate. Gomele distructive, osteita și gangosa sunt mai frecvente în sifilisul endemic decât în pianul tardiv.

Pinta

Pinta (*mal del pinto, carate, azul, purupuru*) are caracterul cel mai benign dintre infecțiile treponemice. Această boală are trei stadii, caracterizate prin modificări clare ale culorii pielii (Fig. 75-2, dreapta), dar pinta nu pare să determine leziuni distructive sau să afecteze alte țesuturi. Papula inițială este localizată cel mai frecvent la nivelul extremităților sau al feței și este pruriginoasă. După una-câteva luni de infecție, apar numeroase leziuni secundare diseminate (pintide). Aceste leziuni sunt inițial roșii, dar devin pigmentate intens, în final trecând la culoarea albastru închis intens. Leziunile secundare sunt contagioase și intens pruriginoase și pot persista câțiva ani. Leziunile pigmentate tardive poartă denumirea de *macule discromice* și conțin treponeme. Cu timpul, majoritatea leziunilor pigmentate prezintă stadii diferite de depigmentare, devenind brune și într-un final albe și conferind pielii un aspect marmorat. Leziunile albe acromice sunt caracteristice stadiului tardiv.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul treponematozelor endemice se bazează pe manifestările clinice și, când sunt disponibile, pe microscopia în câmp întunecat și pe testele serologice. Aceleași teste serologice utilizate pentru sifilisul veneric (Cap. 74) se pozitivează în cursul tuturor infecțiilor treponemice. Deși au fost evaluate câteva ținte pentru diagnosticul serologic specific, până în prezent nu există un test care poate diferenția aceste infecții. Infecțiile treponemice nevenerice trebuie luate în considerare în cazul serologiei pozitive pentru sifilis la orice persoană care a emigrat dintr-o zonă endemică.

TRATAMENT Treponematozele endemice

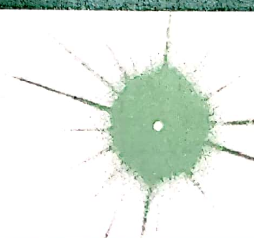
Terapia recomandată de OMS pentru pacienți și contacții acestora constă în benzatin-penicilină (1,2 milioane de unități i.m. la adulți; 600 000 unități la copiii cu vârste mai mici de 10 ani). Această doză reprezintă jumătate din cea recomandată pentru sifilisul veneric precoce și nu au fost efectuate studii de eficacitate controlate. Lipsesc dovezile certe privind rezistența la penicilină, deși au fost raportate leziuni recidivante după tratamentul cu penicilină în Papua Noua Guinee. Date limitate sugerează eficacitatea tetraciclinei pentru tratamentul framboesiei (pianului), dar nu există date cu privire la alte treponematoze endemice. Doar pe baza experienței în cazul sifilisului veneric , se crede că doxiciclina sau tetraciclina (în dozele recomandate pentru sifilis; Cap. 74) reprezintă alternative pentru pacienții alergici la penicilină. Au fost identificate mutații care conferă rezistență la macrolide la *T. pallidum* subspecia *pallidum*, dar nu sunt disponibile date cu privire la posi-

bilele mutații în cazul treponemelor nevenerice. Tratamentul treponematozelor endemice poate fi urmat de o reacție Jarisch-Herxheimer (Cap. 74). Titrurile la testele serologice netreponemice [testul pe placă *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) sau testul rapid pentru răspunsul la reagina plasmatică (RPR)] scad de obicei după tratamentul eficient, dar pacienții pot să nu devină seronegativi.

CONTROL

Din cauza lipsei supravegherii continue a treponematozelor endemice, aceste boli cu potențial distructiv nu sunt recunoscute de forurile decizionale de sănătate publică și rareori sunt întreprinse măsuri de control, chiar dacă tratamentul cu penicilină este ieftin și eficient. Există îngrijorarea că răspândirea infecției cu HIV în țările în curs de dezvoltare ar putea afecta semnificativ manifestările și transmiterea treponematozelor endemice.

CAPITOLUL 76
LEPTOSPIROZA



Joseph M. Vinetz

Leptospiroza este o zoonoză importantă pe glob, cauzată de spirochetele din genul *Leptospira* (Fig. 76-1). În 1885, Adolf Weil a descris caracteristicile clinice ale acestei boli sub forma unui proces acut, caracterizat prin splenomegalie, icter și nefrită. Cu timpul, denumirea *boala Weil* a ajuns să însemne leptospiroza severă, caracterizată de manifestări clinice diverse, mai ales febră, icter, leziune renală acută, șoc refractar și hemoragie (în special hemoragie pulmonară). Povara reprezentată de leptospiroză la nivel mondial este greu de cuantificat din cauza dificultăților în stabilirea diagnosticului clinic și a lipsei testelor de laborator eficiente pentru confirmare, fapt ce limitează raportarea la nivel de sănătate publică.

AGENTUL ETIOLOGIC

Genul *Leptospira* (ordinul Spirochetales, familia Leptospiraceae) reprezintă cea mai veche linie de spirochete patogene pentru om și conține singurele spirochete care pot supraviețui atât în animale, cât și libere în mediu. Acest gen cuprinde 20 de specii, dintre care 9 sunt clasificate drept patogene, 5 drept intermediar patogene, iar 6 ca nepatogene (saprofite), pe baza analizei moleculare filogenetice (Fig. 76-2). Dintre speciile *Leptospira* patogene și intermediar patogene, mai mult de 250 de serotipuri, clasificate pe baza testelor de aglutinare cu antiseruri specifice, determină afecțiuni la om și animal. Continuă să fie descoperite specii și serotipuri noi. Deși toate speciile, serotipurile și tulpinile sunt morfologic identice, leptospirele sunt descrise în funcție de serotip, din motive de ordin clinic și epidemiologic.

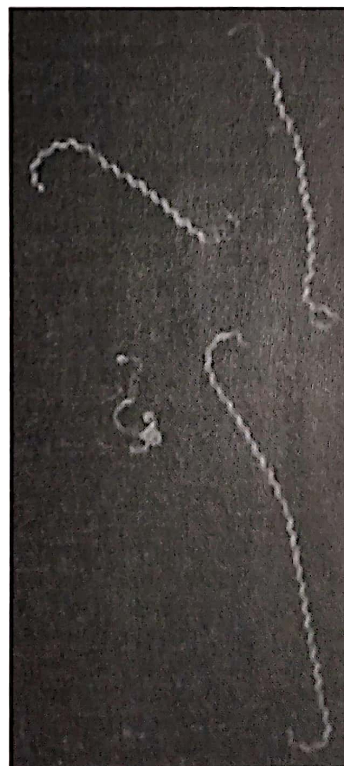


FIGURA 76-1
Imagine obținută prin microscopie electronică de transmisie a *Leptospira interrogans* serotipul icterohaemorrhagiae.

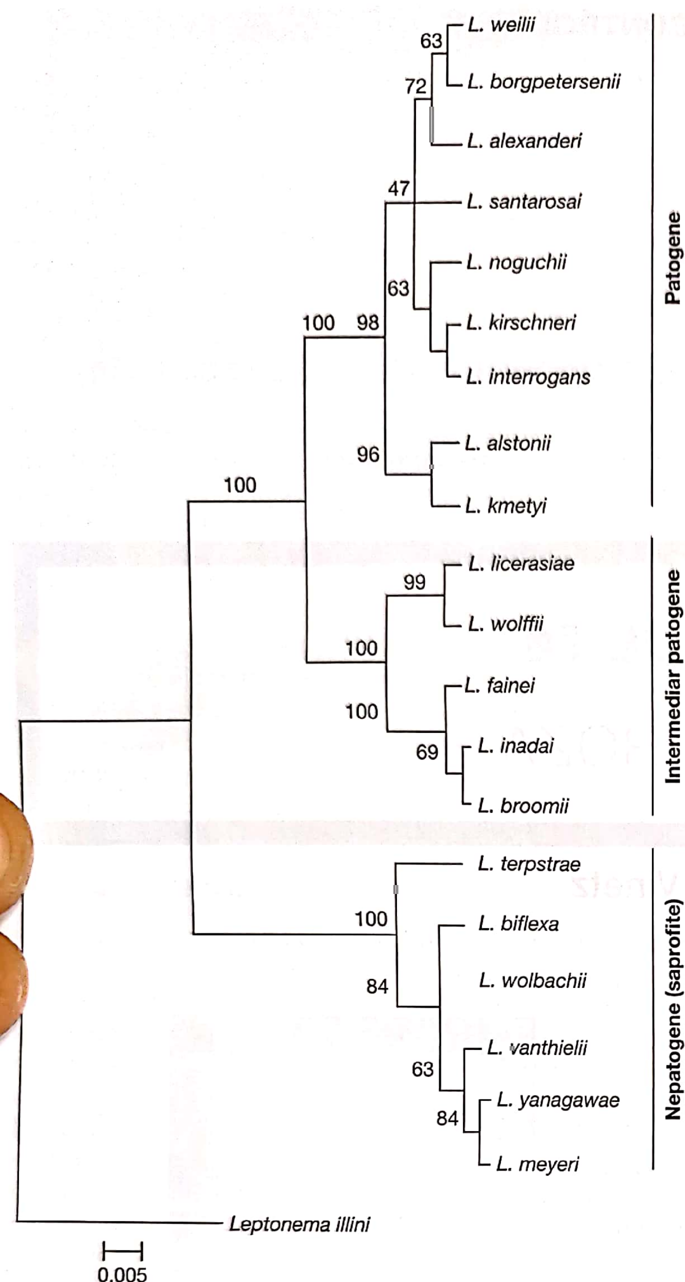


FIGURA 76-2
Diferențierea speciilor *Leptospira* patogene, intermediar patogene și nepatogene (saprofite) pe baza analizei filogenetice moleculare utilizând gena ARNr 16S. Bara de scară indică rata de substituție nucleotidică per pereche de baze.

Dimensiunile și motilitatea leptospirelor (~0,1 × 6-20 μm) le permit să treacă prin filtrele folosite pentru sterilizarea mediului de cultură. Leptospirele sunt spiralate strâns și regulat, având capete caracteristice în formă de cârlig (de aici numele *interrogans* al speciei) și au motilitate crescută, rotindu-se în jurul axului longitudinal și deplasându-se înainte și înapoi. Microorganismele nu pot fi vizualizate prin microscopie cu lumină directă. Pentru a vizualiza spirochetele direct în cultură sau în probele clinice, trebuie utilizate microscopia în câmp întunecat sau cu contrast de fază. Fibrele mici proteice, care par mobile datorită mișcării browniene, pot fi confundate ușor cu leptospirele. În țesuturi, leptospirele pot fi vizualizate prin impregnare argentică (colorația Warthin-Starry), imunohistochimie sau microscopia cu imunofluorescență.

Leptospirele sunt izolate cu dificultate în cultură pură din probe clinice precum sângele, urina sau lichidul cefalorahidian (LCR), deși anumite specii și serotipuri (de exemplu, *L. interrogans* serotipul Copenhageni) sunt cultivate mai ușor decât celelalte. Microorganismele au necesități nutriționale neobișnuite, în special incapacitatea de a fermenta glucoza și folosirea aparent exclusivă a acizilor grași cu lanț lung pentru a genera energie și metaboliți pentru diviziunea celulară și creștere. Mediul de cultură standard pentru leptospire [Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH)] conține polimeri de acizi oleic (Tween 60 și Tween 40) ca sursă de acizi grași. Aceste spirochete nu cresc pe mediile utilizate în mod tipic în sistemele de hemoculturi automate, dar pot fi recuperate dacă probele sunt cultivate în decurs de o săptămână pe mediile EMJH, Stuart, Fletcher sau Korthoff. EMJH, mediul standard pentru izolarea microorganismelor *Leptospira* din probele clinice, este un mediu Tween-polisorbat lichid la care este adăugat agar 0,1% (câteodată suplimentat cu antibiotice pentru a preveni creșterea contaminantelor). Izolarea primară a *Leptospira* necesită prezența unei faze solide în mediu, asigurate de particulele de agar. Culturile sunt păstrate la întuneric la 28-30°C și sunt examinate prin microscopie în câmp întunecat săptămânal, până la trei luni. După câteva săptămâni, creșterea activă produce câteodată un inel dens de microorganisme, inelul Dinger, exact sub suprafața mediului.

EPIDEMIOLOGIE

Leptospiroza este o zoonoză. Nu se produce transmiterea interumană. Deși pot fi infectate peste 100 de specii de mamifere diferite, cele mai importante surse de transmitere la om sunt șobolanii, câinii, bovinele și porcii. Șobolanii nu dezvoltă boala în urma infecției cu leptospire, dar câinii fac frecvent o boală gravă asemănătoare cu cea întâlnită la om. Infecția poate determina incapacitatea de reproducere la bovine și la porci. Chiar și când sunt vaccinați, câinii, vitele și porcii asimptomatici pot fi purtători de leptospire și astfel pot transmite infecția la oameni. În mod clasic, dar nu exclusiv, asocierile serotip-animal cuprind Icterohaemorrhagiae și Copenhageni la șoarecii domestici (*Rattus norvegicus*, *R. rattus*), Grippotyphosa la oposum și ratoni (cu apariție în SUA și Canada, în absența unui vaccin care să acopere acest serotip), Canicola la câini, Hardjo la vite și bivoli și Pomona la porci.

Tiparul de transmitere a leptospirozei poate fi epidemic, endemic sau sporadic. Factorii care facilitează infectarea omului sunt cei care aduc persoanele susceptibile în contact indirect cu urina animală contaminată prin intermediul apelor de suprafață, al solului umed sau al altor medii umede sau în contact direct cu urina sau cu alte substanțe excretate de animalele infectate (de exemplu, produse asociate parturiției, placentă). În ultimii ani au fost observate mai puține cazuri legate de expunerea profesională și mai multe legate de expunerea la mediul contaminat. Ploile și inundațiile sezoniere sunt cei mai importanți factori implicați în apariția leptospirozei epidemice. Mediile tropicale umede, igiena deficitară care conduce la infestarea cu rozătoare și

populațiile de câini necontrolate sunt importante pentru transmiterea endemică. Cazurile sporadice de leptospiroză sunt asociate cu contactul omului cu mediile contaminate în diferite situații: în cadru profesional (medicii veterinari, lucrătorii din abatoare și cei care vin în contact cu canale colectoare), contactul cu cartierele sărace și aleile urbane insalubre, în timpul turismului de aventură și al altor activități în aer liber fără caracter profesional și în timpul antrenamentelor militare în zone endemice.

Datele fiabile cu privire la incidența leptospirozei și la ratele asociate de morbiditate și mortalitate rămân insuficiente și în general sunt extrase din serii de cazuri din spitale sau din registrele guvernamentale, incluzând rezultatele serologice raportate pasiv. În SUA leptospiroza a fost eliminată de pe lista bolilor care trebuie declarate în anii 1990. Cele 50-100 de cazuri raportate pasiv anual la Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) reprezintă clar valori subestimate. Majoritatea acestor cazuri provin din Hawaii, iar altele sunt contractate sporadic în cadre urbane sau prin asociere cu anumite medii, precum fermele, lacurile sau zonele dedicate sportului de aventură. În centrele urbane mari din Brazilia afectate de inundații sezoniere (de exemplu, São Paulo, Rio de Janeiro și Salvador) se estimează că apar zeci de mii de cazuri anual. Studiile de cohortă populaționale prospective din Salvador indică faptul că 5% dintre locuitorii cartierelor sărace sunt infectați anual și că unele persoane se reinfectează. Rata de fatalitate în rândul pacienților spitalizați în São Paulo poate atinge 20%, în pofida unităților de terapie intensivă cu dotări moderne, de ultimă oră, și a terapiei de susținere. În zonele din Peru traversate de fluviul Amazon, 30-50% dintre pacienții cu febră acută nediferențiată au fost diagnosticați cu leptospiroză. Boala este severă în puține cazuri (<2%), iar acestea sunt asociate frecvent cu contractarea infecției în mediul urban. Bărbații sunt afectați de boala clinică mai frecvent decât femeile.

Infecția cu *Leptospira* nu apare prin inhalare, iar leptospiroza este o cauză rară de infecție dobândită în laborator. Tulpinile de laborator folosite în mod obișnuit pentru diagnosticul serologic au suferit pasaje repetate perioade lungi și de obicei și-au pierdut virulența.



Leptospiroza afectează în mod egal populațiile urbane și rurale din țările industrializate și în curs de dezvoltare. Povara cea mai crescută a bolii se întâlnește la cei cu nivel socioeconomic scăzut, ale căror activități zilnice îi aduc în contact cu apele de suprafață contaminate cu urina animalelor infectate. Rate crescute de leptospiroză endemică, asociată cu boală atât ușoară, cât și severă, se întâlnesc în regiunile tropicale. Inundațiile sezoniere torențiale în zonele cu densitate crescută a populației (de exemplu, în cartierele urbane sărace din Brazilia, India și Thailanda) reprezintă factorul de risc major pentru boala severă cu caracter epidemic. În 2009, apariția epidemiilor după taifunurile din Filipine, care au afectat populații mari, a determinat Ministerul Sănătății să administreze chimioprofilaxie antimicrobiană la milioane de oameni. Eficacitatea acestei măsuri rămâne necunoscută.

Antrenamentele militare, activitățile sportive în aer liber și turismul de aventură au condus la epidemii recunoscute și la apariția de cazuri sporadice de leptospiroză. Exemplele de acum clasice cuprind apariția frecventă a leptospirozei la soldații americani care au efectuat antrenamente în jungla din Panama (în acest context fiind realizat primul studiu clinic cu privire la profilaxia antibiotică), la cei care au făcut rafting pe apele repezi în Costa Rica și la aproape jumătate dintre participanții la Eco-Challenge Sabah din Borneo, Malaezia, în 2000.

Leptospiroza sporadică, probabil frecventă, dar nediagnosticată în zonele urbane și rurale, este identificată în general când manifestările bolii sunt severe și există un indice de suspiciune crescut.

PATOGENEZĂ

Leptospirele infectează omul prin mucoase (de obicei conjunctivală și posibil orală sau tonsilară) sau prin pielea macerată, înțepată sau zgâriată. Microorganismele rezistă la mecanismele răspunsului imun înnăscut (de exemplu, complementul), proliferează în sânge sau extracelular în interiorul organelor și apoi diseminează pe cale hematogenă la toate organele. Perioada de incubație este în medie 5-14 zile (interval 2-30 de zile). Leptospirele pot fi izolate din sânge în primele 3-10 zile de boală clinică **(Fig. 76-3)**. Pe măsură ce se dezvoltă anticorpii, leptospirele dispar din sânge, dar persistă în diferite organe, printre care creierul (meningele, posibil și alte structuri), ficatul, plămânii, inima și rinichii. Ciclul vital este încheiat când leptospirele traversează spațiile interstițiale ale rinichilor, penetrează membrana bazală a tubilor renali proximali, trec prin celulele epiteliale ale acestora și devin aderente de marginea în perie a tubului renal proximal, de unde sunt excretate în urină. La oameni, la fel ca în cazul altor mamifere gazdă, colonizarea renală cronică și persistentă poate dura de la câteva săptămâni la câțiva ani, cu consecințe fiziopatologice necunoscute.

Deși a fost raportată boala la om cauzată de o varietate de leptospire, se crede că unele dintre leptospirele implicate sunt mai patogene intrinsec decât altele. *L. interrogans* serotipurile Icterohaemorrhagiae și Copenhageni sunt asociate mai frecvent cu boala Weil; de asemenea, au fost raportate icterul, insuficiența renală, șocul și hemoragia cauzate de alte specii și serotipuri. Nu au fost identificați determinanți moleculari specifici și mecanisme ale virulenței responsabile de manifestările bolii. O structură neobișnuită a lipidei A îi conferă lipopolizaharidei leptospirei un potențial endotoxic scăzut în sistemele experimentale. Multiple studii *in vitro* au arătat că leptospirele și extractele lor determină toxicitate celulară, însă natura biochimică a leziunii celulelor gazdei și mecanismele subiacente rămân neclare.

Modificările patologice au specificitate de organ. Inflamația acută și cronică în interiorul rinichiului se asociază cu necroză tubulară acută și nefrită interstițială. Studiile efectuate la autopsie au relevat reglarea anormală a transportorilor de fluide și electroliți, inclusiv a izoformei 3 a antiportorului sodiu endogen/hidrogen (NHE 3), a aquaporinelor 1 și 2, a ATP-azei α-Na+K și a cotransportorului sodiu-potasiu-clor (izoforma NKCC2), atât în prezența, cât și în absența necrozei tubulare acute. Leziunea primară a tubilor contorți primari este leziunea fiziopatologică renală primară în leptospiroza acută, cu creșterea secundară a excreției potasiului în tubul distal, hipopotasemie și poliurie.

Histopatologia hepatică în cazurile fatale este asociată cu întreruperea coeziunii celulare, colmatarea canaliculelor biliare, infiltrate inflamatoare acute ocazionale și necroză celulară periportală focală și steatoză; nu se întâlnește necroza

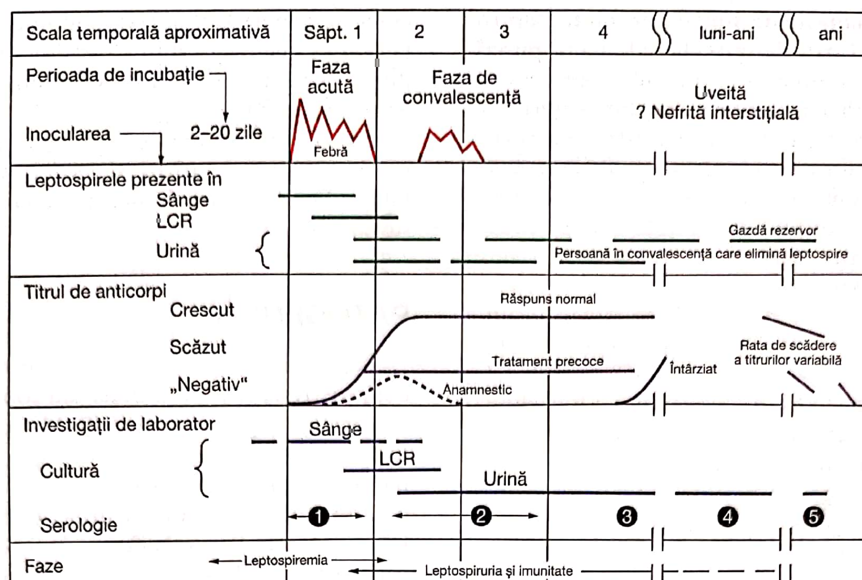


FIGURA 76-3
Natura bifazică a leptospirozei și investigațiile relevante în diferitele stadii ale bolii. Probele serologice 1 și 2 sunt probe de ser din faza acută. Proba 3 este o probă de ser din perioada de convalescență, care ar putea facilita detecția răspunsului imun întârziat. Probele 4 și 5 sunt probe de ser recoltate în cadrul monitorizării ulterioare care pot oferi informații epidemiologice, cum ar fi serogrupul infecțios prezumtiv. [*Retipărit conform adaptării lui Levitt (din L.H. Turner: Leptospirosis. BMJ 1:231, 1969), cu permisiunea Societății Americane de Microbiologie și a BMJ Publishing Group.*]

hepatocelulară extinsă. Cazurile de sindrom de hemoragie pulmonară severă la care se practică autopsie sunt caracterizate prin: absența inflamației, paucitatea microorganismelor vizibile prin colorația argentică sau imunohistochimie și hemoragie francă evidentă macroscopic **(Fig. 76-4)**. Caracteristicile ultrastructurale ale plămânului în puținele cazuri fatale raportate includ edem, numeroase vezicule de pinocitoză și corpi denși gigantici în citoplasma celulelor epiteliale. Prezența acestor anomalii este limitată la zonele hemoragice, iar joncțiunile intercelulare sunt păstrate. Trombocitele sunt aderente la celulele endoteliale activate, dar cu aspect anormal. Leziunile capilare septale par a fi legate din punct de vedere cauzal cu decesul, conducând la hemoragie pulmonară. Atât în studiile pe animale, cât și în cazurile la om s-a demonstrat prezența depozitelor de imunoglobuline și complement în țesutul pulmonar implicat în hemoragia pulmonară din leptospiroză.

Relația dintre coagularea intravasculară diseminată și leptospiroză a fost dezbătută mult timp. Timpii de protrombină și tromboplastină parțial activată nu sunt în mod necesar crescuți în leptospiroza severă, iar nivelurile de fibrinogen sunt în mod tipic crescute. Trombocitopenia este caracteristică,

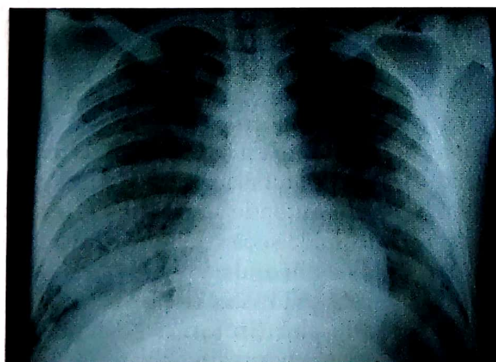




FIGURA 76-4
Hemoragie pulmonară severă în leptospiroză. ***Stânga:*** Radiografie toracică. ***Dreapta:*** Aspectul macroscopic al lobului inferior drept al plămânului la autopsie. Acest pacient, în vârstă de 15 ani, din orașul Iquitos din jungla amazoniană peruană, a murit la câteva zile după ce s-a prezentat cu boală acută, icter și hemoptizie. Hemoculturile au evidențiat *Leptospira interrogans* serotipul Copenhageni/Icterohaemorrhagiae. (*Adaptat cu permisiunea E Segura et al: Clin Infect Dis 40:343, 2005. © Societatea Americană de Boli Infecțioase.*)

reflectând probabil consumarea trombocitelor în suprafața endotelială activată. Numărul de trombocite este mai mic în leptospiroza severă decât în cea ușoară. Cu toate acestea, la cazurile de leptospiroză din Thailanda s-au găsit crescute produsele de proteoliză a fibrinogenului (de exemplu, D-dimerii), complexele trombină-antitrombină III și fragmentele de protrombină 1 și 2, dar fără diferențe între cazurile severe și cele ușoare. Această descoperire indică activarea patologică a sistemului de coagulare în leptospiroză.

În cord, leziunile patologice asociate cu leptospiroza severă sunt hemoragia endocardică și pericardică, dezorganizarea fibrelor miocardice și necroza difuză a miocitelor, acompaniată macroscopic de dilatarea ambelor ventricule.

În pofida viziunii tradiționale conform căreia leptospiroza este caracterizată de vasculită, demonstrarea formală a infiltratelor inflamatorii în interiorul oricărui vas sangvin nu s-a dovedit implicată în patogeneza bolii. O posibilitate mai verosimilă este aceea că leptospirele produc disfuncția celulelor endoteliale, cu disfuncție de organ și boală sistemică, dar această ipoteză rămâne să fie validată.

MANIFESTĂRI CLINICE

Expresia clinică a infecției cu *Leptospira*, care determină diverse disfuncții focale de organ, cuprinde infecția subclinică, o boală febrilă nediferențiată și boala Weil (forma cea mai severă). Leptospiroza este descrisă clasic ca o boală bifazică (Fig. 76-3). Febra acută în faza leptospiremică inițială durează 3-10 zile, perioadă în care microorganismul poate fi cultivat din sânge. În faza imună ulterioară febra nu răspunde la terapia antibiotică, dar leptospirele pot fi izolate din urină. Spre deosebire de formele mai ușoare, boala Weil poate fi de asemenea monofazică și cu evoluție fulminantă.

Examenul clinic poate releva oricare dintre următoarele semne, niciunul patognomonic pentru leptospiroză: hiperemie conjunctivală (vasele de sânge conjunctivale dilatate, în absența secrețiilor), eritem faringian fără exsudat, sensibilitate musculară, raluri la auscultația pulmonară sau matitate la percuția toracelui la nivelul zonelor de hemoragie pleurală, erupție (care poate fi maculoasă, maculo-papuloasă, eritematoasă, peteșială sau echimotică), icter, meningism și hiporeflexie sau areflexie, în special la membrele inferioare.

Evoluția naturală a leptospirozei ușoare necomplicate se încheie de obicei cu rezoluția spontană în decurs de 7-10 zile fără sechele, dar dificultatea stabilirii unui diagnostic rapid nu permite inițierea terapiei antimicrobiene specifice. Nu sunt disponibili biomarkeri care prezic progresia către boală severă. Unii pacienți prezintă reapariția febrei, a cefaleei și a altor simptome sistemice după 3-10 zile (faza imună), asociate cu eliminarea leptospirelor din sânge și cu apariția anticorpilor. Această fază a bolii nu răspunde la terapia antibiotică.

Boala Weil se caracterizează prin asociere variabilă de icter, leziune renală acută, hipotensiune și hemoragie, care implică cel mai frecvent plămânii (Fig. 76-4), dar afectând potențial și tractul gastrointestinal, retroperitoneul, pericardul și creierul. Alte sindroame sunt meningita aseptică, uveita, colecistita, abdomenul acut și pancreatita (cu hipo- sau hiperglicemie). Icterul nu este asociat cu necroza hepatică fulminantă sau cu afectarea hepatocelulară, ci mai degrabă cu valorile anormale ale analizelor de laborator (vezi „Diagnostic" în continuare). Ficatul poate fi mărit și sensibil la palpare, iar splenomegalia este raportată la puține cazuri. Leziunea renală acută se manifestă după câteva zile de boală și poate fi însoțită sau nu de oligurie, cu valorile anormale ale electroliților serici reflectând disfuncția tubului renal proximal. Hipopotasemia și hipomagneziemia sunt frecvente în insuficiența renală fără oligurie. Hipomagneziemia poate cauza astenie musculară severă. Hipotensiunea se asociază cu necroza tubulară acută și cu oliguria, necesitând suport volemic, câteodată prin administrarea de vasopresoare, și hemodializă. În mod tipic, funcția renală revine la normal la pacienții care supraviețuiesc. Hemoragia pulmonară severă în leptospiroză este o problemă clinică în zonele în care boala este endemică, manifestându-se prin tuse, durere toracică și hemoptizie, în absența sputei purulente.

Afectarea cardiacă se reflectă frecvent pe electrocardiogramă sub formă de modificări nespecifice ale undei T și ale segmentului ST, dar și ca bloc de ramură dreaptă și dilatare ventriculară dreaptă și/sau stângă, ce indică miocardită. Afectarea mușchilor scheletici se manifestă ca mialgie severă, tipic la membrele inferioare (în special la gambe), dar și la mușchii abdominali (mimând abdomenul acut). Aceste simptome sunt asociate cu creșterea moderată a valorilor serice ale creatinkinazei, care nu este suficientă *per se* pentru a determina leziunea renală acută. Modificările cutanate cuprind peteșii și echimoze, precum și rash maculos sau maculo-papulos. Manifestările neurologice cuprind meningita aseptică, în care pleiocitoza LCR poate varia de la câteva celule la >1000 celule/μL, cu predominanța polimorfonuclearelor, și hipo- sau areflexia, în special la nivelul membrelor inferioare.

DIAGNOSTIC

Leptospiroza trebuie suspectată pe baza istoricului adecvat de expunere, asociat cu oricare dintre manifestările proteice ale infecției. Indicele crescut de suspiciune care să determine realizarea anamnezei detaliate a expunerii este esențial și ghidează testarea de confirmare (vezi mai jos). Infecția cu *Leptospira* este asociată de obicei cu evenimente clare de expunere, care depășesc simplele activități de a fi la o fermă sau pe o alee urbană. De obicei o persoană infectată a fost imersată în sau a avut expunerea mucoaselor sau percutanată la urina animală contaminată. Infecția cu *Leptospira* cauzată de mușcătura de șobolan sau alt animal este rară.

Examenul de urină și modificările biochimice și hematologice în leptospiroza acută nu sunt specifice, dar anumite tipare sugerează diagnosticul. În contextul istoricului adecvat de expunere și în absența unei explicații mai plauzibile, boala Weil clasică este sugerată de nivelurile crescute ale ureei și creatininei serice asociate cu hiperbilirubinemia mixtă conjugată și neconjugată și cu creșterea aminotransferazelor <5 × limita superioară a normalului. În toate formele de leptospiroză (nu doar în boala Weil) apar modificări variate. Examenul sumar de urină poate releva anomalii ale sedimentului (leucocite, hematii, cilindri hialini și granuloși). Creșterea izoformei creatinkinazei noncardiace poate indica afectarea mușchilor scheletici. Nivelurile de troponină care să indice miocardita nu au fost studiate adecvat în leptospiroză. Modificările hematologice

sunt variabile, dar frecvente: leucocitoză (tipică în boala severă), leucopenie, anemie hemolitică ușoară-moderată și trombocitopenie.

Pe radiografia toracică aspectul plămânilor variază. Predomină infiltratele alveolare, asociate cu hemoptizie, în absența sputei purulente. Alte modificări cuprind tipare de infiltrat interstițial difuz care corespund bolii membranelor hialine (sindromul de detresă respiratorie acută) și infiltrate nodulare mici și densități la nivel pleural reprezentând hemoragie.

Confirmarea leptospirozei necesită teste de laborator. Diagnosticul cert depinde de demonstrarea prezenței microorganismului prin: izolarea prin culturi, detectarea acizilor nucleici sau a antigenilor în fluidele corpului sau vizualizarea prin imunohistochimie în țesuturi. Examinarea directă a urinei sau a sângelui prin microscopie în câmp întunecat are potențialul de a asigura diagnosticul rapid, dar nu este recomandată din cauza artefactelor. Culturile nu se pozitivează timp de câteva săptămâni și în consecință nu pot ghida abordarea terapeutică. Testele bazate pe reacția de polimerizare în lanț au fost folosite în laboratoarele de cercetare pentru a detecta ADN-ul de *Leptospira*, dar nu sunt disponibile în clinică. Mai mult, rezultatul negativ nu exclude diagnosticul. Sensibilitatea procedurii este insuficientă când nivelul bacteriemiei este sub pragul de detecție, iar inhibitorii din sânge și urină pot interfera cu aceste teste.

Testele serologice au rolul principal în diagnosticul leptospirozei. În SUA standardul de aur este testul microscopic de aglutinare (MAT), efectuat doar la CDC. Similar, în alte țări realizarea MAT este limitată în general la laboratoarele de referință. MAT permite creșterea unei baterii de serotipuri, reprezentând 26 de serogrupuri de leptospire, incubarea unei cantități standard de leptospire cu serul pacientului pe o placă pentru microtitrare și detectarea aglutinării prin microscopie în câmp întunecat. Cea mai mare diluție a serului care produce aglutinare semnificativă (50%) este raportată ca fiind titrul. Deși titrurile de anticorpi sunt raportate pe serotip, un rezultat pozitiv al MAT reflectă doar prezența anticorpilor specifici anti-*Leptospira* și nu poate fi utilizat pentru a identifica precis serotipul infectant, deoarece un serotip poate induce producerea de anticorpi ce reacționează încrucișat cu alte serotipuri. Când pacienții au probabilitate crescută de leptospiroză pretestare, un singur titru de anticorpi >1:200 este considerat o dovadă puternică de infecție. Totuși, în regiunile unde transmiterea leptospirozei și boala subclinică sunt frecvente, pentru diagnosticul cert sunt necesare în general titruri mai mari, datorită duratei crescute a persistenței anticorpilor după o infecție anterioară. Deoarece MAT este în general negativ în primele 7-10 zile după debutul infecției, se preferă recoltarea de probe serologice pereche în fazele acută și de convalescență pentru a documenta seroconversia sau creșterea de patru ori a titrului.

Alte teste serologice pentru leptospiroză (de exemplu, reacția de imunoabsorbție enzimatică – ELISA, hemaglutinarea indirectă, testul dot blot, testul imunocromatografic în flux lateral) se bazează pe examinarea în fază solidă; unele dintre ele sunt disponibile pe piață. Aceste teste folosesc ca antigen leptospira saprofită *L. biflexa* (care nu se asociază cu boală). *L. biflexa* prezintă epitopi lipopolizaharidici comuni cu speciile *Leptospira* patogene. Deși utile în unele regiuni ale lumii, testele bazate pe *L. biflexa* au sensibilitate relativ scăzută (din cauza variabilității regionale a leptospirelor) și sunt nespecifice (din cauza expunerii anterioare) și trebuie interpretate cu prudență.

Leptospirele pot fi cultivate din sânge și LCR în primele 7-10 zile de boală și din urină începând cu a doua săptămână. Culturile se pozitivează de obicei după 2-4 săptămâni (interval o săptămână – 6 luni). Uroculturile pot rămâne pozitive luni sau ani, în pofida terapiei antibiotice. Deoarece leptospirele pot rămâne viabile până la 10 zile la temperatura camerei, probele pot fi transportate la laboratoarele de referință în sânge cu anticoagulant (heparină, citrat, EDTA). Deși leptospirele nu cresc pe mediile utilizate în sistemele automate de detecție în hemoculturi, recipientele inoculate pot fi subcultivate pe medii de cultură pentru leptospire în decurs de o săptămână de la inoculare, pentru a se încerca izolarea.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al leptospirozei acute are un spectru larg, reflectând manifestările clinice diverse și depinzând de istoricul de călătorie și de expunere al pacientului și de regiunea geografică în care se prezintă. Când predomină febra și mialgiile severe, frecvent este luată în considerare gripa, deși absența catarului, a odinofagiei și a tusei nu este compatibilă cu acest diagnostic. Alte diagnostice posibile importante cuprind malaria, rickettsiozele, infecțiile cu arbovirus (de exemplu, denga și chikungunya), febra tifoidă, infecția cu hantavirus (febra hemoragică cu sindrom renal sau sindromul cardiopulmonar cu hantavirus) și hepatita virală.

TRATAMENT Leptospiroza

Deși valoarea tratamentului antimicrobian (**Tabelul 76-1**) nu a fost dovedită în studii clinice, inițierea promptă a acestuia probabil scurtează evoluția leptospirozei severe și previne progresia bolii ușoare. În pofida dezbaterilor cu privire la eficacitate, pentru a trata leptospiroza severă în stadiul tardiv trebuie folosite medicamentele antimicrobiene (în mod tipic penicilina, ceftriaxona sau cefotaxim). Adesea leptospiroza ușoară nu este identificată exact și de obicei se vindecă fără tratament antibiotic. Dacă suspiciunea clinică este crescută sau diagnosticul este sugerat ori confirmat de rezultatele testelor de laborator într-un context adecvat (de exemplu, manifestarea clinică, istoricul de expunere), forma ușoară trebuie tratată cu antibiotice orale, în particular cu doxiciclină, în special unde infecția cu *Rickettsia* (incluzând tifosul tropical sau boala tsutsugamushi) este coendemică. Date solide din studiile pe animale indică faptul că azitromicina orală este probabil utilă în tratamentul leptospirozei ușoare. La fel ca în cazul multor infecții bacteriene acute manifestate cu disfuncție multiplă de organ, leptospiroza severă necesită frecvent inițierea empirică a terapiei parenterale cu spectru larg înainte de a putea fi confirmat diagnosticul.

În cazuri rare, după inițierea terapiei antimicrobiene apare decompensarea acută, în asociere cu reacția Jarisch-Herxheimer, care necesită tratament de susținere. Administrarea plasmei proaspete congelate, plasmafereza și proteina C activată nu au un rol demonstrat în tratamentul leptospirozei. Rapoartele anecdotice în care oxidul nitric a fost folosit cu succes de pacienții cu leptospiroză cu afectare pulmonară severă trebuie confirmate înainte ca un asemenea tratament să poată fi recomandat.

TABELUL 76-1

TRATAMENTUL ȘI CHIMIOPROFILAXIA LEPTOSPIROZEI LA ADULT[a]

INDICAȚIE	REGIMUL TERAPEUTIC
Tratament	
Leptospiroză ușoară	Doxiciclină (100 mg × 2/zi p.o.) *sau* Amoxicilină (500 mg × 3/zi p.o.) *sau* Ampicilină (500 mg × 3/zi p.o.)
Leptospiroză moderată/severă	Penicilină (1,5 milioane unități × 4/zi i.v. sau i.m.) *sau* Ceftriaxonă (1 g/zi i.v.) *sau* Cefotaxim (1g × 4/zi i.v.)
Chimioprofilaxie[b]	
	Doxiciclină (200 mg o dată pe săptămână p.o.) *sau* Azitromicină (250 mg o dată sau de două ori pe săptămână p.o.)

[a] Toate regimurile terapeutice sunt administrate timp de 7 zile.
[b] Eficacitatea profilaxiei cu doxiciclină în cadru endemic sau epidemic rămâne neclară. Experimentele pe animale și analiza cost-eficiență arată că azitromicina are mai multe caracteristici care ar putea să îi asigure eficacitatea ca tratament și profilaxie, dar nu au fost efectuate studii clinice.

PROGNOSTIC

Severitatea bolii din punctul de vedere al disfuncției pulmonare și renale este cel mai important factor prognostic. Vârsta înaintată, afectarea pulmonară manifestă clinic, nivelurile crescute ale creatininei serice, oliguria și trombocitopenia sunt asociate cu un prognostic prost. Disfuncția hepatică în leptospiroza acută nu a fost confirmată ca factor de risc independent pentru deces. Alcoolismul cronic pare să fie asociat cu boala severă. Ratele de mortalitate raportate în rândul pacienților spitalizați au variat de la <5% la >20%.

În general se consideră că leptospiroza nu lasă sechele permanente, deși disfuncția renală, manifestată prin dezechilibrele electrolitice, poate persista zile sau săptămâni după vindecarea bolii acute. Din datele cunoscute, hemoragia pulmonară și afectarea hepatică severă nu conduc la disfuncții de organ persistente sau progresive. Unele autorități au sugerat că forma severă poate fi urmată de tulburare neuropsihiatrică; concluziile de acest fel trebuie evaluate într-un studiu clinic prospectiv.

PROFILAXIE

Nu există un vaccin disponibil contra leptospirozei la om. Strategiile de prevenire, inclusiv profilaxia cu doxiciclină, au prezentat eficacitate variabilă în diferite situații. Profilaxia antibiotică poate fi luată în considerare pentru expunerile anticipate bine definite pe termen scurt, cum ar fi cele întâlnite în timpul antrenamentelor militare sau al călătoriilor de aventură specifice (care cuprind, de exemplu, înotul în ape curgătoare). Profilaxia cu antibiotice pe termen lung nu s-a dovedit eficientă în prevenirea infecției în zonele endemice cu transmitere crescută. Se recomandă măsurile sanitare generale (de exemplu, combaterea rozătoarelor) și evitarea înotului în locurile potențial contaminate (de exemplu, în scop recreativ), dar aceste măsuri sunt dificil de aplicat consecvent.

CAPITOLUL 77
FEBRA RECURENTĂ

Mark S. Dworkin

Febra recurentă este o boală caracterizată de episoade recurente de febră și simptome nespecifice (de exemplu, cefalee, mialgii, artralgii, frisoane și simptome abdominale) după infecția cu una sau mai multe specii de *Borrelia*.

CARACTERISTICI GLOBALE

În America de Nord, febra recurentă (o zoonoză) este transmisă prin mușcătura unei căpușe *Ornithodoros*. În multe alte regiuni ale lumii, inclusiv în Africa și în Asia, febra recurentă este endemică și apare după mușcătura de căpușă sau de păduche de corp (*Pediculus humanus*). Febra recurentă de căpușă (FRC) a fost raportată și în țări din Orientul Mijlociu, printre care Israel, Iran și Iordania. Febra recurentă de păduche (FRP) este adusă ocazional în SUA de călători. FRC este fatală rareori în America de Nord, unde cel mai adesea este sporadică. În unele țări africane (de exemplu, Senegal și Tanzania), FRC reprezintă o infecție bacteriană mult mai importantă, cauzând morbiditate și deces. Condițiile care favorizează infestarea cu *P. humanus*, cum ar fi traiul în tabere de refugiați sau alte situații stresante în care se formează mulțimi de oameni fără acces la condiții bune de igienă sau nutriție, au condus la epidemii mari de FRP, cu rate substanțiale de morbiditate și deces. Astfel, FRP este cunoscută și sub numele de *febră recurentă epidemică*.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Boreliile sunt spirochete mobile spiralate sau ondulate, cu lungimea între 3 și 25 µm și cu lățimea de obicei între 0,2 și 0,3 µm. Pe frotiurile pentru diferențiere fixate și colorate Wright, microorganismele apar sub forma unor spirale largi **(Fig. 77-1)**. Boreliile sunt transmise la om prin expunerea la mușcătura căpușei *Ornithodoros* infectate (FRC) sau la hemolimfa păduchelui de corp infectat, care poate fi găsit pe vestimentație (FRP). În cazul bolii transmise de păduchi, nu mușcătura acestuia determină transmiterea bolii, ci mai degrabă spirochetele sunt introduse în corp când păduchele este strivit (de exemplu, prin scărpinat), iar hemolimfa infectată a insectei este eliberată și contaminează pielea și mucoasele normale sau zgâriate.

Febra recurentă apare când variația antigenilor de suprafață ai boreliilor conduce la bacteriemie repetată și la stimularea sistemului imunitar de către fiecare antigen nou. De fiecare dată când microorganismul își modifică antigenii de suprafață, evitând astfel sistemul imun, apare un alt răspuns febril. FRP este cauzată de *Borrelia recurrentis*, iar FRC, de o varietate de specii *Borrelia*, ale căror nume corespund câteodată cu căpușa vector. De exemplu, *B. hermsii* este transmisă de căpușa *O. hermsi*, iar *B. turicatae*, de *O. turicata* **(Fig. 77-2)**.

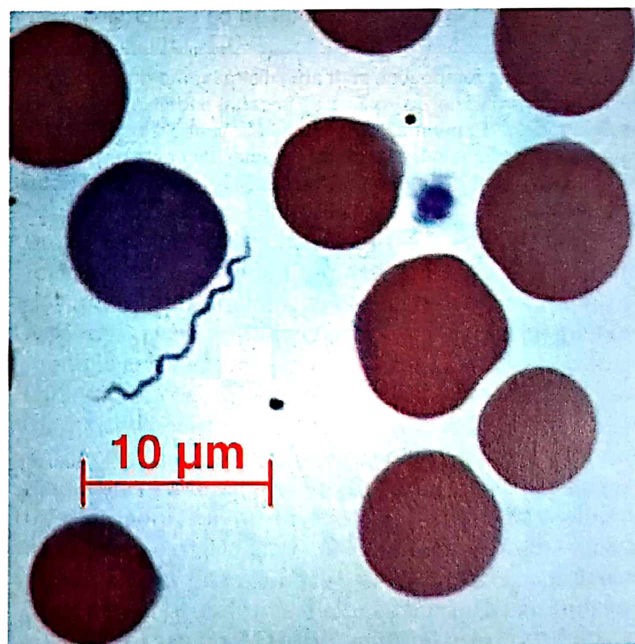


FIGURA 77-1
Microfotografie a unei spirochete care a determinat febra recurentă de căpușă (*Borrelia hermsii*), în cadrul unui frotiu de sânge periferic colorat Wright-Giemsa. [*Retipărit cu permisiunea D.T. Dennis: Relapsing fever, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AF Fauci* et al. *(eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1054.*]

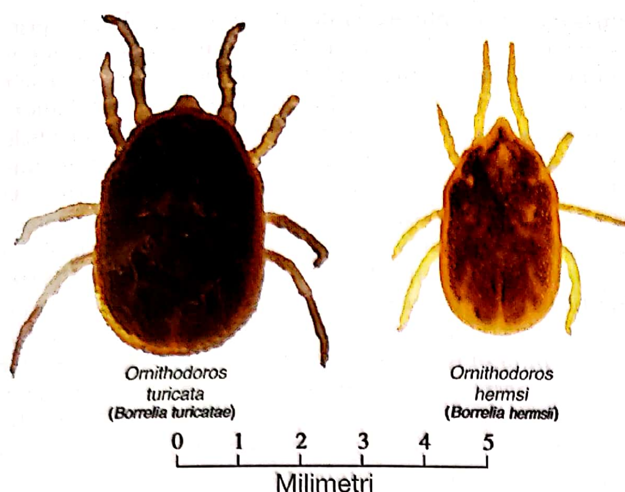


FIGURA 77-2
Ornithodoros turicata* și *O. hermsi, două din multele specii de căpușe moi hematofage, responsabile de transmiterea febrei recurente de căpușă. (*Retipărit din MS Dworkin et al: Infect Dis Clin North Am 22:449, 2008, cu permisiune din partea Elsevier.*)

EPIDEMIOLOGIE

FRC este endemică în vestul Statelor Unite, în sudul Columbiei Britanice, în regiunile de podiș din Mexic, America Centrală și de Sud, în țările mediteraneene, în Asia Centrală și într-o mare parte din Africa. În SUA nu este raportată în mod tipic mai la est de Montana, Colorado, New Mexico și Texas, deși au fost întâlnite cazuri în Oklahoma, Kansas și Ohio, iar în Wyoming a fost raportat un caz. Prezența unei spirochete cauzatoare de febră recurentă a fost descrisă în estul Statelor Unite până în Florida, deși în acest stat încă nu au fost raportate infecții la oameni. În SUA, locurile de expunere sunt în mod tipic zonele împădurite de la altitudini variate din regiunile muntoase (zona Munților Stâncoși, Cascade, San Bernardino și Sierra Nevada) și peșterile calcaroase din centrul Texasului. În mod asemănător, peșterile pot fi o sursă importantă de FRC în alte regiuni ale lumii, precum Israel și Iordania. Casele, cabanele și grajdurile au fost implicate ca surse de infecție, din cauza adăpostirii rozătoarelor infestate cu căpușe. Cel mai frecvent vector din SUA, *O. hermsi*, se întâlnește deseori în pădurile de conifere de la altitudini de 1500-8000 de picioare (500-2500 m), unde se hrănește în principal cu sângele popândăilor, al veverițelor arboricole și al veverițelor cu fălci care se adăpostesc în preajma lacurilor cu apă dulce; aceste lacuri atrag oamenii ce locuiesc sau închiriază cabanele din apropiere. Boala tinde să apară cel mai frecvent unde oamenii vin în contact cu rozătoarele diurne și căpușele lor. În doar 13 districte s-au înregistrat 50% dintre toate cazurile din SUA. Supravegherea FRC nu se realizează în toate statele în care boala este endemică, subraportarea semnificativă a cazurilor fiind probabilă în zonele în care afecțiunea este raportabilă. În consecință, distribuția precisă a bolii este necunoscută.

Multe cazuri de FRC din Africa de Vest au fost atribuite infecției cu *B. crocidurae*, transmisă de căpușa *O. sonrai*. În Senegal s-a determinat că această boală reprezintă cea mai frecventă infecție bacteriană cauzatoare de afecțiune febrilă. Astfel, această infecție este un factor important în diagnosticul diferențial al cazurilor suspecte de malarie din Africa de Vest, unde FRP nu a fost descrisă timp de decenii. Coinfecția cu speciile *Plasmodium* a fost raportată la mai mult de o treime dintre frotiurile de sânge periferic de la pacienții cu FRC senegalezi. În regiunea estică a Africii subsahariene *B. duttonii* are o prevalență mai mare. FRC a fost depistată (deși mai rar) în Africa de Nord (de exemplu, în Maroc), unde au fost identificate *B. hispanica* și *B. crocidurae*.

Epidemiologia FRP nu este la fel de bine caracterizată ca aceea a FRC, probabil parțial din cauza prevalenței crescute a acesteia din urmă în regiuni cu relativ puține resurse pentru supravegherea bolilor transmisibile. În trecut FRP a fost descrisă în America de Nord și Europa, dar în prezent este raportată doar rareori în aceste regiuni. FRP este destul de bine caracterizată în Africa de Est. Au fost raportate epidemii în Sudan și în Etiopia. Rapoartele cu privire la această boală din podișurile Etiopiei au cuprins multe cazuri documentate, în pofida scăderii recente. În această țară au fost mai multe cazuri de FRP la bărbați decât la femei. Caracterul sezonier nu a fost raportat consecvent.

ABORDAREA PACIENTULUI — Febra recurentă

Episoadele de febră recurentă la un pacient care locuiește sau a călătorit recent într-un loc geografic unde se știe că apare febră recurentă trebuie să conducă la luarea în considerare a acestei afecțiuni. Diagnosticul a fost întârziat câteodată din cauza concentrării pe alte simptome decât recurența febrei, cum ar fi diareea, trombocitopenia și paralizia de nervi cranieni. Eșecul diagnosticării prompte a febrei recurente poate conduce la boală prelungită netratată și presupune costuri medicale excesive care ar fi putut fi prevenite. Un pacient se poate prezenta cu o simptomatologie asemănătoare meningitei, altul, cu o afecțiune pseudogripală, iar alții, cu o boală gastrointestinală febrilă sau fără modificări la examenul clinic. În toate aceste situații pacientul poate fi supus la o varietate de teste invazive sau neinvazive. În plus, unii pacienți pot avea mai mult de un diagnostic (de exemplu, FRP și tifos). Prin urmare, în timpul evaluării trebuie avute în vedere și alte boli locale transmise de păduche sau căpușă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Perioada de incubație medie este 7 zile pentru FRC (interval 4-18 zile sau mai mult) și 8 zile pentru FRP (interval 5-15 zile, câteodată mai scurt în Africa de Nord). Indiferent de tipul de vector, căpușă sau păduche, manifestările clinice ale febrei recurente sunt similare, deși nu identice. Semnele și simptomele documentate într-un studiu cu multe cazuri de FRC sunt enumerate, împreună cu frecvența apariției lor, în **Tabelul 77-1**. Modificarea aparatului senzorial, durerea abdominală și vărsăturile sunt frecvente. Diareea poate apărea la 25% dintre cazuri. Icterul, afectarea sistemului nervos central (SNC), peteșiile pe trunchi, extremități și mucoase, epistaxisul și sputa cu striuri sangvinolente sunt mai frecvente în FRP. Printre manifestările rare ale febrei recurente se numără irita, sindromul de detresă

TABELUL 77-1

MANIFESTĂRILE FEBREI RECURENTE DE CĂPUȘĂ DOBÂNDITE ÎN NORD-VESTUL STATELOR UNITE ȘI ÎN SUD-VESTUL COLUMBIEI BRITANICE

SEMNUL SAU SIMPTOMUL	%	SEMNUL SAU SIMPTOMUL	%
Cefalee	94	Fotofobie	25
Mialgii	92	Durere cervicală	24
Frisoane	88	Erupție	18
Greață	76	Disurie	13
Artralgii	73	Icter	10
Vărsături	71	Hepatomegalie	10
Durere abdominală	44	Splenomegalie	6
Confuzie	38	Hiperemie conjunctivală	5
Tuse seacă	27	Escară	2
Durere oculară	26	Meningită	2
Diaree	25	Redoarea cefei	2
Amețeală	25		

Sursa: Prin analiza a 182 de cazuri raportate în perioada 1980-1995 (MS M.S. Dworking *et al.*: Clin Infect Dis 26:122, 1998. ©1998 Clinical Infectious Diseases).

respiratorie acută, uveita, iridociclita, miocardita și ruptura splenică. Paraliziile de nervi cranieni și alte manifestări neurologice sunt frecvent reversibile. Afectarea neurologică poate apărea în 10-30% dintre cazuri și este mai frecventă în FRP. Aceste manifestări cuprind semne de meningită cu sau fără modificări ale lichidului cefalorahidian, convulsii, deficite neurologice de focar, hemiplegie, paraplegie, parestezii, psihoză, halucinații și delir. Anumite specii de *Borrelia* transmise de căpușă (*B. duttonii* și *B. turicatae*) au fost raportate cu o anume frecvență la cazurile cu complicații neurologice.

Durata medie a primului episod de FRC este de 3 zile (interval între 12 ore și 17 zile), iar episodul se termină cu o criză. În schimb, durata medie a primului episod de FRP este de 5,5 zile (interval 4-10 zile). Frecventele episoade recurente ulterioare au în mod tipic o durată mai mică. Durata medie dintre primul episod și prima recurență este de 7 zile pentru FRC și de 9 zile pentru FRP. În timpul perioadelor de afebrilitate pacientul poate prezenta simptome (de exemplu, stare de rău) sau se poate simți bine.

Diagnosticul diferențial al bolilor infecțioase care determină episoade febrile cu caracter recurent sau cu tipare bifazice cuprinde (dar nu este limitat la) febra de Colorado, febra galbenă, febra denga, coriomeningita limfocitară, febra mușcăturii de șobolan și infecția cu echovirus 9 sau cu microorganisme din speciile *Bartonella*. Printre numeroasele diagnostice care s-ar putea suprapune peste cel de febră recurentă în ceea ce privește celelalte manifestări se numără tifosul și febra tifoidă. Documentarea cu privire la istoricul călătoriilor, zona de rezidență și contactul cu animale este utilă când pacienții au aceste tipare febrile.

DIAGNOSTIC

Detectarea și izolarea spirochetelor

În timpul perioadelor asimptomatice, boreliile care cauzează febra recurentă nu sunt detectabile în sânge prin microscopie. Confirmarea de laborator se realizează prin detectarea sau izolarea spirochetelor din sânge în timpul unui episod febril. Numărul de spirochete poate fi crescut în sânge. În mod tipic, se observă în medie cinci microorganisme pe câmp în ulei de imersie pe frotiurile diferențiale de rutină realizate din sângele obținut de la pacienți în timpul fazei acute febrile a bolii. Frotiul sau picătura groasă de sânge se aplică pe o lamă de sticlă standard pentru microscopie, se colorează cu Wright sau Giemsa și se examinează cu microscopul în câmp luminos în ulei de imersie la 1000×. Spirochetele pot fi vizualizate și prin marcarea prin imunofluorescență directă sau indirectă și vizualizarea la microscopul cu imunofluorescență. Pentru decelarea spirochetelor în sânge poate fi folosit un microscop în câmp întunecat. Totuși, observarea lor la microscop are o sensibilitate relativ scăzută. O metodă alternativă este analiza cantitativă a supernatantului leuco-trombocitar. Alte metode disponibile sunt cel mai frecvent folosite în centrele de cercetare. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) și anticorpii monoclonali pot fi utilizați pentru a determina specia de *Borrelia*. Pentru laboratoarele cu tehnologie PCR și experiență, această metodă are sensibilitate mai mare decât microscopia.

Serologia

Confirmarea serologică a FRC este demonstrată prin creșterea de patru ori a titrului de anticorpi între probele de ser recoltate în faza acută și de convalescență sau prin reactivitatea cu caracter diagnostic a unei singure probe de ser recoltate în perioada de convalescență. Totuși, testele serologice pot să nu fie fiabile din cauza lipsei standardizării. Pacienții infectați anterior cu alte specii de spirochete pot avea reacții fals pozitive la reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) și la testul de detectare a anticorpilor prin imunofluorescență indirectă (IFA). Cea mai sigură metodă, testul GlpQ recombinat, nu este disponibilă pe scară largă. În consecință, se realizează screeningul probelor de sânge cu ELISA sau IFA, iar dacă rezultatul este pozitiv (de exemplu, un titru IFA de 1:128-1:256 sau mai mare), poate fi efectuat un test imunoblot pentru a determina tiparul de reactivitate. Această procedură a condus la recunoașterea pacienților diagnosticați eronat cu boala Lyme, care de fapt au FRC.

TRATAMENT **Febra recurentă**

Opțiunile de tratament al adulților cu febră recurentă sunt rezumate în **Fig. 77-3**. Spirochetele care cauzează febra recurentă sunt frecvent sensibile la antibiotice precum doxiciclina și eritromicina. Terapia în doză unică este recomandată în general în FRP, în timp ce pentru FRC este recomandată cura de 7 zile (sau de 10 zile). Sunt disponibile informații insuficiente privind eficacitatea terapiei în doză unică pentru FRC.

Când sunt prezente semne și simptome de meningită sau encefalită, trebuie luată în considerare puncția lombară. Modificările lichidului cefalorahidian aferente acestor patologii neurologice sugerează necesitatea tratamentului cu o schemă de antibiotice i.v. Această problemă este relevantă mai ales pentru FRC cauzată de

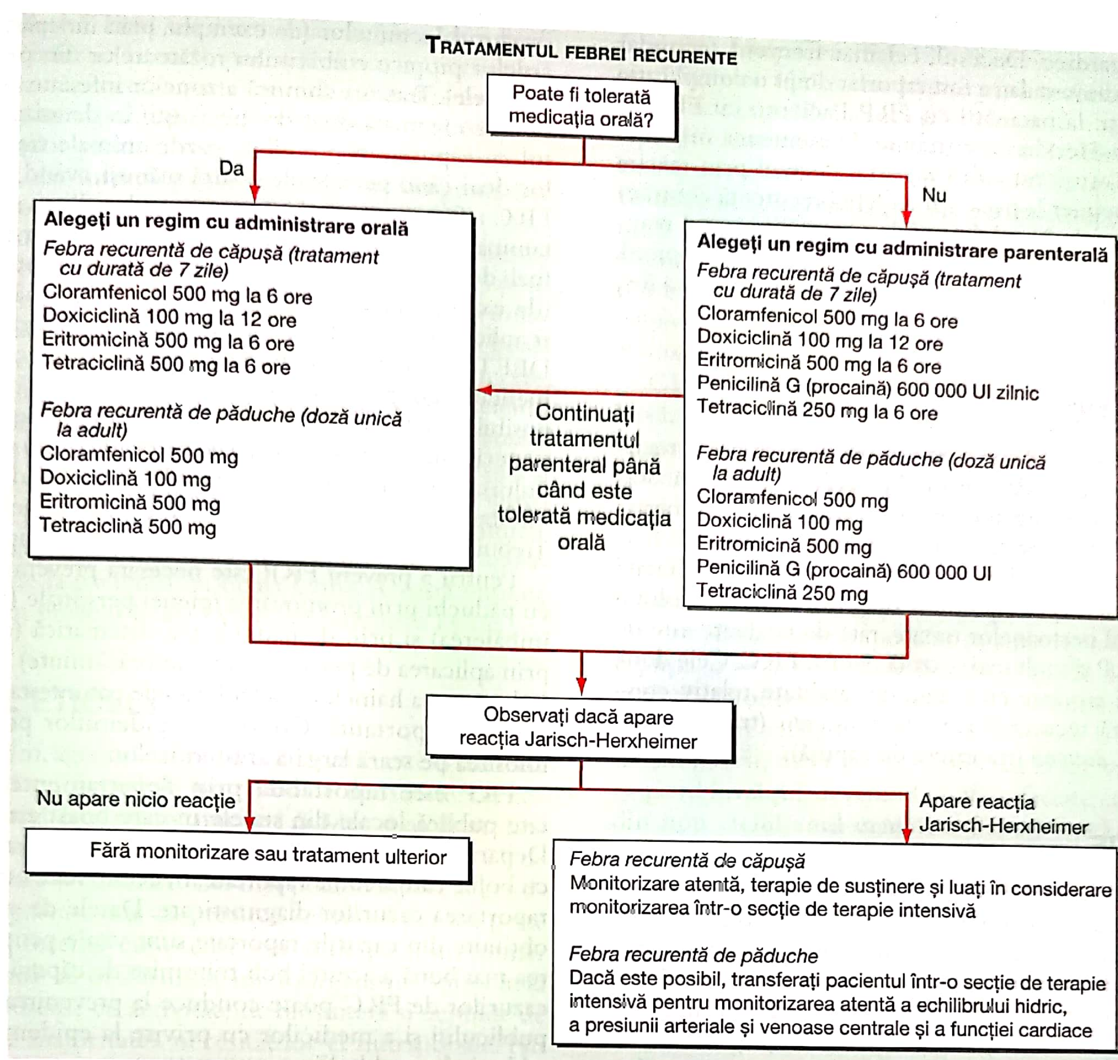


FIGURA 77-3
Tratamentul febrei recurente și abordarea reacției Jarisch-Herxheimer.

anumite specii, precum *B. duttonii* în Africa și *B. turicatae* în sud-vestul Statelor Unite, deoarece acestea au o predispoziție mai mare de a invada SNC și pot pătrunde din nou în sânge după tratamentul antibiotic, dacă nu este folosit un regim terapeutic cu bună penetrare în SNC.

Copiii cu vârsta sub 8 ani și gravidele cu febră recurentă trebuie tratați cu penicilină sau eritromicină. Reacția Jarisch-Herxheimer, când se produce, apariția ei fiind imprevizibilă, ar putea fi mai ușoară la copii decât la adulți. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru decelarea acestor reacții în primele 12 ore după prima doză de antibiotic (vezi mai jos).

COMPLICAȚII

Trombocitopenia moderată-severă, deși neasociată cu un prognostic fatal, este o modificare tipică în FRC acută. Complicațiile de tip hemoragic, precum epistaxisul, purpura, hemoptizia, hematemeza, diareea sangvinolentă, hematuria, hemoragiile subarahnoidiene și cerebrale, ruptura splenică și hemoragia retiniană, sunt mai frecvente în cazul FRTP. Deși decesul produs prin FRC în America de Nord este rar, această infecție a fost asociată cu complicații în timpul sarcinii, incluzând avortul spontan, nașterea prematură sau decesul neonatal.

Reacția Jarisch-Herxheimer este o exacerbare a simptomelor care poate apărea în cursul tratamentului inițial al febrei recurente cu un antibiotic eficient. În timpul acestei reacții, spirochetele dispar rapid din circulație și se produce eliberarea masivă de citokine. Probabilitatea producerii reacției Jarisch-Herxheimer nu este predictibilă fiabil în cazul FRC. Reacția este frecventă la pacienții cu FRP tratați cu tetraciclină. Tratamentul cu penicilină alterează rapid morfologia spirochetelor care se divid, făcându-le sensibile la fagocitoză. Printre simptomele reacției Jarisch-Herxheimer se numără frecvent hipotensiunea, tahicardia, frisoanele, contracturile, diaforeza și creșterea marcată a temperaturii corpului. Reacția începe tipic în decurs de 1-4 ore de la prima doză de antibiotic, iar simptomele pot fi extrem de severe. Când este posibil, pacienții cu FRP care dezvoltă reacția Jarisch-Herxheimer trebuie transferați într-o secție de terapie intensivă, pentru monitorizarea atentă a echilibrului hidric, a presiunii arteriale și venoase centrale și a

funcției miocardice. Decesul, cel mai frecvent secundar colapsului cardiovascular, a fost raportat drept o complicație a acestei reacții la pacienții cu FRP. Pacienții cu FRC și reacție Jarisch-Herxheimer trebuie de asemenea monitorizați strict. Totuși, nu a fost raportat decesul prin reacție Jarisch-Herxheimer la pacienții cu febră recurentă contractată în America de Nord, în pofida severității acestei reacții. S-a demonstrat că meptazinol, un agonist parțial opioid, reduce severitatea simptomelor, dar acest tratament nu a fost studiat minuțios.

PROGNOSTIC

Probabilitatea de deces este mai mare dacă febra recurentă este contractată de la păduche decât de la căpușă. Statusul nutrițional poate juca un rol important în evoluția pacientului. FRP apare frecvent în regiuni afectate de foamete sau de suprapopulare, unde nutriția poate fi deficitară și comorbiditățile pot complica diagnosticul sau evoluția bolii. În rândul persoanelor tratate, rata de fatalitate este de 5% pentru FRP și mult mai scăzută pentru FRC. Cele două specii *Borrelia* asociate cu o rată de fatalitate relativ crescută prin febră recurentă sunt *B. recurrentis* (transmisă de păduche) și *B. duttonii* (transmisă de căpușă).

PROFILAXIE

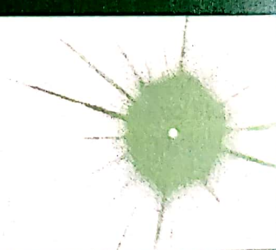
Prevenirea FRC cuprinde evitarea clădirilor infestate cu rozătoare și căpușe, precum și a zonelor din mediu infestate, ca vizuinele animalelor sau peșterile. Specialiștii în sănătatea mediului din departamentele locale de sănătate și din serviciile de eliminare a dăunătorilor pot fi consultați cu privire la eliminarea rozătoarelor din locuințe și din cabanele de vacanță și limitarea habitatului propice rozătoarelor din jurul locuințelor (de exemplu, prin îndepărtarea materialelor propice cuibăritului rozătoarelor din pereți, tavane și podele). Tratarea chimică a zonelor infestate cu rozătoare trebuie efectuată doar de specialiștii în deratizare. Contactul cu căpușele și posibilele gazde animale trebuie să aibă loc doar când persoanele poartă mănuși, având în vedere că FRC a fost contractată prin contactul pielii cu sângele contaminat (de exemplu, în accidente de laborator sau în transfuzii de sânge). Purtarea vestimentației care protejează pielea (de exemplu, pantaloni lungi și cămăși cu mânecă lungă) și aplicarea substanțelor repelente pentru insecte, cum ar fi DEET și permetrina, pe pielea expusă, respectiv pe vestimentație, pot preveni transmiterea bolii de la căpușele tari și posibil și de la căpușele moi în unele situații (de exemplu, în peșteri sau, ca o măsură parțială de protecție, în timpul somnului). Protecția în timpul somnului într-o clădire potențial infestată poate fi furnizată cel mai bine de repelenții topici. Trebuie evitat dormitul pe podea sau în patul lipit de perete.

Pentru a preveni FRP este necesară prevenirea infestării cu păduchi prin promovarea igienei personale (de exemplu, îmbăierea) și prin despăducherea sistematică (de exemplu, prin aplicarea de permetrină pe îmbrăcăminte). Spălarea sau îndepărtarea hainelor și a lenjeriei de pat infestate este o altă măsură importantă. Controlul epidemiilor poate implica folosirea pe scară largă a antibioticelor.

FRP este raportabilă prin departamentele de sănătate publică locale din statele în care boala este endemică. Departamentele de sănătate publică statale păstrează o listă cu bolile care trebuie raportate. În aceste state este încurajată raportarea cazurilor diagnosticate. Datele de supraveghere obținute din cazurile raportate sunt vitale pentru înțelegerea mai bună a acestei boli transmise de căpușă. Raportarea cazurilor de FRC poate conduce la prevenirea și educarea publicului și a medicilor cu privire la epidemiologia și la tabloul clinic al bolii.

CAPITOLUL 78

BORELIOZA LYME



Allen C. Steere

DEFINIȚIE

Borelioza Lyme este cauzată de o spirochetă, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmisă de căpușele complexului *Ixodes ricinus*. Infecția debutează de obicei cu o leziune cutanată caracteristică, extensibilă, eritemul migrator (EM; stadiul 1, infecție localizată). După câteva zile sau săptămâni, spirochetele se pot răspândi în diferite locuri (stadiul 2, infecție diseminată). Manifestările posibile ale infecției diseminate cuprind leziuni cutanate secundare anulare, meningită, nevrită craniană, radiculonevrită, nevrită periferică, cardită, bloc de nod atrioventricular sau durere migratorie

musculoscheletică. Luni sau ani mai târziu (de obicei după perioade de infecție latentă), pot apărea artrita persistentă sau intermitentă, encefalopatia cronică sau polineuropatia ori acrodermatita (stadiul 3, infecție persistentă). Majoritatea pacienților prezintă simptomele precoce ale bolii în timpul verii, dar infecția poate să nu devină simptomatică până când progresează spre stadiul 2 sau 3.

Boala Lyme a fost recunoscută drept entitate distinctă în 1976, datorită grupării geografice a copiilor din Lyme, Connecticut, despre care se credea că au artrită reumatoidă juvenilă. A devenit evident că boala Lyme era o boală multisistemică ce afecta în principal pielea, sistemul nervos, cordul și articulațiile. Studiile epidemiologice pe pacienții cu EM au indicat ca vectori ai bolii anumite căpușe *Ixodes*. La începutul secolului XX, EM a fost descris în Europa și atribuit mușcăturilor căpușelor *I. ricinus*. În 1982, o spirochetă necunoscută anterior, care în prezent poartă numele *Borrelia burgdorferi*, a fost extrasă din căpușele *Ixodes scapularis* și apoi de la pacienții cu boala Lyme. Această entitate se numește în prezent boala Lyme sau borelioza Lyme.

AGENTUL ETIOLOGIC

B. burgdorferi, agentul cauzal al bolii Lyme, este o bacterie microaerofilă cu necesități nutriționale deosebite. Genomul spirochetei este relativ mic (~1,5 Mb) și alcătuit dintr-un cromozom liniar neobișnuit de 950 kb și 17-21 de plasmide liniare și circulare. Cel mai notabil aspect al genomului *B. burgdorferi* este că prezintă secvențe pentru peste 100 de lipoproteine cunoscute sau anticipate, un număr mai mare decât al oricărui alt microorganism. Spirocheta are puține proteine cu activitate de biosinteză și depinde de gazdă pentru majoritatea necesităților ei nutriționale. Nu are secvențe pentru toxine identificabile.



În prezent, 13 specii de borelii strâns înrudite sunt grupate sub denumirea de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* în sens larg). Infecția la om, denumită borelioza Lyme, este cauzată în principal de trei genospecii patogene identificate genetic: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* propriu-zisă, de aici înainte denumită *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii*. *B. burgdorferi* este singura cauză de infecție în SUA. Toate cele trei genospecii se întâlnesc în Europa, iar ultimile două specii apar în Asia.

Tulpinile de *B. burgdorferi* au fost subîmpărțite în funcție de câteva modalități de tipare, inclusiv una bazată pe variațiile de secvență ale proteinei C de pe suprafața externă (OspC) și alta bazată pe diferențele din regiunea spacer intergenică a ARNr 16S-23S (RST sau IGS). Conform acestor sisteme de tipare, este evident că tulpinile de *B. burgdorferi* diferă ca patogenitate. Tulpinile OspC tipul A (RST1) par să fie în mod special virulente și este posibil să fi jucat un rol în apariția bolii Lyme în forma epidemică la sfârșitul secolului XX.

EPIDEMIOLOGIE



Cele 13 specii cunoscute de *B. burgdorferi sensu lato* trăiesc în natură în cicluri enzootice care cuprind 14 specii de căpușe ce fac parte din complexul *I. ricinus*. *I. scapularis* (Fig. 132-1) este vectorul principal în estul Statelor Unite, din Maine până în Georgia, și în statele Wisconsin, Minnesota și Michigan din vestul mijlociu. *I. pacificus* este vector în statele vestice California și Oregon. Boala este contractată pe teritoriul Europei (din Marea Britanie în Scandinavia până în partea europeană a Rusiei), unde vectorul este *I. ricinus*, și în partea asiatică a Rusiei, în China și în Japonia, unde vectorul este *I. persulcatus*. Acestea pot transmite și alte boli. În SUA, *I. scapularis* transmite și babesioza și anaplasmoza umană, iar în Europa și în Asia, *I. ricinus* și *I. persulcatus* transmit și encefalita de căpușă.

Căpușele din complexul *I. ricinus* trec prin stadiile de larvă, nimfă și adult. În fiecare stadiu au nevoie de aport de sânge. Riscul de infecție într-o anumită zonă depinde în mare parte de densitatea acestor căpușe, precum și de obiceiurile lor de hrănire și de gazdele animale, care au evoluat diferit în diverse locuri. În cazul *I. scapularis* din nord-estul Statelor Unite, șoarecele cu picioare albe și anumite alte rozătoare sunt gazdele preferate pentru larvele și nimfele imature. Este foarte important ca ambele stadii imature ale căpușei să se hrănească de la aceeași gazdă, deoarece ciclul vital al spirochetelor depinde de transmiterea orizontală: la începutul verii, de la nimfele infectate la șoareci, iar la sfârșitul verii, de la șoarecii infectați la larve, care ulterior își pierd învelișul, devenind nimfe infectate care vor începe din nou ciclul anul următor. Căpușa mică în stadiul de nimfă este în principal responsabilă de transmiterea bolii la oameni în lunile de la începutul verii. Cerbul cu coada albă, care nu este implicat în ciclul vital al spirochetelor, este gazda preferată pentru stadiul adult al *I. scapularis* și pare esențial pentru supraviețuirea căpușei.

Boala Lyme este în prezent cea mai frecventă infecție transmisă prin vectori în SUA și în Europa. De când a început supravegherea de către Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) în 1982, numărul cazurilor din SUA a crescut dramatic. În prezent, în fiecare vară sunt raportate peste 25 000 de cazuri noi. În Europa, cele mai ridicate frecvențe au fost raportate în centrul continentului și în Scandinavia.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Pentru a-și menține ciclul enzootic complex, *B. burgdorferi* trebuie să se adapteze la două medii foarte diferite: căpușa și mamiferul-gazdă. Spirocheta exprimă proteina de suprafață A (OspA) în intestinul mijlociu al căpușei, în timp ce OspC este supraexprimată (suprareglare) pe măsură ce microorganismul se deplasează spre glanda salivară a căpușei. Acolo OspC se leagă de o proteină a glandei salivare a căpușei (Salp15), necesară pentru infectarea mamiferului gazdă. Căpușa trebuie să stea atașată de obicei cel puțin 24 de ore pentru transmiterea *B. burgdorferi*.

După injectarea în pielea omului, *B. burgdorferi* poate migra spre exterior, producând EM, și poate disemina pe cale hematogenă sau limfatică la alte organe. Singurii factori de virulență cunoscuți ai *B. burgdorferi* sunt proteinele de suprafață, care permit spirochetelor să se atașeze de proteinele, integrinele, glicozaminoglicanii sau glicoproteinele mamiferelor. De exemplu, răspândirea prin piele și alte matrici tisulare poate fi facilitată de legarea plasminogenului

uman și a activatorilor săi de suprafața spirochetei. Unele tulpini de *Borrelia* se leagă de proteinele de suprafață reglatoare ale complementului (FHL-1/reconectina sau factorul H), care ajută la protejarea spirochetei de liza mediată de complement. Diseminarea microorganismului în sânge este facilitată de legarea de receptorul pentru fibrinogen de pe trombocitele activate ($\alpha_{IIb}\beta_3$) și de receptorul pentru vitronectină ($\alpha_v\beta_3$) de pe celulele endoteliale. Așa cum indică numele, proteinele spirochetei A și B care leagă decorina se atașează de decorină, un glicozaminoglican de pe fibrilele de colagen. Această legătură poate explica de ce microorganismul este așezat frecvent în rând cu fibrilele de colagen în matricea extracelulară din cord, din sistemul nervos sau din articulații.

Pentru a controla și a eradica *B. burgdorferi*, gazda declanșează răspunsurile imune atât înnăscut, cât și dobândit, conducând la distrugerea spirochetelor mediată de anticorpi și de macrofage. Ca parte a răspunsului imun înnăscut, complementul poate liza spirochetele din piele. Chemokinele eliberate de celulele constitutive ale pielii conduc la recrutarea neutrofilelor și a macrofagelor, acestea din urmă secretând citokine proinflamatoare puternice. Scopul răspunsului imun adaptativ (dobândit) pare să fie producția de anticorpi specifici, care opsonizează microorganismul, un pas necesar pentru distrugerea optimă a spirochetelor. Studiile care au utilizat o matrice proteică cu exprimarea a ~1 400 de proteine a *B. burgdorferi* au detectat anticorpi contra a 89 de proteine ale spirochetelor (în principal lipoproteine ale suprafeței externe) la o populație de pacienți cu artrită Lyme. Examinarea histologică a tuturor țesuturilor afectate a relevat un infiltrat de limfocite, macrofage și plasmocite, cu un oarecare grad de afectare vasculară (inclusiv vasculită ușoară sau ocluzie hipervasculară). Aceste elemente sugerează că spirochetele ar fi putut fi prezente în interiorul sau în jurul vaselor de sânge.

În infecția enzootică, spirochetele *B. burgdorferi* trebuie să supraviețuiască acestui atac imun doar în timpul lunilor de vară, înainte de a se întoarce la căpușele în stadiul de larvă, pentru a începe din nou ciclul în anul următor. Dimpotrivă, infecția la om este un eveniment ce reprezintă un impas pentru spirochete. În decurs de câteva săptămâni sau luni, mecanismele imune înnăscute și dobândite, chiar și în absența tratamentului antibiotic, controlează infecția diseminată și simptomele sistemice se atenuează. Totuși, fără tratament antibiotic spirochetele pot supraviețui în nișe localizate câțiva ani. De exemplu, infecția cu *B. burgdorferi* în SUA poate cauza artrită persistentă sau, în cazuri rare, encefalopatie subtilă ori polineuropatie. Astfel, mecanismele imune par să reușească în final eradicarea parțială sau totală a *B. burgdorferi* din nișele selectate, incluzând articulațiile sau sistemul nervos.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția precoce: stadiul 1 (infecția localizată)

Datorită dimensiunii mici a căpușelor ixodide în stadiul de nimfă, majoritatea pacienților nu își aduc aminte de mușcătura precedentă de căpușă. După o perioadă de incubație de 3-32 de zile, eritemul migrator (EM), apărut la locul mușcăturii de căpușă, debutează de obicei ca o maculă sau papulă roșie care se extinde lent, formând o leziune anulară mare (**Fig. 78-1**). Pe măsură ce leziunea se mărește, apar frecvent o margine externă de culoare roșu-intens și clarificarea parțială centrală. Centrul leziunii devine câteodată intens eritematos și indurat, vezicular sau necrozat. În alte cazuri, leziunea în expansiune rămâne de culoare roșu-intens uniform, apar câteva inele roșii în interiorul unui inel extern sau regiunea centrală devine albastră înainte ca leziunea să se clarifice. Deși EM poate fi localizat oriunde, localizările frecvente sunt mai ales coapsa, regiunea inghinală și axila. Leziunea este caldă, dar frecvent nedureroasă. Aproximativ 20% dintre pacienți nu prezintă această manifestare cutanată caracteristică.

Infecția precoce: stadiul 2 (infecția diseminată)

În cazurile înregistrate în SUA, *B. burgdorferi* diseminează frecvent pe cale hematogenă în multiple locuri, în decurs de câteva zile sau săptămâni după debutul EM. În aceste cazuri pacienții pot dezvolta leziuni cutanate anulare, cu aspect similar leziunii inițiale. Afectarea cutanată este acompaniată frecvent de cefalee severă, ușoară rigiditate nucală, febră, frisoane, durere osoasă și musculară migratorie, artralgii și stare de rău accentuată și fatigabilitate. Printre manifestările mai rare se numără limfadenopatia generalizată sau splenomegalia, hepatita, odinofagia, tusea neproductivă, conjunctivita, irita sau edemul testicular. Cu excepția fatigabilității și a letargiei, frecvent constante, semnele și simptomele precoce de boală Lyme sunt în mod tipic intermitente și schimbătoare. Chiar și la pacienții netratați, simptomele precoce devin de obicei mai puțin severe sau dispar în câteva săptămâni. La 15% dintre pacienți infecția se manifestă prin aceste simptome sistemice nespecifice.

Simptomele sugestive pentru iritația meningiană pot apărea precoce în evoluția bolii Lyme când este prezent



FIGURA 78-1
Leziune clasică de eritem migrator, cu diametrul de 9 cm, localizată în proximitatea axilei drepte. Leziunea prezintă clarificarea centrală parțială, o margine externă roșu-intens și un centru în formă de țintă *(prin amabilitatea Vijay K. Sikand, MD; cu permisiune.)*

EM, dar de obicei nu sunt asociate cu pleiocitoza lichidului cefalorahidian (LCR) sau cu un deficit neurologic obiectiv. După câteva săptămâni sau luni, circa 15% dintre pacienții netratați dezvoltă anomalii neurologice evidente, printre care meningită, semne subtile de encefalită, nevrită craniană (inclusiv paralizie facială bilaterală), radiculoneuropatie senzitivă sau motorie, neuropatie periferică, mononevrită multiplex, ataxie cerebeloasă sau mielită, de sine stătătoare sau în combinații diverse. În SUA, tiparul obișnuit constă din semne fluctuante de meningită însoțite de paralizie facială și radiculoneuropatie periferică. În LCR se întâlnește pleiocitoza limfocitară (~100 celule/μL), frecvent însoțită de proteinorahie crescută și glicorahie normală sau ușor scăzută. În Europa și în Asia, primul semn neurologic este în mod caracteristic durerea radiculară, urmată de apariția pleiocitozei LCR (numită meningopolinevrită sau *sindromul Bannwarth*); semnele meningiene sau de encefalită sunt frecvent absente. La copii nervul optic poate fi afectat din cauza inflamației sau a hipertensiunii intracraniene, care pot conduce la orbire. Aceste anomalii neurologice precoce se remit de obicei complet în câteva luni, dar în cazuri rare poate apărea mai târziu afectarea neurologică cronică.

În decurs de câteva săptămâni de la debutul bolii, la 8% dintre pacienți apare afectarea cardiacă. Cel mai frecvent apare blocul atrioventricular de grad variabil (de gradul I, Wenckebach sau complet). Unii pacienți pot avea afectare cardiacă difuză, incluzând modificări electrocardiografice de miopericardită acută, disfuncție ventriculară stângă la examinarea cu radioizotopi sau (în cazuri rare) cardiomegalie ori pancardită. Afectarea cardiacă persistă de obicei doar câteva săptămâni, dar poate reapărea. În Europa a fost raportată cardiomiopatia cronică determinată de *B. burgdorferi*.

În timpul acestui stadiu durerea musculo-scheletică este frecventă. Tiparul clasic cuprinde dureri migratorii la nivelul articulațiilor, al tendoanelor, al burselor, al mușchilor sau al oaselor (de obicei fără tumefacție articulară), care persistă câteva ore sau zile și afectează concomitent una sau două localizări.

Infecția tardivă: stadiul 3 (infecția persistentă)

La câteva luni după debutul infecției, ~60% dintre pacienții din SUA care nu au primit tratament antibiotic dezvoltă artrită francă. Tabloul tipic cuprinde puseuri intermitente de artrită oligoarticulară în articulațiile mari (în special în genunchi), cu durată de câteva săptămâni sau luni pentru o anumită articulație. Numărul de pacienți care continuă să prezinte puseuri recurente scade în fiecare an. Totuși, într-un procentaj mic din cazuri, afectarea articulațiilor mari, de obicei a unuia sau a ambilor genunchi, persistă și poate conduce la eroziunea cartilajului sau a osului.

Numărul de leucocite din lichidul intraarticular variază de la 500 la 110 000/μL (în medie 25 000/μL), majoritatea fiind polimorfonucleare. Testele pentru factorul reumatoid sau anticorpii antinucleari dau rezultate negative în general. Examinarea probelor de biopsie din mucoasa sinovială relevă depozite de fibrină, hipertrofie viloasă, proliferare vasculară, leziuni microangiopatice și un infiltrat important cu limfocite și plasmocite.

Deși majoritatea pacienților cu artrită Lyme răspund bine la terapia cu antibiotice, un mic procent dintre cei din nord-estul Statelor Unite au artrită persistentă câteva luni sau chiar câțiva ani după eradicarea completă sau aproape completă a spirochetelor din articulații prin tratament antibiotic. Prin comparație cu pacienții care răspund la antibioterapie, cei cu artrită refractară la antibiotice sunt infectați mai frecvent cu tulpinile RST1 de *B. burgdorferi*, au o frecvență mai mare a anumitor molecule ale complexului major de histocompatibilitate de clasa a II-a (în special moleculele HLA-DRBI*0401 sau *0101) care se leagă de un epitop al OspA ($OspA_{163-175}$) și prezintă frecvent recunoașterea acestui epitop de către limfocitele T. În plus, acești pacienți au niveluri semnificativ mai mari de chemokine și citokine proinflamatorii în lichidul articular (în special CXCL9 și interferon γ) față de cei care răspund la tratamentul antibiotic. Aceste niveluri crescute persistă după terminarea terapiei antibiotice, când reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru detectarea ADN-ului de *B. burgdorferi* este în mod uniform negativă. S-a presupus că la aceste persoane cu susceptibilitate genetică *B. burgdorferi* poate declanșa autoimunitatea localizată, cu specificitate de țesut, în mediul proinflamator din articulații.

Deși rară, afectarea neurologică cronică se poate manifesta la luni sau ani după debutul infecției, câteodată după perioade lungi de infecție latentă. Cea mai frecventă formă de afectare cronică a sistemului nervos central este encefalopatia subtilă cu perturbări de memorie, de dispoziție sau de somn, iar cea mai frecventă formă de neuropatie periferică este polineuropatia axonală, manifestată prin parestezie distală sau durere radiculară spinală. Pacienții cu encefalopatie prezintă frecvent dovada perturbărilor de memorie la testele neuropsihologice și rezultate anormale la analiza LCR. În cazul polineuropatiei, electromiografia evidențiază modificări extensive la nivelul segmentelor proximale și distale ale nervilor. Encefalomielita sau leucoencefalita, o manifestare rară a boreliozei Lyme, asociată în principal cu infecția cu *B. garinii* în Europa, reprezintă o afectare neurologică severă, care poate cuprinde parapareză spastică, disfuncția vezicii urinare prin leziuni de neuron motor central și rareori leziuni ale substanței albe periventriculare.



Acrodermatita cronică atrofică, manifestarea cutanată tardivă a boreliozei Lyme, a fost asociată în principal cu infecția cu *B. afzelii* în Europa și în Asia. A fost observată mai frecvent în special la femeile vârstnice. Leziunile cutanate, localizate de obicei pe suprafața acrală a brațului sau a piciorului, debutează insidios cu colorarea violacee-roșcată; ele devin sclerozante sau atrofice în decurs de câțiva ani.

Tiparele de bază ale boreliozei Lyme sunt similare în toată lumea, dar există variații regionale, în primul rând între boala întâlnită în America de Nord, cauzată exclusiv de *B. burgdorferi*, și cea întâlnită în Europa, determinată în principal de *B. afzelii* și *B. garinii*. În cazul fiecărei specii *Borrelia*, infecția debutează de obicei cu EM. Totuși, *B. burgdorferi* diseminează frecvent pe suprafață largă, determină în mod special afectare de tip artritic și poate cauza artrită refractară la antibiotice. *B. garinii* diseminează pe o suprafață mai redusă, dar este mai ales neurotropă și poate cauza encefalomielită boreliană. *B. afzelii* infectează frecvent doar pielea, dar poate persista aici, putând să determine câteva dermatoborelioze diferite, inclusiv acrodermatita cronică atrofică.

Sindromul post-Lyme (boala Lyme cronică)

În pofida rezoluției manifestărilor obiective ale infecției după antibioterapie, un procentaj mic de pacienți prezintă dureri, manifestări neurocognitive sau fatigabilitate luni sau ani mai târziu. Acest sindrom este similar sau nu poate fi diferențiat de sindromul de oboseală cronică (Cap. 33) și de fibromialgie. Comparativ cu simptomele bolii Lyme active, simptomele post-Lyme tind să fie mai generalizate și debilitante și cuprind fatigabilitate marcată, cefalee severă, durere musculoscheletică difuză, puncte sensibile la palpare simetrice în locuri caracteristice, durere și redoare la nivelul multor articulații, parestezii difuze, dificultăți de concentrare și tulburări de somn. Pacienții cu acest sindrom nu au dovezi de inflamație articulară, au rezultate normale la testele neurologice și pot suferi de anxietate și depresie. Din contră, manifestările tardive ale bolii Lyme, printre care artrita, encefalopatia și neuropatia, sunt asociate de obicei cu simptome sistemice minime. În prezent nu există dovezi care să indice că simptomele persistente după curele de antibioterapie recomandate sunt cauzate de infecția activă.

DIAGNOSTIC

Cultivarea *B. burgdorferi* pe mediul Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite stabilirea diagosticului cert, dar a fost folosită în principal în studiile de cercetare. Mai mult, cu câteva excepții, s-au obținut culturi pozitive doar precoce în cursul bolii, în special din probele de biopsie din leziunile cutanate de EM, mai rar din probele de sânge și ocazional din probele de LCR. Mai târziu în cursul infecției, PCR este mult superioară culturilor pentru detectarea ADN-ului de *B. burgdorferi* în lichidul articular, aceasta fiind utilizarea principală a testării PCR în boala Lyme. Totuși, sensibilitatea determinărilor PCR din LCR prelevat de la pacienții cu neuroborelioză a fost mult mai scăzută. Examenul PCR pare să aibă un rol mic sau insignifiant în detectarea ADN-ului de *B. burgdorferi* în probele de sânge sau urină. De asemenea, această procedură trebuie controlată atent, pentru a preveni contaminarea.

Din cauza problemelor asociate cu detectarea directă a *B. burgdorferi*, boala Lyme este diagnosticată de obicei prin recunoașterea tabloului clinic caracteristic cu confirmare serologică. Deși testarea serologică poate da rezultate negative în primele câteva săptămâni de infecție, majoritatea pacienților prezintă anticorpi împotriva *B. burgdorferi* după această perioadă. Testele serologice sunt limitate deoarece nu fac distincție între infecția activă și cea inactivă. Pacienții cu boală Lyme anterioară, în special în cazurile în care boala progresează spre stadiile tardive, rămân frecvent seropozitivi mai mulți ani, chiar după tratamentul antibiotic adecvat. În plus, 10% dintre pacienți sunt seropozitivi ca urmare a infecției asimptomatice. Dacă aceste persoane dezvoltă ulterior o altă boală, testele serologice pentru boala Lyme pot cauza confuzie cu privire la diagnostic. Conform unui algoritm publicat de Colegiul American al Medicilor (**Tabelul 78-1**), testele serologice pentru boala Lyme sunt recomandate doar pacienților cu probabilitate de boală Lyme cel puțin intermediară pretestare, cum ar fi cei cu artrită oligoarticulară. Nu ar trebui utilizate ca procedură de screening la pacienții cu sindroame algice sau de fatigabilitate. La aceștia probabilitatea unui rezultat serologic fals-pozitiv este mai mare decât cea unui rezultat pozitiv real.

Pentru analiza serologică a bolii Lyme în SUA, CDC recomandă o abordare în doi pași, prin care probele sunt testate mai întâi folosind reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA), iar testele echivoce sau pozitive sunt testate apoi cu Western blot. În timpul primei luni de infecție trebuie determinate răspunsurile la spirochete, de tip atât IgM, cât și IgG, preferabil din ambele probe de ser, din faza acută și din cea de convalescență. Aproximativ 20-30% dintre pacienți au un răspuns pozitiv detectabil în serurile din faza acută, în timp ce 70-80% au un răspuns pozitiv în timpul convalescenței (2-4 săptămâni mai târziu). După 4-8 săptămâni de infecție, când deja majoritatea pacienților cu boala Lyme activă au infecție diseminată, sensibilitatea și specificitatea răspunsului IgG la spirochete sunt foarte mari, aproximativ 99% în abordarea cu două teste, ELISA și Western blot. La acest moment și ulterior, un singur test (cel pentru IgG) este suficient de obicei. La persoanele cu durata bolii de peste două luni, un singur rezultat pozitiv la testul pentru IgM este probabil fals-pozitiv și în consecință nu trebuie folosit pentru a susține diagnosticul.

Conform criteriilor actuale adoptate de CDC, testul Western blot IgM este considerat pozitiv dacă sunt prezente două dintre următoarele trei benzi: 23, 29 și 41 kDa. Totuși, combinația de benzi 23 kDa și 41 kDa poate reprezenta un rezultat fals-pozitiv. Folosirea incorectă sau interpretarea greșită a testelor Western blot IgM a constituit un

TABELUL 78-1

ALGORITMUL PENTRU TESTAREA PENTRU BOALA LYME ȘI TRATAMENTUL ACESTEIA

PROBABILITATEA PRETESTARE	EXEMPLU	RECOMANDARE
Mare	Pacienți cu eritem migrator	Terapie antibiotică empirică fără testare serologică
Intermediară	Pacienți cu artrită oligoarticulară	Testare serologică și tratament antibiotic dacă rezultatele testului sunt pozitive
Mică	Pacienți cu simptome nespecifice (mialgii, artralgii, fatigabilitate)	Fără testare serologică și fără tratament antibiotic

Sursa: Adaptat după recomandările Colegiului American al Medicilor (G Nichol et al: Ann Intern Med 128:37, 1998, cu permisiune).

factor al diagnosticului incorect de boală Lyme la pacienții cu alte afecțiuni. Un test Western blot IgG este considerat pozitiv dacă sunt prezente cinci dintre următoarele zece benzi: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 și 93 kDa. La cazurile din Europa, răspunsul prin anticorpi are o amploare mai scăzută, iar existența nu doar a unui singur set de criterii pentru interpretarea testelor imunoblot conduce la sensibilitate și specificitate mari pentru toate țările.

Cel mai promițător test serologic de generația a doua este ELISA IgG cu peptida C6, care utilizează un omolog 26-mer al regiunii invariabile IR6 din componența lipoproteinei VlsE a *B. burgdorferi*. Rezultatele obținute prin acest test sunt similare celor dobândite prin abordarea standard cu două teste (ELISA IgM și IgG și Western blot cu lizare cu ultrasunete). Principalul avantaj al metodei ELISA cu peptidă C6 este detectarea precoce a unui răspuns IgG, făcând testul IgM nenecesar. Totuși, nu toți pacienții cu boala Lyme tardivă au un răspuns la peptida C6, iar acest test nu este atât de specific precum Western blot cu lizare cu ultrasunete. Astfel, în prezent este recomandată în continuare abordarea cu două teste care cuprinde Western blot. La fel ca răspunsurile la testele cu lizare cu ultrasunete, răspunsul la peptida VlsE poate persista luni sau ani după tratamentul antibiotic cu succes. În consecință, persistența anticorpilor anti-VlsE nu poate fi echivalată cu persistența spirochetelor în boala Lyme.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

EM clasic este un eritem cu extindere lentă, frecvent cu clarificare centrală. Dacă leziunea se extinde puțin, poate reprezenta papula roșie asociată unei mușcături de căpușă neinfectată. Dacă leziunea se extinde rapid, poate fi vorba despre celulită (de exemplu, celulită streptococică) sau despre o reacție alergică, posibil la saliva căpușei. În cazul pacienților cu leziuni anulare secundare se poate crede că au eritem polimorf, dar nici apariția leziunilor mucoase buloase și nici afectarea palmelor și a plantelor nu reprezintă caracteristici ale infecției cu *B. burgdorferi*. În sud-estul Statelor Unite, o leziune cutanată similară EM, câteodată cu simptome sistemice ușoare, poate fi asociată mușcăturilor căpușei *Amblyomma americanum*. Totuși, cauza acestei erupții asociate căpușei din sudul SUA nu a fost identificată încă.

În Statele Unite, căpușele *I. scapularis* pot transmite nu doar *B. burgdorferi*, ci și *Babesia microti*, un parazit al eritrocitelor (Cap. 120), sau *Anaplasma phagocytophilum*, agentul anaplasmozei granulocitare umane (în trecut ehrilichioza granulocitară umană; Cap. 79). Deși babesioza și anaplasmoza sunt cel mai frecvent asimptomatice, infecția cu oricare dintre acești trei agenți poate cauza simptome sistemice nespecifice, iar pacienții coinfectați pot avea simptome mai severe sau mai persistente decât cei infectați cu un singur agent. Hemoleucograma standard poate oferi indicii privind prezența coinfecției. Anaplasmoza poate cauza leucopenie sau trombocitopenie, iar babesioza poate determina trombocitopenie sau (în cazuri grave) anemie hemolitică. Răspunsurile serologice de tip IgM pot produce confuzii în stabilirea diagnosticului. De exemplu, *A. phagocytophilum* poate determina un răspuns pozitiv de tip IgM la *B. burgdorferi*. Frecvența coinfecției în diferite studii a fost variabilă. Într-un studiu prospectiv, 4% dintre pacienții cu EM au prezentat dovezi ale coinfecției.

Paralizia facială cauzată de *B. burgdorferi*, care se produce în faza precoce diseminată a infecției (frecvent în iulie, august sau septembrie), este recunoscută de obicei prin asocierea cu EM. Totuși, în cazuri rare, paralizia facială fără EM poate fi manifestarea de prezentare a bolii Lyme. În astfel de cazuri, ambele răspunsuri la spirochete, IgM și IgG, sunt pozitive de obicei. Cei mai frecvenți agenți infecțioși care determină apariția paraliziei faciale sunt virusul herpes simplex de tip 1 (paralizia Bell, Cap. 84) și virusul varicelo-zosterian (sindromul Ramsay Hunt, Cap. 85).

Mai târziu în cursul infecției, artrita oligoarticulară Lyme seamănă cel mai mult cu artrita reactivă la adult sau cu forma pauciarticulară a artritei idiopatice juvenile la copil. Pacienții cu artrită Lyme prezintă de obicei cel mai puternic răspuns cu anticorpi IgG întâlnit în borelioza Lyme, cu reactivitate la multe proteine ale spirochetelor.

Cea mai frecventă problemă a diagnosticului este confundarea bolii Lyme cu sindromul de oboseală cronică (Cap. 33) sau cu fibromialgia. Dificultatea diagnosticului constă în faptul că un mic procent dintre pacienți dezvoltă de fapt aceste sindroame algice și de oboseală cronice în asociere cu boala Lyme sau la scurt timp după. Mai mult decât atât, au apărut păreri contrare, prin care sindroamele de durere și oboseală cronică sunt atribuite bolii Lyme cronice când dovezile infecției cu *B. burgdorferi* sunt puține sau absente. În aceste cazuri, sintagma *boală Lyme cronică* este echivalată greșit cu infecția cronică cu *B. burgdorferi*, iar utilizarea tratamentului antibiotic prelungit, periculos și scump nu este justificată.

TRATAMENT Borelioza Lyme

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC Așa cum este subliniat în algoritmul din **Fig. 78-2**, manifestările variate ale bolii Lyme pot fi tratate de obicei cu succes cu antibiotice administrate oral. Excepțiile sunt anomaliile neurologice obiective și blocul atrioventricular de gradul III, tratate în general cu antibiotice i.v. În cazul bolii Lyme precoce, doxiciclina este eficientă și poate fi administrată la bărbați și la femeile care nu sunt însărcinate. Un avantaj al acestui regim terapeutic constă în faptul că este eficient și împotriva *A. phagocytophilum*, transmis de aceeași căpușă care transmite agentul cauzator al bolii Lyme. Amoxicilina, cefuroxim axetil și eritromicina sau antibioticele din aceeași categorie sunt alternativele de linia a doua, a treia, respectiv a patra. La copii amoxicilina este eficientă (nu mai mult de 2 g/zi); în cazurile de alergie la penicilină pot fi folosite cefuroxim axetil sau eritromicină. Spre deosebire de cefalosporinele de generația a doua sau a treia, cele de prima generație, precum cefalexina, nu sunt eficiente.

Pentru pacienții cu infecție localizată la nivelul pielii, o terapie cu durata de 14 zile este în general suficientă. Din contră, pentru pacienții cu infecție diseminată se recomandă o cură de 21 de zile. Aproximativ 15% dintre pacienți prezintă o reacție de tip Jarisch-Herxheimer în

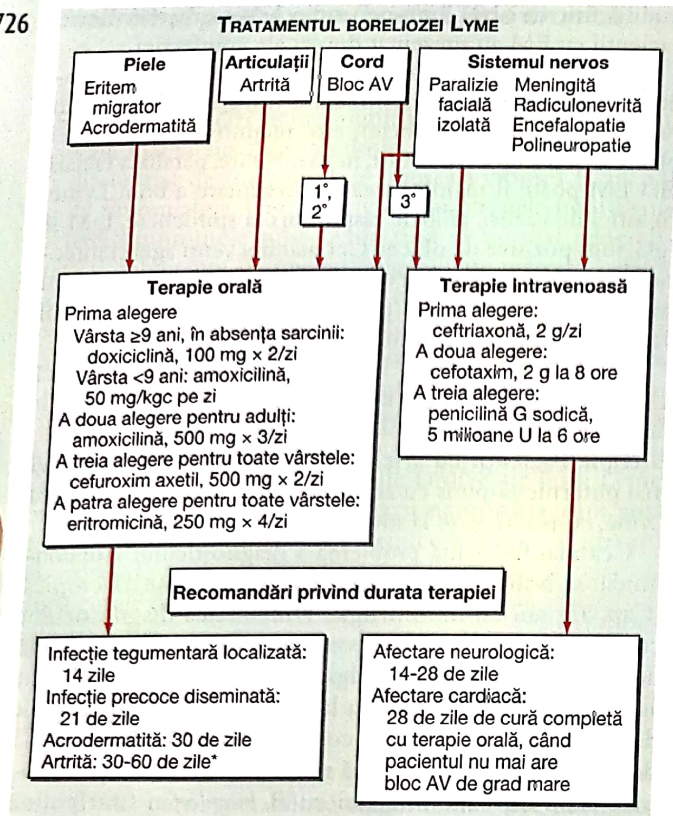


FIGURA 78-2
Algoritmul pentru tratamentul variatelor manifestări acute sau cronice ale boreliozei Lyme. AV, atrioventricular. *Pentru artrita Lyme, ceftriaxona i.v. (2 g administrate o dată pe zi, timp de 14-28 de zile) este de asemenea eficientă și este necesară unui procent mic de pacienți. Totuși, comparativ cu terapia orală, acest regim terapeutic este mai puțin convenabil de administrat, are mai multe efecte adverse și este mai scump.

primele 24 de ore de terapie. În studiile multicentrice, peste 90% dintre pacienții cu boală Lyme precoce tratați cu aceste scheme de tratament au avut o evoluție satisfăcătoare. Deși unii pacienți au raportat simptome după tratament, dovezile obiective ale infecției persistente sau ale recidivei au fost rare și de obicei nu a fost necesară reluarea tratamentului.

Administrarea orală a doxiciclinei sau a amoxicilinei timp de 30 de zile este recomandată pentru tratamentul inițial al artritei Lyme la pacienții fără afectare neurologică concomitentă. La pacienții cu artrită care nu răspund la antibioticele orale este adecvată reluarea tratamentului cu ceftriaxonă i.v. timp de 28 de zile. La pacienții cu artrită la care, în ciuda rezultatului negativ al PCR pentru ADN-ul *B. burgdorferi* în lichidul sinovial, inflamația articulară persistă câteva luni sau chiar câțiva ani după terapia antibiotică orală și i.v., tratamentul cu medicamente antiinflamatoare sau sinovectomia pot fi încununate cu succes.

În SUA terapia antibiotică parenterală este folosită de obicei în cazul anomaliilor neurologice obiective (cu excepția posibilă a paraliziei faciale izolate). Pacienții cu afectare neurologică sunt tratați cel mai frecvent cu ceftriaxonă i.v. timp de 14-28 de zile, dar pot fi eficiente și cefotaxim i.v. sau penicilina G i.v. cu aceeași durată. În Europa, în tratamentul neuroboreliozei acute au fost obținute rezultate similare cu doxiciclină p.o. și antibiotice i.v. La pacienții cu bloc atrioventricular de grad mare sau cu intervalul PR >0,3 secunde se recomandă terapia i.v. cel puțin o parte din cură și monitorizarea cardiacă, dar nu este necesară inserția unui pacemarker permanent.

Este incert cum și dacă infecția asimptomatică trebuie tratată, dar pacienții cu asemenea infecție primesc frecvent o cură de antibiotice orale. Deoarece transmiterea materno-fetală a *B. burgdorferi* pare să se producă rareori (sau deloc), este recomandată terapia standard pentru manifestările bolii la gravide. Persistența pe termen lung a *B. burgdorferi* după tratamentul cu schemele de tratament recomandate în prezent nu a fost documentată în niciun studiu cu număr mare de pacienți. Deși ocazional un pacient necesită administrarea celei de-a doua cure cu antibiotice, în tratamentul bolii Lyme nu sunt indicate curele de antibiotice multiple, repetate.

BOALA LYME CRONICĂ După tratamentul adecvat pentru boala Lyme, un mic procent dintre pacienți continuă să prezinte simptome, în principal durere musculo-scheletică, dificultăți neurocognitive sau fatigabilitate. Această *boală Lyme cronică* sau *sindromul post-Lyme* este o afecțiune debilitantă, similară sindromului de oboseală cronică sau fibromialgiei. Într-un studiu amplu, un grup de pacienți cu sindrom post-Lyme a primit ceftriaxonă i.v. 30 de zile, urmată de doxiciclină p.o. 60 de zile, în timp ce alt grup a primit preparate placebo i.v. și p.o. pentru aceeași durată. Nu s-au găsit diferențe semnificative între grupuri cu privire la numărul de pacienți care au declarat că simptomele lor s-au ameliorat, s-au agravat sau au rămas la fel. Tratamentul cel mai bun pentru aceștia este mai degrabă cel simptomatic, decât curele prelungite de antibiotice.

PROFILAXIA DUPĂ O MUȘCĂTURĂ DE CĂPUȘĂ Riscul de infecție cu *B. burgdorferi* după o mușcătură de căpușă recunoscută este atât de mic, încât profilaxia antibiotică nu este indicată de rutină. Totuși, dacă este depistată o nimfă de *I. scapularis* atașată, încastrată în tegument, sau dacă se anticipează că monitorizarea va fi dificilă, poate fi administrată o doză unică de 200 mg de doxiciclină, care de obicei previne boala Lyme dacă e administrată în decurs de 72 de ore după mușcătura de căpușă.

PROGNOSTIC

Răspunsul la tratament este optim precoce în evoluția bolii. Tratamentul mai tardiv al boreliozei Lyme este încă eficient, dar perioada de convalescență poate fi mai lungă. În cele din urmă, majoritatea pacienților se recuperează cu deficite reziduale minime sau absente.

REINFECTAREA

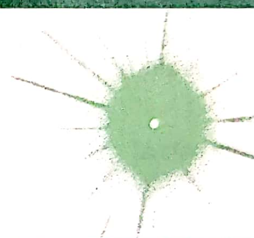
Reinfectarea se poate produce după EM când pacienții sunt tratați cu agenți antimicrobieni. În aceste cazuri, răspunsul imun nu este capabil să asigure protecția față de infecția ulterioară. Totuși, pacienții care dezvoltă un răspuns imun extins la spirochete în decurs de câteva luni (de exemplu, pacienții cu artrită Lyme) au imunitate protectivă timp de mai mulți ani și nu contractează infecția din nou.

PROFILAXIE

Printre măsurile de protecție împotriva bolii Lyme se numără evitarea zonelor infestate cu căpușe, utilizarea substanțelor repelente și acaricide, controalele pentru depistarea căpușelor și modificarea peisajelor din și de lângă zonele rezidențiale. Deși a existat un vaccin utilizat împotriva bolii Lyme, producătorul a oprit producția acestuia. În consecință, în prezent nu există niciun vaccin disponibil pe piață pentru prevenirea acestei infecții.

CAPITOLUL 79

BOLILE RICKETTSIENE



David H. Walker ■ J. Stephen Dumler ■ Thomas Marrie

Rickettsiile sunt un grup eterogen de cocobacili și bacili scurți, mici, Gram-negativi, obligatoriu intracelulari, majoritatea transmiși la om prin intermediul vectorilor căpușă, acarian, purice sau păduche. Cu excepția tifosului de păduchi (exantematic), oamenii sunt gazde accidentale. Dintre rickettsii, *Coxiella burnetti*, *Rickettsia prowazekii* și *R. typhi* au capacitatea bine documentată de a supraviețui perioade lungi în afara rezervorului sau a vectorului și de a fi extrem de infectante: inhalarea unui singur microorganism *Coxiella* poate produce pneumonie. Infecțiozitatea mare și severitatea bolii determinate prin inhalarea lor transformă *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. conorii* și *C. burnetti* în amenințări de bioterorism. Infecțiile clinice cu rickettsii pot fi clasificate în funcție de: (1) taxonomie și caracteristicile microbiene diverse ale microorganismelor, care fac parte din șase genuri (*Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia* și *Coxiella*); (2) epidemiologie; (3) manifestările clinice. Manifestările clinice ale tuturor prezentărilor acute sunt similare în primele cinci zile: febră, cefalee și mialgii cu sau fără greață, vărsături și tuse. Pe măsură ce infecția progresează, manifestările clinice, incluzând apariția erupției maculoase, maculo-papuloase sau veziculoase, escara, pneumonita sau meningoencefalita, variază în funcție de boală. Având în vedere cei 14 agenți etiologici cu mecanisme de transmitere, distribuții geografice și manifestări ale bolii asociate diferite, considerarea bolilor rickettsiene drept o singură entitate pune în discuție probleme complexe (**Tabelul 79-1**).

Stabilirea diagnosticului etiologic al rickettsiozelor este foarte dificilă în timpul stadiului acut al bolii, iar punerea diagnosticului cert necesită de obicei examinarea probelor de ser pereche după convalescență. Suspiciunea clinică mare se bazează pe datele epidemiologice, istoricul de expunere la vectori sau animale rezervor, călătoriile în locuri endemice, manifestările clinice (câteodată cuprinzând erupție sau escară) și rezultatele caracteristice ale analizelor de laborator (incluzând trombocitopenie, leucocitoză sau leucopenie, niveluri crescute ale enzimelor hepatice și hiponatremie). Suspiciunea de acest tip trebuie să urgenteze tratamentul empiric. Doxiciclina este medicamentul de elecție pentru majoritatea acestor infecții. Boala cronică a fost documentată doar în cazul *C. burnetti*. Un alt microorganism, *R. prowazekii*, cauzează o afecțiune recidivantă (boala Brill-Zinsser) când infecția latentă este reactivată la mai mulți ani după vindecarea bolii acute.

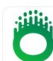
Infecțiile rickettsiene caracterizate prin febră se pot vindeca fără evoluție clinică ulterioară. Totuși, după manifestările precoce nespecifice, bolile pot evolua și într-una sau mai multe direcții, conform câtorva linii clinice principale: (1) apariția unei erupții maculoase sau maculo-papuloase; (2) dezvoltarea unei escare la locul mușcăturii de căpușă sau acarian; (3) dezvoltarea unei erupții veziculoase (frecventă în rickettsioza variceliformă și în febra de căpușă africană); (4) dezvoltarea pneumonitei cu opacități pe radiografia toracică și/sau raluri [în febra Q și în cazurile severe de febră pătată a Munților Stâncoși (FPMS), în febra pătată mediteraneană (FPM), tifosul de păduchi, ehrlichioza monocitară umană (EMU), anaplasmoza granulocitară umană (AGU), tifosul tropical (tifosul de arbuști mici) și tifosul murin]; (5) apariția meningoencefalitei [în tifosul de păduchi și în cazurile severe de FPMS, în tifosul tropical, EMU, tifosul murin, FPM și (rar) în febra Q] și (6) hipotensiune arterială cu caracter progresiv și insuficiență multiplă

TABELUL 79-1

CARACTERISTICILE ANUMITOR INFECȚII RICKETTSIENE

BOALA	MICROORGANISMUL	CALEA DE TRANSMITERE	AREALUL GEOGRAFIC	PERIOADA DE INCUBAȚIE, ZILE	DURATA, ZILE	ERUPȚIE %	ESCARĂ %	LIMFADENOPATIE[a]
Febra pătată a Munților Stâncoși	*Rickettsia rickettsii*	Mușcătura de căpușă: *Dermacentor andersoni*, *D. variabilis*, *Amblyomma cajennense*, *A. aureolatum*, *Rhipicephalus sanguineus*	SUA; America Centrală/de Sud; Mexic, Brazilia, SUA	2–14	10–20	90	<1	+
Febra pătată mediteraneană (butonoasă)	*R. conorii*	Mușcătura de căpușă: *R. sanguineus*, *R. pumilio*	Europa de Sud, Africa, Orientul Mijlociu, Asia Centrală	5–7	7–14	97	50	+
Febra de căpușă africană	*R. africae*	Mușcătura de căpușă: *A. hebraeum*, *A. variegatum*	Africa subsahariană, Indiile Occidentale	4–10	?	50	90	++++
Febra pătată (maculatum)	*R. parkeri*	*A. maculatum*	SUA, America de Sud	2–10	?	88	94	++
Rickettsioza variceliformă	*R. akari*	Mușcătura de acarian: *Lyponissoides sanguineus*	SUA, Ucraina, Turcia, Mexic, Croația	10–17	3–11	100	90	+++
Limfadenopatia de căpușă	*R. slovaca*	Mușcătura de căpușă: *Dermacentor marginatus*, *D. reticularis*	Europa	7–9	17–180	5	100	++++
Febra pătată de purice	*R. felis*	Purice (mecanism neidentificat): *Ctenocephalides felis*	Tot globul	8–16	8–16	80	15	–
Tifosul epidemic	*R. prowazekii*	Fecale de păduche: *Pediculus humanus corporis*, purici și păduchi de veverițe zburătoare sau recrudescență	Tot globul	7–14	10–18	80	Fără	–
Tifosul murin	*R. typhi*	Fecale de purice: *Xenopsylla cheopis*, *C. felis*, altele	Tot globul	8–16	9–18	80	Fără	–
Ehrlichioza monocitară umană	*Ehrlichia chaffeensis*	Mușcătura de căpușă: *Amblyomma americanum*, *D. variabilis*	SUA	1–21	3–21	26	Fără	++
Ehrlichioza ewingii	*E. ewingii*	Mușcătura de căpușă: *A. americanum*	SUA				Fără	
Anaplasmoza granulocitară umană	*Anaplasma phagocytophilum*	Mușcătura de căpușă: *Ixodes scapularis*, *I. ricinus*, *I. pacificus*, *I. perluscatus*	SUA, Europa, Asia	4–8	3–14	Rar	Fără	–

(continuare)



TABELUL 79-1

CARACTERISTICILE ANUMITOR INFECȚII RICKETTSIENE (*CONTINUARE*)

BOALA	MICROORGANISMUL	CALEA DE TRANSMITERE	AREALUL GEOGRAFIC	PERIOADA DE INCUBAȚIE, ZILE	DURATA, ZILE	ERUPȚIE %	ESCARĂ %	LIMFADENOPATIE[a]
Tifosul tropical (de arbuști mici)	*Orientia tsutsugamushi*	Mușcătura de acarian: *Leptotrombidium deliense*, altele	Asia, Australia, Noua Guinee, Insulele Pacificului	9–18	6–21	50	35	+++
Febra Q	*Coxiella burnetii*	Inhalarea aerosolilor de materiale de la parturiție infectate (oi, câini, alții), ingestia laptelui sau a produselor lactete infectate	Tot globul	3–30	5–57	<1	Fără	—

[a]++++, severă; +++, marcată; ++, moderată; +, prezentă într-un număr mic de cazuri; —, nu este o caracteristică notabilă.

de organ în cadrul sepsisului sau al sindromului de șoc toxic (în FPMS, FPM, tifosul de păduchi, tifosul murin, tifosul tropical, EMU și AGU).

Indiciile epidemiologice cu privire la transmiterea unui anumit microorganism patogen cuprind (1) expunerea în mediul înconjurător la căpușe, purici sau acarieni, în sezonul de activitate a speciilor vector pentru boală din regiunea geografică corespunzătoare (febra pătată și rickettsiozele tifice, tifosul tropical, ehrlichioza, anaplasmoza); (2) călătoriile sau domiciliul într-o regiune geografică endemică în timpul perioadei de incubație (Tabelul 79-1); (3) contactul cu câini, pisici și rumegătoare parturiente (febra Q); (4) contactul cu veverițele zburătoare (infecția cu *R. prowazekii*); și (5) istoric de tifos transmis de păduche (tifosul recrudescent).

Modificările analizelor de laborator, cum ar fi trombocitopenia (în special în cazul febrei pătate și al rickettsiozelor tifice, al ehrilichiozei, al anaplasmozei și al tifosului tropical), numărul de leucocite normal sau scăzut, creșterile ușoare sau moderate ale aminotransferazelor hepatice și hiponatremia sugerează câteva mecanisme fiziopatologice frecvente.

Punerea în practică a acestor principii clinice, epidemiologice și de laborator necesită luarea în considerare a diagnosticului de rickettsioză și cunoașterea fiecărei boli în parte.

RICKETTSIOZELE TRANSMISE DE CĂPUȘĂ, ACARIAN, PĂDUCHE ȘI PURICE

Aceste boli, cauzate de microorganisme din genurile *Rickettsia* și *Orientia* din familia Rickettsiaceae, sunt produse de infecția endotelială și de creșterea permeabilității vasculare. Speciile de rickettsii patogene sunt strâns înrudite, au genomuri mici (ca rezultat al evoluției reductive, prin care au fost eliminate multe gene implicate în biosinteza moleculelor disponibile intracelular) și sunt împărțite tradițional în două grupuri, tifos și febre pătate, pe baza antigenilor lipopolizaharidici. Unele boli și agenții lor (de exemplu, *R. africae*, *R. parkeri* și *R. sibirica*) sunt prea asemănători pentru a necesita descrieri separate. Mai mult decât atât, similitudinile dintre FPM [*R. conorii* (toate tulpinile)] și *R. massiliae*, tifosul de căpușă din Asia de Nord (*R. sibirica*), febra pătată japoneză (*R. japonica*) și febra pătată a insulei Flinders (*R. honei*) prevalează asupra variațiilor minore. Membrii familiei Rickettsiaceae care cauzează infecții posibil letale sunt, în ordinea descrescătoare a ratei de fatalitate, *R. rickettsii* (FPMS), *R. prowazekii* (tifosul de păduche), *Orientia tsutsugamushi* (tifosul tropical sau de arbuști mici), *R. conorii* (FPM), *R. typhi* (tifosul murin) și, în cazuri rare, alte microorganisme din grupul febrelor pătate. Nu s-a documentat niciodată că unele microorganisme (de exemplu, *R. parkeri, R. africae, R. akari, R. slovaca, R. honei, R. felis, R. massiliae, R. helvetica, R. heilongjiangensis, R. aeschlimannii* și *R. monacensis*) ar cauza boală fatală.

FEBRA PĂTATĂ A MUNȚILOR STÂNCOȘI (FPMS)



Febra pătată a Munților Stâncoși (FPMS) se înregistrează în 47 de state din SUA (cu prevalența cea mai crescută în statele din zona central-sudică și sud-estică), precum și în Canada, Mexic și America Centrală și de Sud. Infecția este transmisă de: *Dermacentro variabilis*, căpușa de câine americană, în cele două treimi estice ale Statelor Unite și în California; *D. andersoni*, căpușa de pădure a Munților Stâncoși, în vestul Statelor Unite; *Rhipicephalus sanguineus* în Mexic, Arizona și probabil Brazilia; și *Amblyomma cajennese* în America Centrală și de Sud. Menținută în special prin transmiterea transovariană de la o generație de căpușe la alta, *R. rickettsii* poate fi dobândită de căpușele neinfectate prin ingestia unui prânz sangvin de la mamifere mici cu rickettsiemie. Oamenii se infectează în timpul sezonului cu căpușe (din mai până în septembrie în emisfera nordică), deși unele cazuri pot apărea iarna. Rata de mortalitate era 20-25% în era preantibiotică și rămâne în

jur de 3-5%, în pricipal din cauza întârzierii diagnosticului și a tratamentului. Rata de fatalitate crește cu fiecare deceniu de viață în plus peste vârsta de 20 de ani.

Patogeneză

Microorganismele *R. rickettsii* sunt inoculate în derm împreună cu secrețiile produse de glandele salivare ale căpușei după ≥6 ore de la alimentare. Rickettsiile au diseminare limfo-hematogenă în corp și infectează numeroase focare de celule endoteliale contigue. Perioada de incubație, dependentă de doză, este de circa o săptămână (interval 2-14 zile). Tromboza ocluzivă și necroza ischemică nu sunt cauzele patologice fundamentale ale afectării țesuturilor și organelor. În schimb, cauza este creșterea permeabilității vasculare, care conduce la edem, hipovolemie și ischemie. Consumarea trombocitelor conduce la trombocitopenie la 32-52% dintre pacienți, dar coagularea vasculară diseminată cu hipofibrinogenemie este rară. Activarea trombocitelor, formarea trombinei și activarea sistemului de fibrinoliză par să fie răspunsuri fiziologice homeostatice la leziunea endotelială.

Manifestări clinice

Precoce în cursul bolii, când pacientul se prezintă de obicei prima oară la medic, FPMS este dificil de diferențiat de multe infecții virale autolimitate. În primele trei zile cele mai frecvente simptome sunt febra, cefaleea, starea de rău, mialgia, greața, vărsăturile și anorexia. Starea pacientului se agravează progresiv odată cu avansarea infecției și a leziunii vasculare. Într-un studiu amplu, doar o treime dintre pacienți au fost diagnosticați cu FPMS prezumtivă precoce în cursul bolii și tratați adecvat în ambulatoriu. În centrele de îngrijire terțiară, FPMS este recunoscută mult prea frecvent doar odată cu apariția manifestărilor tardive severe, la sfârșitul primei săptămâni sau în a doua săptămână de evoluție la pacienții fără tratament adecvat, ce necesită revenirea la medic sau la spital și internarea într-o secție de terapie intensivă.

Caracterul progresiv al infecției se manifestă clar la nivelul pielii. Erupția este vizibilă la doar 14% dintre pacienți în prima zi de boală și la doar 49% în primele trei zile. Maculele (1-5 mm) apar mai întâi la nivelul pumnilor și al gleznelor și ulterior se extind pe membre și pe trunchi. Tardiv, afectarea vasculară mai severă conduce la hemoragie francă în centrul maculopapulei, producând o peteșie care nu dispare la presiune (**Fig. 79-1**). Această succesiune a evenimentelor este câteodată amânată sau întreruptă de tratamentul eficient. Totuși, erupția este o manifestare variabilă, apărând în ziua a șasea sau mai târziu în 20% dintre cazuri și neapărând deloc în 9-16% dintre cazuri. Peteșiile apar în 41-59% dintre cazuri, în ziua a șasea sau ulterior la 74% dintre cazurile care prezintă erupție. Afectarea palmelor și a plantelor, considerată frecvent importantă pentru diagnostic, se dezvoltă de obicei relativ târziu în evoluția bolii (după a cincea zi la 43% dintre cazuri) și nu apare deloc la 18-64% dintre cazuri.

Hipovolemia conduce la azotemie prerenală și, în 17% dintre cazuri, la hipotensiune. Infecția microcirculației pulmonare conduce la edem pulmonar necardiogen, 12% dintre pacienți prezintă afectare respiratorie severă, iar 8% necesită ventilație mecanică. Afectarea cardiacă se manifestă ca aritmie în 7-16% dintre cazuri.



FIGURA 79-1
***Sus:* Leziuni peteșiale din febra pătată a Munților Stâncoși** la extremitățile distale ale membrelor inferioare și plantare la un pacient tânăr, anterior sănătos. ***Jos:* Leziuni în prim-plan** ale aceluiași pacient (*Fotografii obținute prin amabilitatea dr. Lindsey Baden; cu permisiune*).

În afară de insuficiența respiratorie, afectarea sistemului nervos central (SNC) este celălalt factor determinant important al evoluției FPMS. Encefalita, manifestată prin confuzie sau letargie, este evidentă în 26-28% dintre cazuri. Encefalita progresivă severă se manifestă prin stupor sau delir în 21-26% dintre cazuri, prin ataxie în 18%, prin comă în 10% și prin convulsii în 8% dintre cazuri. Au fost raportate numeroase deficite neurologice de focar. Meningoencefalita conduce la pleiocitoza lichidului cefalorahidian (LCR) în 34-38% dintre cazuri. De obicei examenul LCR relevă 10-100 de celule/µL și predominanța mononuclearelor, dar ocazional apar >100 de celule/µL și predominanța polimorfonuclearelor. Proteinorahia este crescută în 30-35% dintre cazuri, dar de obicei glicorahia este normală.

Insuficiența renală, frecvent reversibilă prin rehidratare, este cauzată de necroza tubulară acută în cazurile severe cu șoc. Lezarea hepatică cu creșterea aminotransferazelor serice (38% dintre cazuri) este cauzată de distrugerea focală a hepatocitelor individuale, fără insuficiență hepatică. Icterul apare în 9% dintre cazuri, iar creșterea concentrației bilirubinei serice, în 18-30% dintre cazuri.

Hemoragia potențial letală este rară. Anemia se dezvoltă în 30% dintre cazuri și este destul de severă încât să necesite transfuzii în 11% dintre cazuri. La 10% dintre pacienți este detectat sânge în scaunul și lichidul de vărsătură, iar decesul poate surveni în urma hemoragiei digestive superioare masive.

Alte modificări caracteristice ale examenelor de laborator sunt nivelurile plasmatice crescute ale proteinelor de fază acută (proteina C reactivă, fibrinogen, feritină și altele), hipoalbuminemia și hiponatremia (în 56% dintre cazuri) cauzată de secreția adecvată de hormon antidiuretic ca răspuns la starea hipovolemică. Miozita apare ocazional, cu creșterea marcată a creatinkinazei serice și rabdomionecroză multifocală. Afectarea oculară se manifestă prin conjunctivită în 30% dintre cazuri și dilatarea venelor retiniene, hemoragii în flacără, ocluzie arterială și edem papilar cu presiune normală a LCR în unele situații.

Dacă pacientul nu este tratat, decesul survine de obicei la 8-15 zile de la debut. O formă de prezentare rară, FPMS fulminantă, este fatală în decurs de 5 zile de la debut. Aceasta este întâlnită cel mai frecvent la bărbații de culoare cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și poate fi legată de un efect nedeterminat al hemolizei asupra infecției cu rickettsii. Deși pacienții care supraviețuiesc FPMS revin de obicei la starea de sănătate anterioară, forma severă a bolii poate fi urmată de sechele permanente, incluzând deficite neurologice și gangrenă ce necesită amputația extremităților.

Diagnostic

Diagnosticul FPMS în timpul fazei acute este mult mai deficil decât se consideră în general. Cel mai important factor epidemiologic este istoricul de expunere la un mediu potențial infestat cu căpușe, în decurs de 12 zile precedente debutului bolii, în timpul unui sezon de posibilă activitate a căpușelor. Totuși, doar 60% dintre pacienți își amintesc de fapt că au fost mușcați de o căpușă în timpul perioadei de incubație.

Diagnosticul diferențial al manifestărilor clinice precoce ale FPMS (febră, cefalee și mialgie fără erupție) cuprinde gripa, infecția cu enterovirusuri, mononucleoza infecțioasă, hepatita virală, leptospiroza, febra tifoidă, sepsisul cu bacterii Gram-pozitive sau Gram-negative, EMU, AGU, tifosul murin, tifosul silvatic transmis de veverița zburătoare și rickettsioza variceliformă. Enterocolita poate fi sugerată de greață, vărsături și durerea abdominală; accentuarea sensibilității la palpare a abdomenului a condus la laparotomie exploratorie. Afectarea SNC poate mima meningoencefalită bacteriană sau virală. Tusea, afectarea pulmonară și opacitățile pe radiografia toracică pot conduce la luarea în considerare a diagnosticului de bronșită sau pneumonie.

În momentul prezentării în primele trei zile de boală, doar 3% dintre pacienți au triada clasică: febră, rash și istoric de expunere la căpușe. Când apare erupția, diagnosticul de FPMS trebuie luat în considerare cu siguranță. Totuși, multe boli luate în calcul în diagnosticul diferențial pot fi asociate de asemenea cu erupția, cum ar fi rubeola, rujeola, meningococemia, infecția gonococică diseminată, sifilisul secundar, sindromul de șoc toxic, reacțiile de hipersensibilitate la medicamente, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică, sindromul Kawasaki și vasculita cu complexe imune. Dimpotrivă, orice persoană dintr-o zonă endemică cu una dintre afecțiunile menționate mai sus drept diagnostic provizoriu poate avea FPMS. Astfel, dacă se suspectează o infecție virală în timpul sezonului FPMS într-o zonă endemică, trebuie avut în vedere că FPMS poate mima infecția virală la începutul bolii; dacă afecțiunea se agravează în următoarele câteva zile după prezentarea inițială, pacientul trebuie să revină pentru reevaluare.

Cel mai frecvent test serologic pentru confirmarea diagnosticului este analiza cu imunofluorescență indirectă. Doar la 7-10 zile de la debut este de obicei detectabil un titru diagnostic ≥1:64. Sensibilitatea testului prin imunofluorescență indirectă este de 94-100%, iar specificitatea acestuia este de 100%. Este important de înțeles că testele serologice pentru FPMS sunt de obicei negative la momentul prezentării la medic și tratamentul nu trebuie amânat cât timp se așteaptă un rezultat pozitiv.

Singurul test diagnostic util în timpul bolii acute este examinarea imunohistologică pentru detectarea *R. rickettsii* într-o probă de biopsie prelevată dintr-o leziune cutanată. Examinarea unei biopsii prin puncție de 3 mm dintr-o leziune de acest tip are sensibilitate 70% și specificitate 100%. Sensibilitatea testelor bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru amplificarea și detectarea ADN-ului de *R. rickettsii* în sângele periferic este în creștere. Totuși, deși rickettsiile sunt prezente în număr mare în focarele de celule endoteliale infectate, există cantități relativ mici de microorganisme în circulație. Cultivarea rickettsiilor pe culturi de celule este fezabilă, dar rareori realizată, din cauza problemelor de risc biologic. Creșterea dramatică recentă a incidenței raportate a FPMS se corelează cu serologia prin reacția imunoenzimatică cu titru unic cu reactivitate încrucișată pentru grupul febrelor pătate, cu care sunt determinate specific puține cazuri cauzate de infecția cu *R. rickettsii*.

TRATAMENT **Febra pătată a Munților Stâncoși**

Medicamentul de elecție pentru tratamentul pacienților copii și adulți cu FPMS este doxiciclina, cu excepția cazurilor de gravide sau persoane alergice la acest medicament (vezi mai jos). Ca urmare a severității FPMS, trebuie luată în considerare serios administrarea imediată empirică a doxiciclinei la orice pacient cu o prezentare compatibilă clinic, în cadrul epidemiologic adecvat. Doxiciclina este administrată oral (sau, în prezența comei sau a vărsăturilor, intravenos) în doză de 200 mg/zi, în două prize. În cazul copiilor cu suspiciune de FPMS pot fi administrate până la cinci cure de doxiciclină, cu risc minim de apariție a petelor dentare. Alte regimuri terapeutice cuprind tetraciclina p.o. (25-50 mg/kgc pe zi) în patru prize. Tratamentul cu cloramfenicol, un medicament mai puțin eficient, este recomandat doar la pacienții cu alergie la doxiciclină sau la gravide. Antibioticul trebuie administrat până când pacientul devine afebril și cu evoluție clinică favorabilă timp de 2-3 zile. Betalactaminele, eritromicina și aminoglicozidele nu au niciun rol în tratamentul FPMS, iar medicamentele care conțin sulf pot exacerba această infecție. Există puțină experiență clinică în tratamentul cu flurochinolone, claritromicină și azitromicină, care nu sunt recomandate. Pacienții

în stare gravă sunt tratați în secțiile de terapie intensivă, cu reechilibrare hidrică atentă, pentru a obține perfuzia tisulară optimă fără a precipita edemul pulmonar necardiogen. La unii pacienți în stare foarte gravă, hipoxemia necesită intubare oro-traheală și ventilație mecanică, insuficiența renală cu oligurie sau anurie impune hemodializa, convulsiile necesită folosirea medicației anticonvulsivante, anemia sau hemoragia severă impun transfuziile de masă eritrocitară, iar sângerarea cu trombocitopenie severă necesită transfuzii de trombocite. Heparina nu este o componentă utilă a tratamentului; nu există dovezi că glucocorticoizii ar influența evoluția.

Profilaxie

Evitarea mușcăturilor de căpușă este singura abordare profilactică disponibilă. Folosirea hainelor cu rol protector și a repelentelor pentru căpușe, inspectarea corpului o dată sau de două ori pe zi și îndepărtarea căpușelor înainte de inocularea rickettsiilor reduc riscul de infecție.

FEBRA PĂTATĂ MEDITERANEANĂ (FEBRA BUTONOASĂ), FEBRA DE CĂPUȘĂ AFRICANĂ ȘI ALTE FEBRE PĂTATE DE CĂPUȘĂ



R. conorii este frecventă în sudul Europei, în Africa și în regiunea central-sudică și sud-vestică a Asiei. Printre denumirile bolii cauzate de acest microorganism, în funcție de regiune, se numără febra pătată mediteraneană, tifosul de căpușă kenyan, tifosul de căpușă indian, febra pătată israeliană și febra pătată astrahană. Boala se manifestă prin febră înaltă, erupție și, în majoritatea zonelor geografice, o escară de inoculare (pata neagră) la locul mușcăturii de căpușă. O formă severă a bolii (cu rată de mortalitate 50%) afectează pacienții cu diabet, alcoolism sau insuficiență cardiacă.

Febra de căpușă africană, cauzată de *R. africae*, apare în zonele rurale ale Africii subsahariene și în insulele caraibiene și este transmisă de căpușele *Amblyomma hebraeum* și *A. variegatum*. Perioada medie de incubație este de 4–10 zile. Forma ușoară a bolii se manifestă prin cefalee, febră, escară și limfadenopatie regională. Căpușele *Amblyomma* se hrănesc frecvent în grupuri, cu dezvoltarea consecutivă de escare multiple. Erupția poate fi veziculoasă, rară sau total absentă. Din cauza turismului din Africa subsahariană, febra de căpușă africană este rickettsioza importată cel mai frecvent în Europa și în America de Nord. O boală similară, cauzată de microorganismul strâns înrudit *R. parkeri*, este transmisă de *A. maculatum* în SUA și de *A. triste* în America de Sud.

R. japonica determină febra pătată japoneză, care apare și în Coreea. Boli similare din Asia de Nord sunt cauzate de *R. sibirica* și *R. heilongjiangensis*. Tifosul de căpușă Queensland, cauzat de *R. australis*, este transmis de *Ixodes holocylus*. Febra pătată a insulei Flinders, întâlnită pe insula de la care îi provine denumirea, precum și în Tasmania, pe continentul australian și în Asia de Sud-Est, este cauzată de *R. honei*. În Europa, pacienții infectați cu *R. slovaca* după o mușcătură de căpușă *Dermacentor* în timpul iernii manifestă o boală fără febră, cu o escară (de obicei pe scalp) și limfadenopatie regională dureroasă.

Diagnostic

Diagnosticul acestor febre pătate de căpușă se bazează pe indicii clinice și epidemiologice și este confirmat prin teste serologice, demonstrarea imunohistochimică a prezenței rickettsiilor în probele de biopsie cutanată, izolarea rickettsiilor pe culturi de celule sau prin testul PCR realizat din probe de sânge sau de biopsie cutanată. Identificarea serologică a speciilor etiologice necesită cunoașterea tuturor agenților potențiali, precum și metode scumpe, laborioase de adsorbție încrucișată cu serul pacientului. Într-o zonă endemică trebuie luat în considerare un diagnostic posibil de febră pătată produsă de rickettsii când pacienții se prezintă cu febră, erupție și/sau o leziune cutanată constând dintr-o zonă neagră necrozată sau o crustă înconjurată de eritem.

TRATAMENT **Febrele pătate de căpușă**

Agenții terapeutici de succes sunt doxiciclina (100 mg × 2/zi oral, timp de 1-5 zile), ciprofloxacina (750 mg × 2/zi oral, timp de 5 zile) și cloramfenicolul (500 mg × 4 ori/zi oral, timp de 7-10 zile). Pacientele însărcinate pot fi tratate cu josamicină (3 g/zi oral, timp de 5 zile). Datele privind eficacitatea tratamentului copiilor cu afecțiune ușoară cu claritromicină sau azitromicină nu ar trebui extrapolate la adulți sau la pacienții cu boală moderată ori severă.

RICKETTSIOZA VARICELIFORMĂ

R. akari infectează șoarecii și căpușele lor (*Liponyssoides sanguineus*), care mențin microorganismele prin transmitere transovariană.

Epidemiologie



Rickettsioza variceliformă (veziculoasă) se întâlnește în principal în orașul New York, dar au fost raportate cazuri și în alte localități urbane și rurale din SUA, Ucraina, Croația, Mexic și Turcia. Investigarea escarelor suspectate că reprezintă antrax cutanat asociat bioterorismului a relevat că rickettsioza variceliformă apare mai frecvent decât se credea anterior.

Manifestări clinice

La locul în care se hrănește căpușa se formează o papulă, care dezvoltă o veziculă centrală și devine o escară nedureroasă cu crustă neagră, cu diametrul de 1-2,5 cm, înconjurată de un halou eritematos (Fig. 79-2). Mărirea ganglionilor limfatici regionali care drenează regiunea în care este situată escara sugerează diseminare limfatică inițială.

După o perioadă de incubație de 10-17 zile, în timpul căreia escara și limfadenopatia regională trec frecvent neobservate, debutul este marcat de stare de rău, frisoane, febră,

în stare gravă sunt tratați în secțiile de terapie intensivă, cu reechilibrare hidrică atentă, pentru a obține perfuzia tisulară optimă fără a precipita edemul pulmonar necardiogen. La unii pacienți în stare foarte gravă, hipoxemia necesită intubare oro-traheală și ventilație mecanică, insuficiența renală cu oligurie sau anurie impune hemodializa, convulsiile necesită folosirea medicației anticonvulsivante, anemia sau hemoragia severă impun transfuziile de masă eritrocitară, iar sângerarea cu trombocitopenie severă necesită transfuzii de trombocite. Heparina nu este o componentă utilă a tratamentului; nu există dovezi că glucocorticoizii ar influența evoluția.

Profilaxie

Evitarea mușcăturilor de căpușă este singura abordare profilactică disponibilă. Folosirea hainelor cu rol protector și a repelentelor pentru căpușe, inspectarea corpului o dată sau de două ori pe zi și îndepărtarea căpușelor înainte de inocularea rickettsiilor reduc riscul de infecție.

FEBRA PĂTATĂ MEDITERANEANĂ (FEBRA BUTONOASĂ), FEBRA DE CĂPUȘĂ AFRICANĂ ȘI ALTE FEBRE PĂTATE DE CĂPUȘĂ



R. conorii este frecventă în sudul Europei, în Africa și în regiunea central-sudică și sud-vestică a Asiei. Printre denumirile bolii cauzate de acest microorganism, în funcție de regiune, se numără febra pătată mediteraneană, tifosul de căpușă kenyan, tifosul de căpușă indian, febra pătată israeliană și febra pătată astrahană. Boala se manifestă prin febră înaltă, erupție și, în majoritatea zonelor geografice, o escară de inoculare (pata neagră) la locul mușcăturii de căpușă. O formă severă a bolii (cu rată de mortalitate 50%) afectează pacienții cu diabet, alcoolism sau insuficiență cardiacă.

Febra de căpușă africană, cauzată de *R. africae*, apare în zonele rurale ale Africii subsahariene și în insulele caraibiene și este transmisă de căpușele *Amblyomma hebraeum* și *A. variegatum*. Perioada medie de incubație este de 4-10 zile. Forma ușoară a bolii se manifestă prin cefalee, febră, escară și limfadenopatie regională. Căpușele *Amblyomma* se hrănesc frecvent în grupuri, cu dezvoltarea consecutivă de escare multiple. Erupția poate fi veziculoasă, rară sau total absentă. Din cauza turismului din Africa subsahariană, febra de căpușă africană este rickettsioza importată cel mai frecvent în Europa și în America de Nord. O boală similară, cauzată de microorganismul strâns înrudit *R. parkeri*, este transmisă de *A. maculatum* în SUA și de *A. triste* în America de Sud.

R. japonica determină febra pătată japoneză, care apare și în Coreea. Boli similare din Asia de Nord sunt cauzate de *R. sibirica* și *R. heilongjiangensis*. Tifosul de căpușă Queensland, cauzat de *R. australis*, este transmis de *Ixodes holocylus*. Febra pătată a insulei Flinders, întâlnită pe insula de la care îi provine denumirea, precum și în Tasmania, pe continentul australian și în Asia de Sud-Est, este cauzată de *R. honei*. În Europa, pacienții infectați cu *R. slovaca* după o mușcătură de căpușă *Dermacentor* în timpul iernii manifestă o boală fără febră, cu o escară (de obicei pe scalp) și limfadenopatie regională dureroasă.

Diagnostic

Diagnosticul acestor febre pătate de căpușă se bazează pe indicii clinice și epidemiologice și este confirmat prin teste serologice, demonstrarea imunohistochimică a prezenței rickettsiilor în probele de biopsie cutanată, izolarea rickettsiilor pe culturi de celule sau prin testul PCR realizat din probe de sânge sau de biopsie cutanată. Identificarea serologică a speciilor etiologice necesită cunoașterea tuturor agenților potențiali, precum și metode scumpe, laborioase de adsorbție încrucișată cu serul pacientului. Într-o zonă endemică trebuie luat în considerare un diagnostic posibil de febră pătată produsă de rickettsii când pacienții se prezintă cu febră, erupție și/sau o leziune cutanată constând dintr-o zonă neagră necrozată sau o crustă înconjurată de eritem.

TRATAMENT Febrele pătate de căpușă

Agenții terapeutici de succes sunt doxiciclina (100 mg × 2/zi oral, timp de 1-5 zile), ciprofloxacina (750 mg × 2/zi oral, timp de 5 zile) și cloramfenicolul (500 mg × 4 ori/zi oral, timp de 7-10 zile). Pacientele însărcinate pot fi tratate cu josamicină (3 g/zi oral, timp de 5 zile). Datele privind eficacitatea tratamentului copiilor cu afecțiune ușoară cu claritromicină sau azitromicină nu ar trebui extrapolate la adulți sau la pacienții cu boală moderată ori severă.

RICKETTSIOZA VARICELIFORMĂ

R. akari infectează șoarecii și căpușele lor (*Liponyssoides sanguineus*), care mențin microorganismele prin transmitere transovariană.

Epidemiologie



Rickettsioza variceliformă (veziculoasă) se întâlnește în principal în orașul New York, dar au fost raportate cazuri și în alte localități urbane și rurale din SUA, Ucraina, Croația, Mexic și Turcia. Investigarea escarelor suspectate că reprezintă antrax cutanat asociat bioterorismului a relevat că rickettsioza variceliformă apare mai frecvent decât se credea anterior.

Manifestări clinice

La locul în care se hrănește căpușa se formează o papulă, care dezvoltă o veziculă centrală și devine o escară nedureroasă cu crustă neagră, cu diametrul de 1-2,5 cm, înconjurată de un halou eritematos (Fig. 79-2). Mărirea ganglionilor limfatici regionali care drenează regiunea în care este situată escara sugerează diseminare limfatică inițială.

După o perioadă de incubație de 10-17 zile, în timpul căreia escara și limfadenopatia regională trec frecvent neobservate, debutul este marcat de stare de rău, frisoane, febră,



FIGURA 79-2
Escară la locul mușcăturii de căpușă, la un pacient cu rickettsioză variceliformă. *(Retipărit din A. Krussel et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografie obținută de dr. Kenneth Kaye.)*



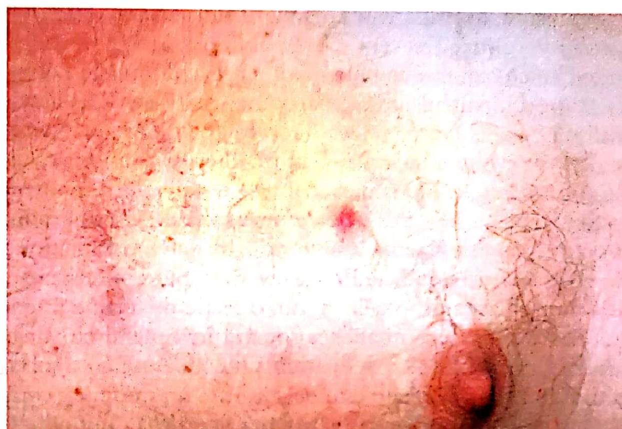


FIGURA 79-3
Sus: **Leziuni papulo-veziculoase pe trunchiul pacientului cu rickettsioză variceliformă** arătat în Fig. 79-2. ***Jos:*** **Leziuni în prim-plan** ale aceluiași pacient. *(Retipărit din A. Krussel et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografii obținute de dr. Kenneth Kaye.)*

cefalee și mialgie. O erupție maculoasă apare la 2-6 zile de la debut și evoluează secvențial spre papule, vezicule și cruste care se vindecă fără cicatrice (**Fig. 79-3**). Erupția poate rămâne maculoasă sau maculo-papuloasă. Unii pacienți dezvoltă greață, vărsături, durere abdominală, tuse, conjunctivită sau fotofobie. Dacă nu este tratată, febra persistă 6-10 zile.

Diagnostic și tratament

Datele clinice, epidemiologice și testele serologice din convalescență pun diagnosticul de rickettsioză din grupul febrelor pătate, rareori efectuându-se investigații suplimentare. Doxiciclina este medicamentul de elecție pentru tratament.

FEBRA PĂTATĂ DE PURICE



Rickettsioza emergentă cauzată de *R. felis* se înregistrează pe tot globul. Menținută transovarian în puricele pisicii *Ctenocephalides felis*, răspândită geografic pe scară largă, infecția a fost descrisă ca moderat severă, cu febră, erupție, cefalee și simptome pulmonare, gastrointestinale și de afectare a SNC.

TIFOSUL MURIN ENDEMIC

Epidemiologie

R. typhi este menținut în ciclurile mamifer gazdă – purice, nișa zoonotică clasică fiind reprezentată de șobolani (*Rattus rattus* și *R. norvegicus*) și de puricii șobolanului oriental (*Xenopsylla cheopis*). Puricii contractează *R. typhi* de la șobolanii cu rickettsiemie și poartă microorganismul pe parcursul duratei lor de viață. Șobolanii și oamenii neimunizați sunt infectați când fecalele puricilor, pline cu rickettsii, contaminează leziunile pruriginoase de mușcătură; mușcătura de purice transmite mai rar microorganismul. Transmiterea se poate realiza și prin inhalarea rickettsiilor sub formă de aerosoli de la fecalele puricilor. Șobolanii infectați par sănătoși, deși sunt cu rickettsiemie de circa două săptămâni.



Tifosul murin apare în principal în sudul Texasului și în sudul Californiei, unde clasicul ciclu șobolan-purice este absent, iar ciclul oposum-puricele pisicii (*C. felis*) este predominant. La nivel mondial, tifosul endemic apare în principal în zonele calde (frecvent de coastă) tropicale și subtropicale, unde prevalența acestuia este crescută, deși rămâne frecvent nedepistat. Incidența este maximă din aprilie până în iunie în sudul Texasului și în lunile calde de vară și de început de toamnă în alte locuri geografice. Pacienții își amintesc rareori expunerea la purici, deși cea la animale precum pisica, oposumul și șobolanul este raportată în aproape 40% dintre cazuri.

Manifestări clinice

Perioada de incubație a tifosului murin experimental este în medie 11 zile (interval 8-16 zile). Cefaleea, mialgia, artralgia, greața și starea de rău apar cu 1-3 zile înainte de debutul frisoanelor și al febrei. Aproape toți pacienții au greață și vărsături la debutul bolii.

Durata bolii netratate este în medie de 12 zile (interval 9-18 zile). Erupția este evidentă la doar 13% dintre pacienți în momentul prezentării la medic (de obicei la 4 zile de la debutul febrei), apărând în medie două zile mai târziu la jumătate dintre pacienții rămași și niciodată la ceilalți. Erupția maculoasă inițială este depistată frecvent prin inspecția atentă a axilei și a suprafaței interne a brațului. Ulterior erupția devine maculo-papuloasă, afectând trunchiul mai frecvent decât extremitățile. Uneori este peteșială și afectează rareori fața, palmele sau plantele. Rash-ul este depistat la doar 20% dintre pacienții cu piele închisă la culoare.

Afectarea pulmonară este frecvent accentuată. 35% dintre pacienți prezintă tuse chintoasă neproductivă, iar 23% dintre cei cărora li se efectuează radiografie toracică au opacități pulmonare din cauza pneumoniei interstițiale, a edemului pulmonar sau a revărsatelor pleurale. Ralurile bazale bilaterale constituie cel mai frecvent semn pulmonar. Printre manifestările clinice mai rare se numără durerile abdominale, confuzia, stuporul, convulsiile, ataxia, coma și icterul. Rezultatele analizelor de laborator relevă frecvent anemie și leucopenie precoce în evoluția bolii, leucocitoză ulterior, trombocitopenie, hiponatremie, hipoalbuminemie, creșterea ușoară a aminotransferazelor hepatice și azotemie prerenală. Complicațiile pot cuprinde insuficiență respiratorie, hematemeză, hemoragie cerebrală și hemoliză. Boala severă impune internarea a 10% dintre pacienții spitalizați într-o secție de terapie intensivă. Severitatea accentuată se asociază în general cu vârsta înaintată, prezența comorbidităților și tratamentul cu o sulfonamidă. Rata de fatalitate este de 1%. Într-un studiu cu copii cu tifos murin, 50% aveau doar febră nocturnă, simțindu-se îndeajuns de bine încât să se joace în timpul zilei.

Diagnostic și tratament

Cultivarea, PCR sau testele serologice cu adsorbție încrucișată ale serurilor din faza acută și din cea de convalescență pot oferi un diagnostic specific, fiind dezvoltată și o metodă imunohistochimică pentru identificarea antigenilor specifici grupului tifosului. Cu toate acestea, majoritatea pacienților sunt tratați empiric cu doxiciclină (100 mg × 2/zi oral, timp de 7-15 zile) pe baza suspiciunii clinice. Ciprofloxacina oferă o alternativă dacă doxiciclina este contraindicată. Metodele serologice sunt utilizate în general când se vrea confirmarea diagnosticului prin analize de laborator.

TIFOSUL EPIDEMIC (DE PĂDUCHE)

Păduchele de corp (*Pediculus humanus corporis*) trăiește pe haine în caz de igienă deficitară și de obicei în zonele sărace cu climă rece. Păduchii contractează *R. prowazekii* când se hrănesc cu sângele unui pacient cu rickettsiemie. Rickettsiile se multiplică în celulele epiteliale din intestinul mijlociu al păduchelui și sunt eliminate în fecalele acestuia. Păduchele infectat părăsește persoana febrilă și depozitează fecalele infectate pe gazda următoare în timp ce se hrănește cu sânge; pacientul își autoinoculează microorganismele prin scărpinat. Păduchele este omorât de rickettsii și nu transmite *R. prowazekii* urmașilor.


Tifosul epidemic bântuie regiunile afectate de războaie și dezastre. O epidemie a afectat 100 000 de oameni în taberele de refugiați din Burundi în 1997. Un mic focar a apărut în Rusia în 1998; în Algeria au fost raportate cazuri sporadice, iar în Peru au apărut epidemii frecvente. Veverițele zburătoare estice (*Glaucomys volans*) și păduchii și puricii lor mențin *R. prowazekii* într-un ciclu zoonotic. Puricii transmit sporadic infecția la oameni.

Boala Brill-Zinsser este o afecțiune recidivantă care apare la ani după tifosul epidemic acut, probabil ca rezultat al scăderii imunității. *R. prowazekii* rămâne latentă timp de ani; reactivarea sa conduce la cazuri sporadice de boală în populațiile fără păduchi sau la epidemii în populațiile infestate cu păduchi.

Rickettsiile sunt potențiali agenți de bioterorism (Cap. 7). Infecțiile cu *R. prowazekii* și *R. rickettsii* au rate crescute de fatalitate. Aceste microorganisme produc boli dificil de diagnosticat, au o infecțiozitate crescută când sunt inhalate sub formă de aerosoli și au fost selectate pentru rezistența la tetraciclină și cloramfenicol în laborator.

Manifestări clinice

După o perioadă de incubație de 1-2 săptămâni, debutul bolii este brusc, cu stare de prostrație, cefalee severă și febră care crește rapid la 38,8-40°C (102-104°F). Tusea este predominantă, apărând la 70% dintre pacienți. Mialgiile sunt în general severe. În epidemia din Burundi, boala s-a numit *sutama* („ghemuire"), termen ce reflectă postura pacienților în încercarea de a ameliora durerea. De obicei în ziua a cincea apare o erupție în partea superioară a trunchiului, care ulterior devine generalizată, afectând întregul corp, cu excepția feței, a palmelor și a plantelor. Inițial erupția este maculoasă. În absența tratamentului devine maculo-papuloasă, peteșială și confluentă. Erupția este frecvent nedepistată pe pielea neagră. 60% dintre pacienții africani prezintă tifos epidemic fără macule. Fotofobia este frecventă, cu hiperemie conjunctivală considerabilă și durere oculară. Limba poate fi uscată, maronie și acoperită de crustă. Confuzia și coma sunt frecvente. În cazurile severe pot apărea necroza cutanată și gangrena degetelor, precum și pneumonia interstițială. Boala netratată este fatală în 7-40% dintre cazuri, evoluția depinzând în primul rând de starea de sănătate a gazdei. Pacienții cu infecții netratate dezvoltă insuficiență renală și suferință multiplă de organ, în care manifestările neurologice sunt frecvent predominante. Per ansamblu, 12% dintre pacienții cu tifos epidemic au afectare neurologică. Infecția asociată veverițelor zburătoare din America de Nord conduce la o boală mai ușoară; nu se știe dacă boala mai ușoară este datorată factorilor ce țin de gazdă (de exemplu, starea de sănătate mai bună) sau virulenței atenuate a microorganismului.

Diagnostic și tratament

În țările tropicale tifosul epidemic este uneori diagnosticat greșit drept febră tifoidă (Cap. 58). Mijloacele chiar și pentru testele serologice sunt frecvent indisponibile în zonele cu tifos de păduche. Epidemiile pot fi recunoscute prin diagnosticul serologic sau imunohistochimic al unui singur caz sau prin detectarea *R. prowazekii* într-un păduche găsit pe un pacient. Testele serologice pentru anticorpi cu imunofluorescență indirectă cu adsorbție încrucișată (IFA) pot distinge infecția cu *R. prowazekii* de cea cu *R. typhi*. Doxiciclina (200 mg/zi în două prize) se administrează oral



sau intravenos, dacă pacientul este comatos sau prezintă vărsături. Deși în caz de epidemie o doză unică de 200 mg s-a dovedit eficientă, tratamentul este continuat în general 2-3 zile după scăderea febrei. Pacientele însărcinate trebuie evaluate individual și tratate cu cloramfenicol precoce în sarcină sau, dacă este necesar, cu doxiciclină spre sfârșitul sarcinii.

Profilaxie

Prevenirea tifosului epidemic implică controlul păduchilor de corp. Hainele trebuie schimbate regulat, iar insecticidele trebuie folosite la fiecare 6 săptămâni, pentru a controla populația de păduchi.

TIFOSUL DE ARBUȘTI MICI (TROPICAL)

O. tsutsugamushi diferă semnificativ de speciile *Rickettsia* atât din punct de vedere genetic, cât și al compoziției peretelui celular (nu conține lipopolizaharide). *O. tsutsugamushi* este menținut prin transmiterea transovariană în căpușele trombiculide. După ieșirea din ou, larvele de căpușă infectate (singurul stadiu care se hrănește pe o gazdă animală) inoculează microorganismele în piele. Acestea se găsesc în special în zonele bogate în vegetație cu arbuști mici, în timpul sezonului umed, când căpușele depun ouă.



Tifosul tropical este endemic și reemergent în estul și sudul Asiei, în nordul Australiei și în insulele din oceanele Pacific de Vest și Indian. Infecțiile sunt frecvente în aceste regiuni; în unele zone, peste 3% din populație este infectată sau reinfectată în fiecare lună. Imunitatea scade în decurs de 1-3 ani, iar microorganismele prezintă diversitate antigenică remarcabilă.

Manifestări clinice

Boala variază de la ușoară și autolimitată la fatală. După o perioadă de incubație de 6-21 de zile, debutul este caracterizat de febră, cefalee, mialgie, tuse și simptome gastrointestinale. Unii pacienți își revin spontan după câteva zile. Tabloul clasic de caz cuprinde o escară la locul în care s-a hrănit larva de căpușă, limfadenopatie regională și o erupție maculo-papuloasă, semne rar întâlnite la pacienții indigeni. Mai puțin de 50% dintre occidentali dezvoltă o escară, iar sub 40% dezvoltă o erupție (în zilele 4-6 de boală). Cazurile severe cuprind în mod tipic encefalita și pneumonia interstițială cauzată de leziunea vasculară. Rata de fatalitate pentru cazurile clasice netratate este de 7%, dar probabil ar fi mai mică dacă toate cazurile ușoare ar fi diagnosticate.

Diagnostic și tratament

Testele serologice (IFA, imunoperoxidaza indirectă și testele imunoenzimatice) sunt principalele teste de laborator, iar amplificarea prin PCR a genelor de *Orientia* din escare sau din sânge este eficientă și ea. Pacienții sunt tratați cu doxiciclină (100 mg × 2/zi oral, timp de 7-15 zile), azitromicină (500 mg oral, timp de 3 zile) sau cloramfenicol (500 mg × 4/zi oral, timp de 7-15 zile). Unele cazuri de tifos tropical din Thailanda sunt cauzate de tulpini rezistente la doxiciclină sau cloramfenicol, dar sensibile la azitromicină și rifampicină.

EHRILICHIOZELE ȘI ANAPLASMOZA

Ehrilichiozele sunt infecții acute febrile cauzate de membrii familiei Anaplasmataceae, formată din microorganisme obligatoriu intracelulare, din patru genuri: *Ehrlichia, Anaplasma, Wolbachia* și *Neorickettsia*. Bacteriile trăiesc în rezervoare reprezentate de vertebrate, ținta lor fiind vacuolele celulelor hematopoietice (**Fig. 79-4**). Două specii *Ehrlichia* și o specie *Anaplasma* sunt transmise de căpușe oamenilor și determină infecție posibil severă și cu prevalență crescută. *E. chaffeensis*, agentul ehrlichiozei monocitare umane (EMU), infectează predominant fagocitele mononucleare; *E. ewingii* și *A. phagocytophilum* infectează neutrofilele.

Ehrlichia și *Anaplasma* sunt menținute prin transmiterea pe orizontală căpușă-mamifer-căpușă, iar oamenii sunt infectați doar accidental. Wolbachiile sunt asociate cu filarioza umană, deoarece sunt importante pentru viabilitatea și patogenitatea filariilor; tratamentul antibiotic împotriva wolbachiilor este o strategie pentru controlul filariozei. Neorickettsiile parazitează trematode, care la rândul lor parazitează melci de apă, pești și insecte. A fost descrisă o singură neorickettsioză umană: febra sennetsu, o boală infecțioasă asemănătoare mononucleozei, descrisă prima oară în 1953 și probabil cauzată de ingestia de pește crud care conține trematode infectate cu *N. sennetsu*.

EHRLICHIOZA MONOCITARĂ UMANĂ (EMU)

Epidemiologie

Din noiembrie 2009, peste 5 496 de cazuri de infecție cu *E. chaffeensis* au fost raportate la Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC). Totuși, supravegherea activă prospectivă a indicat o incidență de până la 414 cazuri la 100 000 de locuitori în unele regiuni din SUA. Majoritatea infecțiilor cu *E. chaffeensis* sunt identificate în statele

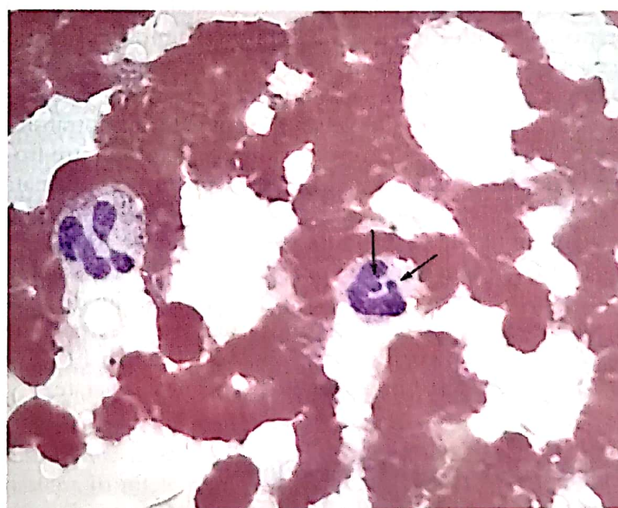


FIGURA 79-4
Frotiu de sânge periferic de la un pacient cu anaplasmoză granulocitară umană. Un neutrofil conține două morule (vacuole umplute cu *A. phagocytophilum*). *(Fotografie obținută prin amabilitatea dr. J. Stephen Dumler.)*

atlantice central-sudice, sud-estice și centrale, dar au fost recunoscute cazuri și în California, New York și Minnesota. Toate stadiile căpușei Lone Star („steaua singuratică", *A. americanum*) se hrănesc cu sângele cerbului cu coadă albă, un rezervor major. Câinii și coioții joacă de asemenea rolul de rezervor și frecvent nu prezintă semne clinice de boală. Mușcăturile de căpușă și cazurile de expunere sunt raportate de pacienții din zonele rurale, în special din mai până în iulie. Vârsta medie a pacienților cu EMU este de 53 de ani; totuși, se întâlnesc și infecții severe și fatale la copii. Dintre pacienții cu EMU, 61% sunt bărbați.

Manifestări clinice

E. chaffeensis diseminează hematogen de la nivelul acumulării dermice de sânge create de căpușa care se hrănește. După o perioadă de incubație medie de 8 zile se dezvoltă boala. Manifestările clinice sunt nespecifice și cuprind febră (96% dintre cazuri), cefalee (72%), mialgie (68%) și stare generală alterată (77%). Mai rar se observă greață, vărsături și diaree (25-57%), tuse (28%), erupție (26% per ansamblu, 6% în momentul prezentării) și confuzie (20%). EMU poate fi severă: 62% dintre pacienții cu cazuri dovedite sunt spitalizați, iar 3% decedează. Printre manifestările grave se numără un sindrom asemănător șocului toxic sau șocului septic, sindromul de detresă respiratorie a adultului, insuficiența cardiacă, hepatita, meningoencefalita, hemoragiile și, la pacienții imunocompromiși, infecția ehrilichiozică extrem de severă. Analizele de laborator sunt importante pentru diagnosticul diferențial al EMU: 61% dintre pacienți au leucopenie (inițial limfopenie, ulterior neutropenie), 73% prezintă trombocitopenie, iar 84% au niveluri crescute ale aminotransferazelor hepatice. În pofida numărului scăzut de celule sangvine, măduva osoasă este hipercelulară și pot fi prezente granuloame necazeoase. Vasculita nu este o componentă a EMU.

Diagnostic

Datorită faptului că EMU poate fi fatală, este necesară terapia antibiotică empirică bazată pe diagnosticul clinic. Acest diagnostic este sugerat de febră, cu expunere la căpușe cunoscută în cele trei săptămâni precedente, trombocitopenie și/sau leucopenie și niveluri crescute ale aminotransferazelor serice. Morulele sunt dovedite pe <10% dintre frotiurile de sânge periferic. EMU acută poate fi confirmată de amplificarea prin PCR a acizilor nucleici de *E. chaffeensis* din sângele recoltat înainte de debutul terapiei cu doxiciclină. Diagnosticul serologic retrospectiv necesită un tablou clinic concordant și creșterea de patru ori a titrului de anticorpi anti-*E. chaffeensis* la ≥1:64 în probe de ser pereche obținute la un interval de trei săptămâni. Pentru EMU și AGU sunt necesare teste diagnostice specifice separate.

EHRLICHIOZA CU *E. EWINGII*

Ehrlichia ewingii, în primul rând un microorganism patogen pentru neutrofile, care determină febră și mers șchiopătat la câini, seamănă cu *E. chaffeensis* în ceea ce privește căpușa vector (*A. americanum*) și vertebratele rezervor (cerbul cu coadă albă și câinii). Afecțiunea determinată de *E. ewingii* este similară EMU, dar mai puțin severă. Majoritatea cazurilor au apărut la pacienții imunocompromiși. În prezent nu există un test diagnostic specific pentru ehrlichioza ewingii disponibil rapid.

TRATAMENT Ehrlichiozele

Doxiciclina este eficientă pentru tratamentul EMU și al ehrlichiozei produse de *E. ewingii*. Terapia cu doxiciclină (100 mg × 2/zi, p.o. sau i.v.) sau tetraciclină (250-500 mg la fiecare 6 ore p.o.) scade rata de spitalizare și reduce durata febrei. *E. chaffeensis* nu este sensibilă la cloramfenicol *in vitro*, iar utilizarea acestuia este controversată. Deși câteva rapoarte documentează persistența *E. chaffeensis* la oameni, această constatare este rară; majoritatea infecțiilor sunt vindecate cu scurte cure cu doxiciclină, administrată încă 3-5 zile după defervescență. Deși puțin studiată, rifampicina poate fi potrivită când doxiciclina este contraindicată.

Profilaxie

EMU și ehrlichioza cu *E. ewingii* sunt prevenite prin evitarea căpușelor din zonele endemice. Folosirea hainelor protectoare și a repelentelor împotriva căpușelor, căutarea minuțioasă a căpușelor postexpunere și îndepărtarea promptă a căpușelor atașate diminuează probabil riscul de infecție.

ANAPLASMOZA GRANULOCITARĂ UMANĂ (AGU)

Epidemiologie

Începând din noiembrie 2009, la CDC au fost raportate 6 218 cazuri de anaplasmoză granulocitară umană (AGU), majoritatea în regiunile nordice ale vestului mijlociu și în cele nord-estice ale SUA; distribuția geografică este similară bolii Lyme din cauza vectorului comun, căpușa *I. scapularis*. Rezervoarele naturale pentru *A. phagocytophilum* sunt șoarecele cu picioare albe, veverița și cerbul cu coadă albă în SUA și cerbul roșu în Europa. Incidența cea mai mare a AGU se înregistrează din mai până în iulie, dar boala poate apărea pe tot parcursul anului în urma expunerii la căpușele *Ixodes*. AGU afectează frecvent bărbații (57%) și persoanele mai vârstnice (vârsta medie 51 de ani).

Manifestări clinice

Ratele de seroprevalență sunt crescute în regiunile endemice; astfel, este posibil ca majoritatea persoanelor să dezvolte infecții subclinice. Perioada de incubație pentru AGU este de 4-8 zile, după care boala se manifestă prin febră (91% dintre cazuri), mialgie (77%), cefalee (77%) și stare generală alterată (94%). O mică parte dintre pacienți prezintă greață, vărsături sau diaree (16-38%), tuse (21%) sau confuzie (17%). Erupția cutanată (6%) este invariabil asemănătoare eritemului migrator din boala Lyme. Majoritea pacienților dezvoltă trombocitopenie (69%) și/sau leucopenie (48%), cu creșterea nivelurilor serice ale aminotransferazelor hepatice (71%).

Complicațiile severe apar cel mai frecvent la vârstnici și cuprind sindromul de detresă respiratorie a adultului, sindromul asemănător șocului toxic și infecții oportuniste potențial letale. Meningoencefalita nu a fost documentată concludent în AGU, dar au fost raportate plexopatia brahială și polineuropatia demielinizantă. În cazul AGU, 7% dintre pacienți necesită terapie intensivă, iar rata de fatalitate este de 0,5%. Vasculita și granuloamele nu sunt componente ale AGU. Deși apar infecții concomitente cu *Borrelia burgdorferi* și *Babesia microti* (transmise de aceiași vectori căpușe), există puține date despre comorbiditate sau persistență.

Diagnostic

AGU trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al afecțiunilor pseudogripale în timpul sezoanelor de activitate a căpușei *Ixodes* (mai-decembrie), în special în caz de expunere la sau de mușcătură de căpușă. Trombocitopenia, leucopenia sau creșterea alanin- sau aspartat-aminotransferazei serice întăresc suplimentar suspiciunea de AGU. Mulți pacienți cu AGU dezvoltă anticorpi împotriva bolii Lyme în absența modificărilor clinice aferente acestui diagnostic. Astfel, AGU trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al prezentărilor bolii Lyme atipice severe. Examinarea sângelui periferic pentru depistarea neutrofilelor cu morule poate stabili diagnosticul în 20-75% dintre cazuri. Testarea prin PCR a sângelui de la pacienții cu boală activă înaintea tratamentului cu doxiciclină este o metodă sensibilă și specifică. Diagnosticul serologic este retrospectiv, necesitând creșterea de patru ori a titrului de anticorpi împotriva *A. phagocytophilum* (la ≥1:80) în probe de ser pereche obținute la un interval de o lună. Deoarece seroprevalența este crescută în unele regiuni, pentru stabilirea diagnosticului nu trebuie utilizat un singur titru de fază acută.

TRATAMENT **Anaplasmoza granulocitară umană**

Nu au fost realizate studii prospective privind terapia AGU. Totuși, doxiciclina (100 mg ×2/zi p.o.) este eficientă. Terapia cu rifampicină este asociată cu ameliorarea bolii la gravide și copii. Majoritatea pacienților tratați prezintă scăderea febrei în decurs de 24-48 de ore.

Profilaxie

Prevenirea AGU presupune evitarea căpușelor. Transmiterea poate fi documentată la doar 4 ore după mușcătura de căpușă.

FEBRA Q

Agentul etiologic al febrei Q este *C. burnetti*, un microorganism intracelular de dimensiuni reduse care doar recent a fost cultivat pe un mediu acelular. *C. burnetti*, un cocobacil pleomorf cu un perete celular Gram-negativ, supraviețuiește în medii ostile; el eludează distrugerea intracelulară în macrofage prin inhibarea ultimului pas de maturare a fagozomului (fuziunea catepsinelor) și s-a adaptat mediului acid din fagolizozomi prin producerea superoxid-dismutazei. Infecția cu *C. burnetti* induce o varietate de răspunsuri imunomodulatoare, de la imunosupresie în febra Q cronică la producerea de autoanticorpi, în special a celor împotriva mușchilor neted și cardiac.

Febra Q cuprinde două sindroame clinice ample: infecția acută și cea cronică. Răspunsul imun al gazdei (mai degrabă decât tulpina respectivă) determină cel mai probabil dacă se dezvoltă sau nu febra Q cronică. *C. burnetti* supraviețuiește în monocitele pacienților cu febră Q cronică, dar nu și în ale celor cu febră Q acută sau de la pacienții neinfectați. Afectarea capacității bactericide a monocitului infectat cu *C. burnetti* este asociată cu producția în exces de interleukină 10. Raportul CD4+/CD8+ este scăzut în endocardita din febra Q. La pacienții cu febră Q acută se observă foarte puține microorganisme și un răspuns imun celular puternic, în timp ce la cei cu febră Q cronică sunt multe microorganisme și un răspuns celular moderat. Controlul imun al *C. burnetti* este dependent de limfocitele T, dar 80-90% dintre aspiratele medulare recoltate la mulți ani de la recuperarea după febra Q conțin ADN de *C. burnetti*.

Epidemiologie

Febra Q este o zoonoză. Sursele primare ale infecției la om sunt bovinele, oile și caprele. Totuși, și pisicile, iepurii, porumbeii și câinii au fost surse pentru transmiterea *C. burnetti* la om. Rezervorul de animale sălbatice este amplu și cuprinde căpușe, coioți, vulpi cenușii, sconcși, ratoni, iepuri, cerbi, șoareci, urși, păsări și oposumi. La animalele femele, *C. burnetti* se localizează în uter și în glandele mamare. La șoarecii de laborator infecția este reactivată în timpul sarcinii și după radioterapie. Concentrații crescute de *C. burnetti* se observă în placentă. La momentul nașterii, bacteriile sunt eliberate în aer, iar infecția se produce prin inhalarea microorganismelor sub formă de aerosoli de o gazdă susceptibilă. Furtunile pot genera aerosoli cu *C. burnetti* la câteva luni după contaminarea solului în timpul nașterii. Au fost infectate persoane aflate la până la 18 km de sursă. Deoarece este dispersată ușor sub formă de aerosoli, *C. burnetti* este un potențial agent de bioterorism (Cap. 7), cu o rată de infecțiozitate crescută și pneumonie drept manifestare principală.

Determinarea sursei unei epidemii de febră Q poate reprezenta o provocare. O epidemie de febră Q la o fermă cu servicii de echitație din Colorado, în 2005, a fost cauzată de diseminarea infecției de la două turme de capre achiziționate de proprietari. Testarea cu PCR a confirmat prezența *C. burnetti* în sol și la capre. Dintre cele 138 de persoane care locuiau pe o rază de o milă de fermă și au fost testate, 11 (8%) aveau dovada infecției cu *C. burnetti*, dintre care 8 fără contact direct cu ferma.

Printre persoanele cu risc de a contracta febra Q se numără lucrătorii din abatoare, medicii veterinari, fermierii și alte persoane care au contact cu animale infectate, în special cu cele nou-născute, sau cu produse de concepție. Microorganismul este secretat în lapte timp de săptămâni sau luni după naștere. În unele regiuni geografice, ingestia laptelui contaminat reprezintă probabil o cale importantă de transmitere a infecției la oameni, deși dovezile experimentale cu privire la acest aspect sunt contradictorii. În cazuri rare, transmiterea interumană s-a produs în urma travaliului și a nașterii de către o femeie infectată, a autopsiei unei persoane infectate sau în urma transfuziilor de sânge. Unele dovezi sugerează că

C. burnetti poate fi transmisă interuman pe cale sexuală. Strivirea unei căpușe infectate între degete a condus la febra Q, implicând faptul că se poate produce transmiterea percutanată.



Infecțiile cauzate de *C. burnetti* apar în majoritatea regiunilor geografice, exceptând Noua Zeelandă și Antarctica. Astfel, febra Q poate fi asociată călătoriilor. Numărul de cazuri de febră Q raportate în SUA variază de la 28 la 54 pe an. Peste 70% dintre aceste cazuri se înregistrează la bărbați, iar cel mai frecvent infecția este contractată din aprilie până în iunie. Febra Q continuă să fie frecventă în Australia, cu 30 de cazuri la un milion de locuitori anual. Numărul de cazuri în rândul lucrătorilor în abatoarele din Australia a scăzut dramatic în urma unui program de vaccinare. O epidemie de febră Q a izbucnit în Olanda în 2007, iar până în august 2009 au fost raportate peste 2 000 de cazuri. Pneumonia a fost o manifestare frecventă în această epidemie, cauzată probabil în principal de transmiterea de la capre infectate.

Principalele manifestări ale febrei Q acute diferă în funcție de zona geografică (de exemplu, pneumonie în Noua Scoție și hepatită granulomatoasă în Marsilia). Aceste diferențe pot reflecta calea de infectare (ingestia de lapte contaminat în cazul hepatitei și inhalarea aerosolilor contaminați în cazul pneumoniei).

Vârsta tânără pare un factor protector împotriva infecției cu *C. burnetti*. Într-o epidemie amplă din Elveția, infecția simptomatică s-a produs de cinci ori mai frecvent în rândul persoanelor cu vârsta peste 15 ani decât la cele mai tinere. În multe epidemii, bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile; explicația propusă este că hormonii feminini sunt parțial protectori.

Manifestări clinice

Febra Q acută

După o perioadă de incubație de 3-30 de zile, 1 070 de pacienți cu febră Q acută din sudul Franței s-au prezentat cu hepatită (40%), pneumonie și hepatită (20%), pneumonie (17%), febră izolată (14%), afectarea SNC (2%) și pericardită sau miocardită (1%). Manifestările mai rare sunt colecistita alitiazică, pancreatita, limfadenopatia, ruptura spontană de splină, anemia hipoplazică tranzitorie, necroza măduvei osoase, anemia hemolitică, hemofagocitoza histiocitară, nevrita optică și eritemul nodos.

Simptomele febrei Q acute sunt nespecifice, cele mai frecvente fiind febra, fatigabilitatea extremă, fotofobia și cefaleea severă, adesea retroorbitară. Alte simptome sunt frisoanele, transpirațiile, greața, vărsăturile și diareea, fiecare apărând în 15-20% dintre cazuri. Tusea apare la aproximativ jumătate dintre pacienții cu pneumonie în cadrul febrei Q. Deși manifestările neurologice din febra Q acută nu sunt frecvente, într-o epidemie din Marea Britanie, 23% dintre cei 102 pacienți au prezentat ca manifestare principală semne și simptome neurologice. Un rash nespecific poate fi evident la 4-18% dintre pacienți. Leucograma este de obicei normală. Trombocitopenia apare la 25% dintre pacienți, iar trombocitoza reactivă (cu numărul de trombocite peste $10^6/\mu L$) se dezvoltă frecvent în convalescență. Radiografia toracică poate evidenția opacități similare cu cele din pneumonia cauzată de alți germeni patogeni, dar multiplele opacități rotunde la pacienții din zone endemice sugerează diagnosticul de pneumonie asociată febrei Q.

Ocazional, febra Q acută determină complicații în sarcină. Într-o serie de cazuri, a condus la naștere prematură la 35% dintre ele și la avort sau deces neonatal la 43%. Decesul neonatal (anterior sau actual) și greutatea scăzută la naștere sunt de trei ori mai probabile în rândul femeilor seropozitive pentru *C. burnetti*.

Sindromul de oboseală post-febră Q

Fatigabilitatea prelungită poate fi consecutivă febrei Q și acompaniată de o varietate de simptome, printre care cefalee, transpirații, artralgie, mialgii, încețoșarea vederii, fasciculații musculare și ganglioni limfatici măriți și dureroși. La persoanele afectate a fost detectată persistența pe termen lung a unui complex de componente celulare de *Coxiella* nebiodegradate, neinfecțios, împreună cu antigenii săi și lipopolizaharidele specifice. Pacienții care dezvoltă acest sindrom sunt mai frecvent purtători ai HLA-DRB1*11 și ai genotipului 2/2 al microsatelitului intronului 1 al interferonului γ.

Febra Q cronică

Febra Q cronică implică aproape întotdeauna prezența endocarditei și apare de obicei la pacienți cu valvulopatie preexistentă, imunosupresie sau insuficiență renală cronică. Febra este întotdeauna absentă sau redusă. Vegetațiile valvulare sunt depistate la doar 12% dintre pacienți prin ecocardiografie transtoracică, dar rata de detectare este mai mare prin ecocardiografie transesofagiană. Vegetațiile din endocardita asociată febrei Q cronice diferă de cele din endocardita bacteriană, manifestându-se ca noduli acoperiți de endoteliu pe valve. Pentru a pune diagnosticul la timp este necesar un indice mare de suspiciune. Pacienții cu febră Q cronică sunt frecvent bolnavi de peste un an înainte de a fi pus diagnosticul. Diagnosticul trebuie suspectat la toți pacienții cu endocardită cu culturi negative. În plus, toți pacienții cu valvulopatie și erupție purpurică neexplicată, insuficiență renală, accident vascular cerebral și/sau insuficiență cardiacă progresivă trebuie testați pentru infecția cu *C. burnetii*. Pacienții cu febră Q cronică au hepatomegalie și/sau splenomegalie, care, în combinație cu prezența factorului reumatoid, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, a nivelului proteinei C reactive și/sau a concentrațiilor γ-globulinelor (până la 60-70 g/L), sugerează diagnosticul. Printre alte manifestări ale febrei Q cronice se numără infecția protezelor vasculare, a anevrismelor și a oaselor, precum și infecția cronică a plăgii sternale. Trombocitopenia, crioglobulinemia mixtă și livedo reticularis sunt manifestări neobișnuite.

Diagnostic

Izolarea *C. burnetii* din supernatantul leuco-trombocitar al probelor de sânge centrifugate sau din probele de țesut printr-o tehnică bazată pe ouă embrionate este ușoară, dar necesită un laborator cu nivel de biosiguranță 3. PCR detectează ADN-ul de *C. burnetii* în probele de țesut, inclusiv în cele fixate în parafină. Serologia este instrumentul diagnostic folosit cel mai frecvent. Imunofluorescența indirectă este sensibilă și specifică și reprezintă metoda de elecție. Factorul reumatoid trebuie absorbit din probă înainte de testare. Un titru de anticorpi de tip IgG ≥1:800 față de antigenul de fază I (care apare în mod natural la *C. burnetii* cu lipopolizaharidă intactă) este sugestiv pentru febra Q

cronică; în infecția cronică, titrul de anticorpi împotriva antigenului de fază I este de obicei mult mai mare decât cel împotriva antigenului de fază II (*C. burnetii* cu lipopolizaharidă trunchiată asociată cu deleții de gene în timpul pasajelor în laborator). Opusul este valabil în febra Q acută, în care se poate demonstra creșterea de patru ori a titrului de anticorpi între probele de ser recoltate în fazele acută și de convalescență.

TRATAMENT **Febra Q**

Tratamentul febrei Q acute cu doxiciclină (100 mg × 2/zi, timp de 14 zile) este de obicei încununat de succes. Și chinolonele sunt eficiente. Când febra Q este diagnosticată în timpul sarcinii, pe durata ei se recomandă tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Un studiu a evidențiat lipsa deceselor fetale intrauterine și scăderea complicațiilor obstetrice la un grup de paciente cu febră Q tratate cu TMP-SMX.

Tratamentul febrei Q cronice este dificil și necesită monitorizare atentă. Adăugarea hidroxiclorochinei (pentru a alcaliniza fagolizozomul) face doxiciclina bactericidă împotriva *C. burnetii*, această combinație fiind în prezent schema terapeutică preferată. Tratamentul cu doxiciclină (100 mg × 2/zi) și hidroxiclorochină (200 mg × 3/zi, cu concentrațiile plasmatice menținute la 0,8-1,2 μg/mL), timp de 8 luni, este superior schemei cu doxiciclină și ofloxacină. Dintre 21 de pacienți care au primit tratament cu doxiciclină și hidroxiclorochină, unul a decedat în urma complicațiilor chirurgicale, doi se aflau încă în tratament la sfârșitul studiului, unul era încă în evaluare și 17 pacienți s-au vindecat. Durata medie a tratamentului a fost de 31 de luni. Din grupul de 14 pacienți tratați cu ofloxacină și doxiciclină, unul a decedat, unul era tratat în continuare, 7 au prezentat recidivă și 5 se vindecaseră până la sfârșitul studiului. Managementul optim al endocarditei asociate febrei Q presupune determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) a doxiciclinei pentru tulpina pacientului și dozarea nivelurilor serice ale doxiciclinei. Raportul nivelul seric de doxiciclină/CMI ≥1 se asociază cu scăderea rapidă a anticorpilor de fază I sub tratamentul cu doxiciclină și hidroxiclorochină. Pacienții tratați cu acest regim terapeutic trebuie avertizați cu privire la riscurile de fotosensibilitate și de toxicitate renală. Regimul terapeutic cu doxiciclină și hidroxiclorochină a avut succes la un pacient cu infecție cu HIV și endocardită asociată febrei Q. Reacția Jarisch-Herxheimer complică ocazional tratamentul febrei Q cronice. Tratamentul anevrismelor aortice infectate cu *C. burnetii* este la fel cu cel pentru endocardita din febra Q. Intervenția chirurgicală este necesară frecvent.

Dacă schema terapeutică cu doxiciclină și hidroxiclorochină nu poate fi utilizată, regimul ales trebuie să cuprindă cel puțin două antibiotice active împotriva *C. burnetii*. Rifampicina (300 mg în priză unică zilnică) în combinație cu doxiciclina (100 mg × 2/zi) sau ciprofloxacina (750 mg × 2/zi) a fost folosită cu succes. Durata optimă a terapiei antibiotice pentru febra Q cronică rămâne nedeterminată. Se recomandă cel puțin trei ani de tratament, cu întreruperea acestuia doar dacă titrul de anticorpi IgA de fază I este ≤1:50 și titrul IgG de fază I este ≤1:200.

Pacienții cu febră Q acută și cu leziuni ale valvelor cardiace native (de exemplu, valvă aortică bicuspidă), valve protetice sau material intravascular protetic trebuie monitorizați serologic la fiecare 4 luni, timp de 2 ani. Dacă titrul de anticorpi IgG de fază I este >1:800, sunt necesare investigații suplimentare. Unele autorități recomandă administrarea doxiciclinei și a hidroxiclorochinei la pacienții cu valvulopatie și febră Q acută, pentru a preveni febra Q cronică. La femeile care exprimă un profil serologic de febră Q cronică după naștere trebuie administrate doxiciclină și hidroxiclorochină timp de un an.

TERAPIA CU AGENȚI BIOLOGICI Interferonul γ a avut succes în tratamentul unui băiat în vârstă de 3 ani cu febră prelungită, durere abdominală și trombocitopenie cauzate de *C. burnetii*, neeradicate cu tratament antibiotic convențional. Mulți pacienți cu hepatită granulomatoasă cauzată de febra Q prezintă o boală febrilă prelungită ce nu răspunde la antibiotice. La aceștia tratamentul cu prednison (0,5 mg/kgc) a condus la defervescență în decurs de 2-15 zile. După scăderea febrei, doza de glucocorticoid este redusă progresiv pe parcursul lunii următoare.

Profilaxie

Un vaccin celular (Q-Vax) aprobat în Australia previne eficient febra Q la lucrătorii din abatoare. Înainte de administrarea vaccinului se realizează testarea cutanată intradermică cu vaccin diluat anti-*C. burnetii*, se efectuează testare serologică și este investigat istoricul de posibilă boală Q. Vaccinul este administrat doar pacienților fără istoric de febră Q și cu rezultate negative la testările serologică și cutanată.

Bunele practici de creștere a vitelor sunt importante pentru prevenirea contaminării pe scară largă a mediului cu *C. burnetii*. Aceste practici cuprind izolarea animalelor care avortează până la 14 zile, înălțarea recipientelor pentru hrănire pentru a evita contaminarea hranei cu excremente, distrugerea produselor avortate (prin arderea și îngroparea membranelor fetale și a animalelor născute moarte) și purtarea măștilor și a mănușilor la manipularea acestora. Pentru cercetare trebuie folosite doar animalele gravide seronegative și în grădinile zoologice trebuie permisă doar prezența animalelor seronegative.

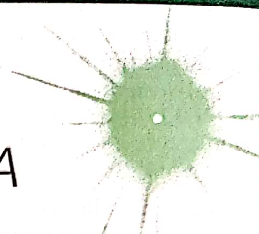
Pe perioada unei epidemii de febră Q și timp de 4 săptămâni după încetarea ei nu trebuie acceptată donarea sângelui de la persoanele care locuiesc în zona afectată.

MULȚUMIRI

Apreciem cu recunoștință contribuțiile lui Didier Raoult, MD, la acest capitol în edițiile precedente ale tratatului Harrison – Principiile medicinei interne.

CAPITOLUL 80

INFECȚIILE CU *MYCOPLASMA*



R. Doug Hardy

Micoplasmele sunt microorganisme procariote din clasa Mollicutes. Dimensiunea lor (150-350 nm) este mai apropiată de cea a virusurilor decât de cea a bacteriilor. Totuși, spre deosebire de virusuri, micoplasmele cresc pe medii acelulare. De fapt, ele sunt cele mai mici microorganisme capabile de replicare independentă.

Genomurile complete ale multor specii *Mycoplasma* au fost secvențiate și s-a descoperit că sunt printre cele mai mici genomuri de procariote. Informațiile despre secvențierea acestor genomuri a ajutat la definirea setului minim de gene necesar pentru viața celulară. Absența genelor legate de sinteza aminoacizilor, metabolismul acizilor grași și al colesterolului conduce la dependența de tip parazitar sau saprofit a micoplasmelor de gazdă pentru obținerea nutrienților exogeni și impune folosirea mediilor complexe pretențioase din punct de vedere nutritiv pentru cultivarea acestor microorganisme. Micoplasmele nu au perete celular și sunt înconjurate doar de o membrană celulară. Absența peretelui celular explică de ce antibioticele beta-lactamine (peniciline și cefalosporine) nu sunt active împotriva infecțiilor cauzate de aceste microorganisme.

La om au fost izolate cel puțin 13 specii *Mycoplasma*, două specii *Acholeplasma* și două specii *Ureaplasma*. Se crede că majoritatea trăiesc în mod normal pe mucoasele orală și urogenitală. S-a demonstrat concludent că doar patru specii – *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum* și *U. parvum* – sunt patogene la persoanele imunocompetente. *M. pneumoniae* afectează tractul respirator, în timp ce *M. hominis*, *U. urealyticum* și *U. parvum* sunt asociate cu o varietate de afecțiuni ale tractului urogenital și cu infecții neonatale. Unele date arată că *M. genitalium* poate fi o cauză de boală la om. Alte micoplasme pot determina afecțiuni la persoanele imunocompromise.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

PATOGENITATE

Despre *M. pneumoniae* se crede în general că se comportă ca un microorganism patogen extracelular. Deși s-a demonstrat că microorganismul există și se multiplică în interiorul celulelor umane, nu se știe dacă aceste evenimente intracelulare contribuie la patogeneza bolii. *M. pneumoniae* se atașează de celulele epiteliale ciliate ale tractului respirator prin intermediul unui organit terminal complex, situat în vârful unei extremități a microorganismului. Aderența celulară este intermediată de adezinele interactive și de proteinele accesorii grupate pe acest organit. După atașarea extracelulară, *M. pneumoniae* afectează țesutul respirator al gazdei. Se crede că mecanismul patogen este mediat de producerea peroxidului de hidrogen și a unei citotoxine de ribolizare a ADP-ului și de vacuolizare a *M. pneumoniae*, care are multe similitudini cu toxina pertussis. Deoarece micoplasmele nu au perete celular, nu au nici factori stimulatori ai sistemului imunitar înnăscut derivați din peretele celular, precum lipopolizaharide, acid lipoteichoic și fragmente de mureină (peptidoglican). Totuși, lipoproteinele din membrana celulară a micoplasmelor par să aibă proprietăți inflamatorii, acționând probabil prin intermediul receptorilor Toll-*like* (în principal TLR2) pe macrofage și alte celule. Probele de biopsie pulmonară de la pacienții cu infecții ale tractului respirator cu *M. pneumoniae* relevă un proces inflamator care afectează traheea, bronșiolele și țesutul peribronșic, cu un infiltrat de monocite asociat exsudatului luminal cu leucocite polimorfonucleare.

Dovezile experimentale arată că imunitatea înnăscută asigură cea mai mare parte din apărarea gazdei împotriva infecției cu micoplasme în plămân, în timp ce imunitatea celulară ar putea juca de fapt un rol imunopatogen, exacerbând boala pulmonară cauzată de micoplasme. Imunitatea umorală pare să asigure protecție împotriva diseminării infecției cu *M. pneumoniae*; pacienții cu deficite ale imunității umorale nu au o boală pulmonară mai severă decât pacienții imunocompetenți în stadiile inițiale ale infecției, dar dezvoltă mult mai frecvent infecție diseminată, care conduce la sindroame precum artrită, meningită și osteomielită. Imunitatea consecutivă infecțiilor severe cu *M. pneumoniae* are un efect protectiv și de mai lungă durată decât cea din urma infecțiilor ușoare. Producerea a doua oară a pneumoniei autentice cu *M. pneumoniae* a fost raportată rar.

EPIDEMIOLOGIE



Infecția cu *M. pneumoniae* se produce pe tot globul. Este probabil ca incidența afecțiunilor de tract respirator superior cauzate de *M. pneumoniae* să fie de

până la 20 de ori mai mare decât a pneumoniei de aceeaşi cauză. Infecţia se răspândeşte de la o persoană la alta prin picăturile respiratorii expectorate în timpul tusei şi conduce la boală manifestă clinic în aproximativ 80% dintre cazuri. Perioada de incubaţie pentru *M. pneumoniae* este de 2-4 săptămâni. În consecinţă, evoluţia temporală a bolii în rândul unei anumite populaţii poate fi de câteva săptămâni. Ratele de afectare intrafamilială sunt de până la 84% în rândul copiilor şi 41% la adulţi. Epidemiile de *M. pneumoniae* se produc frecvent în cadru instituţional, precum bazele militare, internatele şi taberele de vară. Infecţiile tind să fie endemice, cu epidemii sporadice la fiecare 4-7 ani. Nu există un tipar sezonier.

Cel mai important, *M. pneumoniae* este o cauză majoră de afecţiune respiratorie comunitară atât la copii, cât şi la adulţi, şi este inclusă frecvent alături de *Chlamydia pneumoniae* şi de speciile *Legionella* printre cele mai importante cauze bacteriene de pneumonie comunitară „atipică". În cazul pneumoniei comunitare la adulţi, *M. pneumoniae* este microorganismul „atipic" cel mai frecvent depistat. Analiza a 13 studii cu privire la pneumonia comunitară publicate începând cu 1995 (care au inclus 6 207 adulţi spitalizaţi şi din ambulatoriu) a arătat că prevalenţa generală a *M. pneumoniae* a fost 11,7%; prin comparaţie, prevalenţa *C. pneumoniae* a fost 22,7%, iar cea a speciilor *Legionella* a fost 4,6%. Pneumonia cu *M. pneumoniae* mai poartă denumirea de pneumonie cu agentul Eaton (microorganismul fiind izolat prima oară la începutul anilor 1940 de Monroe Eaton), pneumonie atipică primară sau pneumonie „migratorie".

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecţiile tractului respirator superior şi pneumonia

Infecţiile acute cu *M. pneumoniae* se manifestă în general ca faringită, traheobronşită, hiperreactivitate a arborelui bronşic/wheezing sau ca un sindrom nespecific de tract respirator superior. Există puţine dovezi în sprijinul opiniei frecvente conform căreia acest microorganism este o cauză importantă de otită medie, cu sau fără miringită buloasă. Pneumonia apare la 3-13% dintre persoanele infectate; debutul este în general treptat, pe parcursul câtorva zile, dar poate fi şi mai brusc. Deşi pneumonia cu *Mycoplasma* poate debuta cu odinofagie, cel mai frecvent simptom este tusea. Tipic, tusea este neproductivă, dar unii pacienţi prezintă spută. La majoritatea pacienţilor apar cefaleea, starea de rău, frisoanele şi febra.

La examenul clinic, la 80% dintre pacienţii cu pneumonie cu *M. pneumoniae* se constată raluri sau wheezing. Totuşi, la mulţi pneumonia poate fi diagnosticată doar prin radiografie toracică. Cel mai frecvent tipar radiologic este cel de pneumonie peribronşică, cu îngroşarea conturului bronşic, striuri de infiltrate interstiţiale şi zone de atelectazie subsegmentară. Condensarea segmentară sau lobară nu este rară. Chiar dacă revărsatele pleurale manifeste clinic sunt rare, radiografiile în decubit lateral relevă că până la 20% dintre pacienţi au revărsate pleurale.

Per ansamblu, tabloul clinic al pneumoniei la un anumit pacient nu este util pentru diferenţierea pneumoniei cu *M. pneumoniae* de alte tipuri de pneumonie comunitară. Trebuie luată în considerare posibilitatea infecţiei cu *M. pneumoniae* în special când pneumonia comunitară nu răspunde la terapia cu o penicilină sau o cefalosporină, antibiotice ineficiente împotriva micoplasmelor. Simptomele se remit în general la 2-3 săptămâni de la debutul bolii. Deşi pneumonia cu *M. pneumoniae* este în general autolimitată, tratamentul antibiotic adecvat scade semnificativ durata bolii clinice. Infecţia conduce în mod neobişnuit la afectare severă şi doar rareori la deces. La unii pacienţi remisiunea pneumoniei acute poate fi urmată de wheezing recurent pe termen lung. Semnificaţia infecţiei cronice şi în special legătura acesteia cu astmul este un subiect de cercetare în curs.

Manifestări extrapulmonare

În timpul infecţiei cu *M. pneumoniae* pot apărea variate manifestări extrapulmonare. Cele mai importante sunt cele de natură neurologică, cardiacă, dermatologică, reumatologică şi hematologică. Manifestările extrapulmonare pot fi o consecinţă a infecţiei active (de exemplu, artrita septică) sau fenomene autoimune postinfecţioase (de exemplu, sindromul Guillain-Barré). În general aceste manifestări sunt rare, având în vedere frecvenţa infecţiilor cu *M. pneumoniae.* Un fapt notabil este că mulţi pacienţi cu manifestări extrapulmonare ale infecţiei cu *M. pneumoniae* nu au boală respiratorie.

Printre erupţiile cutanate descrise în cadrul infecţiei cu *M. pneumoniae* se numără cele eritematoase (maculoase sau maculo-papuloase), veziculoase, buloase, peteşiale şi urticariene. În unele rapoarte, 17% dintre pacienţii cu pneumonie cu *M. pneumoniae* au prezentat exantem. Eritemul polimorf major (sindromul Stevens-Johnson) este erupţia cutanată cea mai importantă din punct de vedere clinic asociată cu infecţia cu *M. pneumoniae.* Se pare că apare mai frecvent în cazul *M. pneumoniae* decât în cazul altor agenţi infecţioşi.

În infecţia cu *M. pneumoniae* a fost raportat un spectru larg de manifestări neurologice. Cele mai frecvente sunt meningoencefalita, encefalita, sindromul Guillain-Barré şi meningita aseptică. *M. pneumoniae* a fost implicată drept posibil agent etiologic în 5-7% dintre cazurile de encefalită. Alte manifestări neurologice pot fi afectarea nervilor cranieni, psihoza acută, ataxia cerebeloasă, encefalomielita acută demielinizantă, evenimentele tromboembolice cerebrovasculare şi mielita transversă. Rolul medicamentelor antimicrobiene, al glucocorticoizilor şi al imunoglobulinelor i.v. în tratamentul bolii neurologice cauzate de *M. pneumoniae* rămâne necunoscut.

Manifestările hematologice ale infecţiei cu *M. pneumoniae* sunt anemia hemolitică, anemia aplastică, apariţia aglutininelor la rece, coagularea intravasculară diseminată şi hipercoagulabilitatea. Când apare, anemia se dezvoltă de obicei în săptămâna a doua sau a treia de evoluţie a bolii.

În plus, hepatita, glomerulonefrita, pancreatita, miocardita, pericardita, rabdomioliza şi artrita (septică sau reactivă) au fost atribuite în mod convingător infecţiei cu *M. pneumoniae.* Artrita septică a fost descrisă cel mai frecvent la pacienţii cu hipogamaglobulinemie.

DIAGNOSTIC (TABELUL 80-1)

Tabloul clinic, testele de laborator nonmicrobiologice şi radiografia toracică nu sunt utile pentru diferenţierea

pneumoniei cu *M. pneumoniae* de alte pneumonii comunitare. În plus, deoarece *M. pneumoniae* nu are perete celular, nu este vizibilă la colorația Gram. Deși de interes în trecut, măsurarea titrurilor de aglutinine la rece nu mai este recomandată pentru diagnosticul infecției cu *M. pneumoniae*, deoarece rezultatele sunt nespecifice, în prezent fiind disponibile teste specifice pentru acest microorganism.

Infecția acută cu *M. pneumoniae* poate fi diagnosticată prin depistarea microorganismului prin teste bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) din secrețiile din tractul respirator sau prin izolarea microorganismului în cultură. Probele de la nivel orofaringian, nazofaringian și pulmonar sunt acceptabile pentru diagnosticarea pneumoniei cu *M. pneumoniae*. Alte fluide corporale, precum lichidul cefalorahidian, sunt acceptabile pentru diagnosticul infecției extrapulmonare. Cultivarea *M. pneumoniae* (care necesită medii speciale) nu este recomandată pentru diagnosticul de rutină, deoarece microorganismul poate să crească în câteva săptămâni și este frecvent dificil de izolat din probele clinice. În schimb, testul PCR permite diagnosticul rapid și specific precoce în cursul evoluției bolii clinice.

Diagnosticul poate fi stabilit și prin teste serologice pentru detectarea anticorpilor IgM și IgG împotriva *M. pneumoniae* în probe de ser pereche, recoltate în fazele acută și de convalescență; metoda serologică recomandată este analiza imunoenzimatică. O singură probă recoltată în faza acută nu este suficientă pentru diagnostic, deoarece anticorpii împotriva *M. pneumoniae* pot să nu apară până la două săptămâni după debutul bolii; în consecință, este importantă testarea probelor pereche. În plus, anticorpii de tip IgM anti-*M. pneumoniae* pot persista până la un an după infecția acută. Astfel, prezența lor poate indica mai degrabă infecția recentă decât infecția acută.

TABELUL 80-1

TESTELE DIAGNOSTICE PENTRU INFECȚIA RESPIRATORIE CU *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*[a]

TESTUL	SENSIBILITATE (%)	SPECIFICITATE (%)	OBSERVAȚII
Cultură din secrețiile tractului respirator	≤60	100	—
PCR din secrețiile tractului respirator	65–90	90–100	—
Teste serologice	55–100	55–100	Se recomandă probe de ser pereche, recoltate în fazele acută și de convalescență

[a] Asocierea PCR cu serologia este sugerată pentru diagnosticul de rutină. Dacă se suspectează rezistența la macrolide, cultivarea *M. pneumoniae* poate fi utilă, asigurând o tulpină pentru testarea sensibilității.
Abrevieri: PCR, reacția de polimerizare în lanț.

Asocierea testelor PCR din secrețiile tractului respirator și serologice constituie abordarea cea mai rapidă și mai sensibilă pentru diagnosticul infecției cu *M. pneumoniae*.

TRATAMENT Infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* (Tabelul 80-2)

Deși în majoritatea cazurilor netratate simptomele se remit în 2-3 săptămâni fără morbiditate asociată, pneumonia cauzată de *M. pneumoniae* poate fi o afecțiune severă, ce răspunde la tratamentul antimicrobian adecvat. Studiile randomizate de tip dublu-orb, controlate cu placebo, au demonstrat că terapia antimicrobiană scade semnificativ durata febrei, a tusei, a stării de rău, a spitalizării și a modificărilor radiologice în pneumonia cu *M. pneumoniae*. Opțiunile de terapie cuprind macrolidele (de exemplu, azitromicina p.o., 500 mg în prima zi, ulterior 250 mg/zi în zilele 2-5), tetraciclinele (de exemplu, doxiciclina p.o., 100 mg × 2/zi, timp de 10-14 zile) și fluorochinolonele respiratorii. Totuși, ciprofloxacina și ofloxacina *nu* sunt recomandate, din cauza concentrațiilor minime inhibitorii mari împotriva tulpinilor de *M. pneumoniae* și a eficacității slabe în studiile experimentale. O durată a terapiei de 10-14 zile pare adecvată.



În Japonia și în China au fost raportate niveluri crescute de rezistență a *M. pneumoniae* la macrolide. În Europa și în mai mică măsură în SUA a apărut *M. pneumoniae* rezistentă la macrolide. Dacă rezistența la macrolide este predominantă sau suspectată într-o zonă geografică, trebuie luat în considerare un antibiotic nonmacrolidă ca tratament; în plus, în aceste cazuri, cultivarea *M. pneumoniae* se poate dovedi utilă, furnizând o tulpină pentru testarea sensibilității.

Observațiile clinice și datele experimentale sugerează că adăugarea glucocorticoizilor la tratamentul antibiotic poate fi valoroasă pentru tratarea pneumoniei cu *M. pneumoniae* severe sau refractare. Totuși, experiența clinică relevantă este încă limitată. Deși terapia antibiotică adecvată reduce semnificativ durata bolii respiratorii,

TABELUL 80-2

AGENȚII ANTIMICROBIENI DE ELECȚIE PENTRU INFECȚIILE CU *MYCOPLASMA*[a]

MICROORGANISMUL	MEDICAMENT(E)
M. pneumoniae	Azitromicină, claritromicină, eritromicină, doxiciclină, levofloxacină, moxifloxacină, gemifloxacină (*nu* ciprofloxacină)
U. urealyticum, *U. parvum*	Azitromicină, claritromicină, eritromicină, doxiciclină
M. hominis	Doxiciclină, clindamicină
M. genitalium	Azitromicină

[a] A fost raportată rezistența antimicrobiană în cazul micoplasmelor, așa cum este descris în text.

nu pare să reducă durata de detecție a *M. pneumoniae* prin cultură sau PCR; în consecință, nu este recomandat un test pentru stabilirea vindecării sau a eradicării microorganismului.

MICOPLASMELE UROGENITALE (VEZI ȘI CAP. 30)

EPIDEMIOLOGIE

M. hominis, *M. genitalium*, *U. urealyticum* și *U. parvum* pot determina afectarea tractului urogenital. Semnificația izolării acestor microorganisme într-o varietate de alte sindroame este necunoscută și în unele cazuri este investigată. Nu s-a dovedit convingător că *M. fermentas* provoacă boală la om.

Deși micoplasmele urogenitale pot fi transmise la făt în timpul trecerii prin canalul de naștere colonizat, contactul sexual este principala cale de transmitere, iar riscul de colonizare crește dramatic odată cu numărul de parteneri sexuali. La femeile asimptomatice, aceste micoplasme pot fi găsite de-a lungul tractului genital inferior. În vagin se găsește numărul cel mai mare de microorganisme, fiind urmat din punct de vedere al gradului de colonizare de zona periuretrală și de colul uterin. Ureaplasmele sunt izolate mai rar din urină decât din colul uterin, dar *M. hominis* se găsește cu aproximativ aceeași frecvență în ambele locuri. Ureaplasmele sunt izolate din vaginul a 40-80% dintre femeile asimptomatice active sexual, iar *M. hominis*, în 21-70% dintre cazuri. Cele două microorganisme se găsesc concomitent la 31-60% dintre femei. La bărbați colonizarea cu oricare dintre aceste microorganisme are o prevalență mai scăzută. Micoplasmele au fost izolate din urină, din spermă și din uretra distală la bărbații asimptomatici.

MANIFESTĂRI CLINICE

Uretrita, pielonefrita și calculii urinari

În multe cazuri de uretrită nongonococică negativă pentru *Chlamydia*, ureaplasmele pot fi agentul cauzator. Aceste microorganisme pot determina și tulburări cronice de evacuare a vezicii urinare la femei. Prezența frecventă a ureaplasmelor în uretra bărbaților asimptomatici sugerează că doar anumite serotipuri sunt patogene sau că trebuie să existe factori predispozanți, precum deficitele imune, la persoanele care dezvoltă infecție simptomatică. Ca alternativă, boala poate apărea doar la expunerea inițială la ureaplasme. Ureaplasmele au fost implicate în epididimită. *M. genitalium* pare să determine și uretrită, iar *M. genitalium* și ureaplasmele nu au un rol cunoscut în prostatită. *M. hominis* nu pare să aibă un rol etiologic primar în uretrită, epididimită sau prostatită.

Datele sugerează că *M. hominis* determină până la 5% dintre cazurile de pielonefrită acută. Ureaplasmele nu au fost asociate cu această afecțiune.

Ureaplasmele joacă un rol limitat în producerea calculilor urinari. Frecvența cu care ajung la rinichi, factorii predispozanți care le permit să o facă și frecvența relativă a calculilor urinari induși de acest microorganism (comparativ cu altele) rămân necunoscute.

Boala inflamatorie pelviană

M. hominis poate determina boala inflamatorie pelviană. În majoritatea cazurilor, *M. hominis* este implicată în infecția polimicrobiană, dar poate juca un rol independent într-un număr limitat de cazuri. Unele date susțin și asocierea *M. genitalium* cu boala inflamatorie pelviană, în timp ce se crede că ureaplasmele nu determină această patologie.

Infecțiile postpartum și postabortum

Studiile implică *M. hominis* ca germen patogen principal la 5-10% dintre femeile cu febră postpartum sau postabortum; ureaplasmele au fost implicate într-un grad mai scăzut. Aceste infecții sunt în general autolimitate; totuși, dacă simptomele persistă, trebuie administrată terapie antimicrobiană specifică. Și ureaplasmele par să joace un rol în infecțiile ocazionale ale plăgii post-cezariană.

Infecția non-urogenitală

M. hominis determină rar infecții în afara tractului urogenital, cum ar fi abcesul cerebral, infecția plăgii, mediastinită post-sternotomie, endocardită și meningită neonatală. Aceste infecții sunt frecvente în rândul pacienților imunocompromiși și cu hipogamaglobulinemie. Ureaplasmele și *M. hominis* pot cauza artrită septică la pacienții cu deficite imune. Ureaplasmele cauzează probabil pneumonită neonatală; rolul lor important în apariția displaziei bronhopulmonare, boala pulmonară cronică a nou-născuților prematur, a fost documentat în câteva studii. Nu este clar dacă ureaplasmele și *M. hominis* cauzează infertilitate, avort spontan, travaliu prematur, greutate scăzută la naștere sau corioamniotită.

DIAGNOSTIC

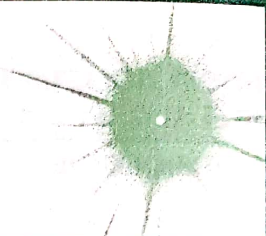
Cultura și PCR sunt metode adecvate pentru izolarea micoplasmelor din tractul urogenital. Totuși, cultivarea lor necesită tehnici și medii speciale, disponibile de obicei doar în centrele medicale mari și în laboratoarele de referință. Testarea serologică nu este indicată pentru diagnosticul clinic al infecțiilor urogenitale cu *Mycoplasma*.

TRATAMENT **Infecțiile urogenitale cu *Mycoplasma* (Tabelul 80-2)**

Din cauza colonizării frecvente a tractului urogenital cu micoplasme, se pare că în prezent izolarea lor din acesta în absența bolii nu necesită tratament în general. Macrolidele și doxiciclina sunt considerate agenții antimicrobieni de elecție pentru infecțiile cu *Ureaplasma*. A fost raportată rezistența acestora la macrolide, doxiciclină, chinolone și cloramfenicol. *M. hominis* este rezistentă la macrolide. Doxiciclina este în general medicamentul de elecție pentru infecțiile cu *M. hominis*, deși a fost raportată rezistența. Chinolonele sunt active *in vitro* împotriva *M. hominis*. Pentru *M. genitalium*, medicamentul de elecție pare azitromicina; au fost raportate eșecuri terapeutice în cazul altor macrolide, precum și al chinolonelor.

CAPITOLUL 81

INFECȚIILE CU *CHLAMYDIA*



Charlotte A. Gaydos ■ Thomas C. Quinn

Chlamidiile sunt bacterii obligatoriu intracelulare, care determină o mare varietate de boli la oameni și animale.

AGENȚII ETIOLOGICI

Chlamidiile au fost clasificate inițial în patru specii din genul *Chlamydia*: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci* și *C. pecorum*, ultima întâlnită la rumegătoare. Grupul *C. psittaci* a fost împărțit în trei specii: *C. psittaci*, *C. felis* și *C. abortus.* Tulpina pneumonitei șoarecelui este clasificată în prezent drept *C. muridarum*, iar tulpina conjunctivitei cu incluziuni a porcușorilor de Guineea este denumită acum *C. caviae*.

C. trachomatis este împărțită în două biotipuri: trachoma și LGV (limfogranulomatoza venerică). Biotipul trachoma determină două tipuri principale de boală la oameni: trahomul ocular, principala cauză infecțioasă de cecitate care poate fi prevenită în lumea în curs de dezvoltare, și infecțiile urogenitale, transmise pe cale sexuală sau neonatală. Cele 18 serotipuri ale *C. trachomatis* se încadrează în trei grupuri: serotipurile trahomului A, B, Ba și C; serotipurile oculo-genitale D-K; și serotipurile LGV L_1-L_3. Serotipurile pot fi diferențiate prin tipare serologică cu anticorpi monoclonali sau tipare prin genetică moleculară. Totuși, în general identificarea serotipului nu este importantă din punct de vedere clinic, deoarece tiparul de sensibilitate la antibiotice este același pentru toate cele trei grupuri. Singura excepție se aplică atunci când se suspectează LGV din motive clinice; în această situație este importantă determinarea serotipului, deoarece pentru tulpinile LGV este necesară o durată mai mare de tratament.

BIOLOGIE, CICLUL REPRODUCTIV ȘI PATOGENEZĂ

BIOLOGIE

În timpul dezvoltării intracelulare, chlamidiile produc incluziuni intracitoplasmatice caracteristice, care pot fi vizualizate prin metodele de imunofluorescență directă sau prin colorația Giemsa a probei clinice infectate, precum probele de grataj conjunctival sau celulele epiteliale uretrale ori cervicale.

Chlamidiile sunt bacterii Gram-negative obligatoriu intracelulare, imobile, care se multiplică în citoplasma celulelor gazdei, formând incluziuni legate de membrană caracteristice, aflate la baza unor teste diagnostice. Considerate inițial virusuri mari, chlamidiile diferă de virusuri prin faptul că posedă ARN și ADN, precum și un perete celular relativ similar ca structură cu peretele celular al bacteriilor Gram-negative tipice. Totuși, nu au peptidoglicani, iar integritatea lor structurală depinde de punțile bisulfidice ale proteinelor membranei externe.

CICLU REPRODUCTIV

Printre caracteristicile definitorii ale chlamidiilor este ciclul reproductiv unic care implică alternarea a două morfologii foarte specializate **(Fig. 81-1 și 81-2)**: corpusculul elementar (CE), care este forma infecțioasă și este adaptat specific pentru supraviețuirea extracelulară, și corpusculul reticulat (CR), metabolic activ și replicativ, care nu este infecțios, este adaptat mediului intracelular și nu supraviețuiește bine în afara celulei gazdă. Ciclul reproductiv bifazic debutează prin atașarea CE (diametru 0,25-0,35 μm) în anumite locuri specifice de pe suprafața celulei gazdă. CR pătrunde în celulă printr-un proces similar endocitozei mediate de receptori și rămâne într-o incluziune, unde este încheiat întregul ciclu reproductiv. Chlamidiile previn fuziunea dintre fagozom și lizozom. Membrana incluziunii este modificată prin inserția antigenilor chlamidieni. Odată pătruns în celulă, CE se reorganizează într-un CR, care are dimensiuni mai mari (0,5-1 μm) și conține mai mult ARN. După opt ore, CR începe să se dividă prin fisiune binară. Corpusculul de incluziune intracitoplasmatic, legat de membrană, care conține corpusculii reticulați, crește pe măsură ce aceștia se multiplică. La aproximativ 18-24 de ore de la infecția celulei, acești corpusculi reticulați încep să devină corpusculi elementari, printr-un proces de reorganizare sau de condensare puțin înțeles. După ruperea corpusculului de incluziune, corpusculii elementari sunt eliberați, inițiind alt ciclu de infecție.

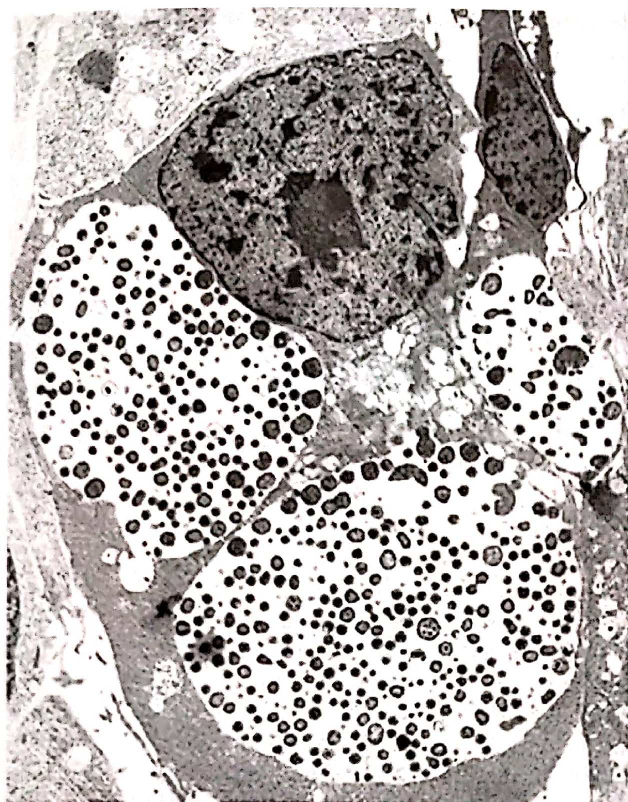


FIGURA 81-1
Incluziuni intracelulare ale *Chlamydia*, pline cu corpusculi elementari denşi mai mici şi corpusculi reticulaţi mai mari. *[Retipărit cu permisiunea WE Stamm: Chlamydial infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1070.]*

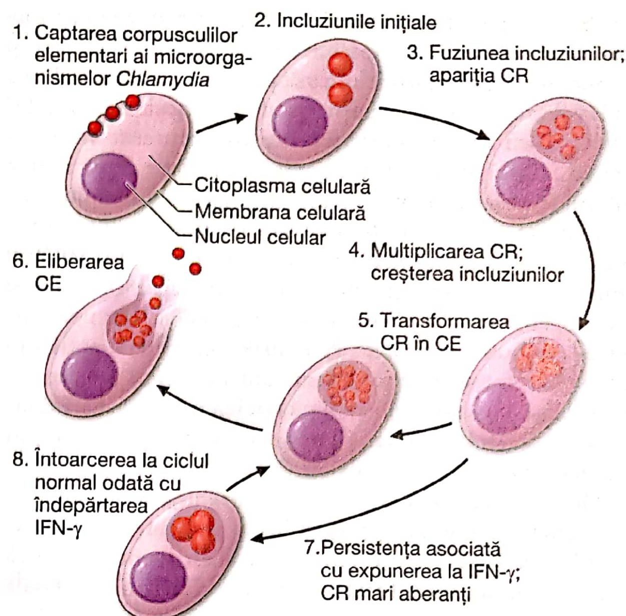


FIGURA 81-2
Ciclul vital al *Chlamydia*. CE, corpusculii elementari; CR, corpusculii reticulaţi; IFN-γ, interferon γ. *[Retipărit cu permisiunea WE Stamm: Chlamydial infections, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1070.]*

Chlamidiile sunt sensibile la multe antibiotice cu spectru larg şi posedă mai multe enzime, dar au capacitate metabolică foarte limitată. Niciuna dintre aceste reacţii metabolice nu conduce la producerea de energie. Astfel, chlamidiile au fost considerate paraziţi din punct de vedere energetic, care utilizează ATP-ul produs de celula gazdă pentru propriile lor funcţii metabolice. Multe aspecte de biologie moleculară nu sunt bine înţelese, dar secvenţierea câtorva genomuri de chlamidii şi noile studii de proteomică au oferit cercetătorilor multe instrumente relevante pentru elucidarea datelor biologice legate de ciclul vital.

PATOGENEZĂ

Infecţiile genitale sunt cauzate în cea mai mare parte de serotipurile D-K ale *C. trachomatis*, cel mai frecvent fiind implicate serotipurile D, E şi F. Tiparea moleculară a genei proteinei majore din membrana externă (*omp1*), care determină diferenţele dintre serotipuri, a fost folosită pentru a demonstra că la tulpinile de la pacienţii expuşi frecvent la multiple infecţii poate apărea polimorfismul, în timp ce la populaţiile mai puţin active sexual se observă o variaţie mai redusă. Polimorfismele proteinei majore din membrana externă pot conduce la variaţia antigenică, iar formele diferite permit persistenţa în comunitate, deoarece imunitatea la o formă nu este protectivă împotriva altora.

Biotipul trachoma este în esenţă un parazit al celulelor epiteliale scuamoase columnare, în timp ce biotipul LGV este mai invaziv şi afectează celulele limfoide. În modul tipic al chlamidiilor, tulpinile de *Chlamydia trachomatis* sunt capabile să determine infecţii cronice, asimptomatice, nemanifeste clinic. Deoarece durata ciclului reproductiv al chlamidiilor este de 48-72 de ore, perioada de incubaţie a infecţiilor cu *Chlamydia* transmise sexual este relativ lungă, în general 1-3 săptămâni. *C. trachomatis* determină moartea celulei în urma ciclului său replicativ şi poate induce leziuni celulare atât cât persistă. Totuşi, au fost demonstrate puţine efecte toxice, iar moartea celulară cauzată de replicarea chlamidiilor nu este suficientă pentru a explica manifestările bolii, majoritatea fiind cauzate de mecanismele imunopatologice sau de răspunsurile nespecifice ale gazdei faţă de microorganism ori produsele secundare ale acestuia.

În ultimii ani a fost secvenţiat genomul complet al diferitelor specii *Chlamydia*, a fost întemeiat domeniul proteomicii, a fost definită mai precis imunitatea înnăscută a gazdei şi au fost realizate studii inovatoare cu privire la interacţiunea dintre celula gazdă şi *Chlamydia*. Ca rezultat, au fost elucidate multe aspecte ale modului în care chlamidiile se adaptează, se multiplică în mediul lor intracelular şi produc boala. Aceste date despre patogeneză cuprind informaţii privind reglarea expresiei genice, localizarea proteinelor, sistemul de secreţie de tip III, rolul limfocitelor T CD4+ şi CD8+ în răspunsul gazdei şi deplasarea limfocitelor T.

Proteina de șoc termic a chlamidiei, care prezintă epitopi antigenici comuni cu proteine similare ale altor bacterii și cu proteina de șoc termic umană, poate sensibiliza gazda, iar infecțiile repetate pot determina afectarea celulelor gazdei. Infecțiile cu *Chlamydia* persistente sau recurente se asociază cu fibroză, cicatrice și complicații apărute după simple infecții epiteliale. Un punct final comun al acestor consecințe tardive este apariția cicatricelor pe mucoase. Complicațiile genitale pot conduce la boală inflamatorie pelviană (BIP) și consecințele ei tardive, precum infertilitate, sarcină ectopică și durere pelviană cronică, în timp ce infecțiile oculare pot conduce la trahom cu cecitate. Nivelurile crescute de anticorpi împotriva proteinei de șoc termic umane au fost asociate cu infertilitatea de cauză tubară și cu sarcina ectopică. Fără terapia adecvată, infecțiile cu *Chlamydia* pot persista mai mulți ani, deși simptomele, dacă există, se atenuează de obicei.

Mecanismele patogene ale *C. pneumoniae* nu au fost încă elucidate complet. Același lucru se poate spune despre *C. psittaci*, cu excepția faptului că acest agent infectează celulele într-un mod foarte eficient și determină o boală care poate reflecta efectele citopatice directe.

INFECȚIILE CU *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

INFECȚIILE GENITALE

Spectru

Deși chlamidiile cauzează mai multe boli la om, infecțiile localizate în tractul genital inferior cauzate de *C. trachomatis* și sechelele acestora sunt cele mai importante în ceea ce privește impactul medical și economic. Infecțiile oculo-genitale cauzate de serotipurile D-K ale *C. trachomatis* se transmit în timpul contactului sexual sau de la mamă la copil în timpul nașterii și sunt asociate cu multe sindroame, printre care: cervicită, salpingită, sindromul de uretrită acută, endometrită, sarcină ectopică, infertilitate și BIP la femei; uretrită, proctită și epididimită la bărbați; conjunctivită și pneumonie la sugari. Cea mai mare morbiditate se înregistrează la femei, din cauza sechelelor grave ale acestor infecții. Infecțiile netratate conduc la BIP, iar multiplele episoade de BIP pot conduce la infertilitate de cauză tubară și durere pelviană cronică. Studiile estimează că până la 80-90% dintre femeile și peste 50% dintre bărbații cu infecții genitale cu *C. trachomatis* sunt asimptomatici, iar alți pacienți au simptome foarte ușoare. Astfel, un rezervor mare de persoane infectate continuă să transmită infecția la partenerii sexuali.

Așa cum reiese din denumirea lor, serotipurile LGV (L_1, L_2, L_3) determină limfogranulomatoza venerică (LGV), o boală cu transmitere sexuală (BTS) invazivă, caracterizată prin limfadenită acută cu formarea buboanelor și/sau proctită hemoragică acută (vezi „Limfogranulomatoza venerică" ulterior în acest capitol).

Epidemiologie



Infecțiile genitale cu *C. trachomatis* au distribuție mondială. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că pe glob apar anual peste 89 de milioane de cazuri. În SUA, aceste infecții sunt cel mai frecvent raportate dintre toate bolile infecțioase. În 2009, 1,24 milioane de cazuri au fost raportate la Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) din SUA. Totuși, CDC estimează că în fiecare an apar 2-3 milioane de cazuri noi, numărul de cazuri neraportate fiind substanțial, ca urmare a absenței screeningului la anumite populații. Ratele de infecție cresc în fiecare an; ratele mai crescute în rândul femeilor decât al bărbaților reflectă focalizarea pe dezvoltarea programelor de screening la femei în ultimii 20 de ani, folosirea testelor diagnostice cu sensibilitate crescută, punerea accentului pe raportarea cazurilor și îmbunătățirile sistemelor informatice folosite pentru raportare. CDC și alte organizații profesionale recomandă screeningul anual al tuturor femeilor active sexual cu vârsta ≥25 de ani, precum și reevaluarea la trei luni a persoanelor infectate anterior. Femeile tinere au ratele cele mai crescute de infecție; în 2008, în SUA se înregistrau 3 275,8 și 3 179,9 cazuri la 100 000 de locuitori pentru grupa de vârstă 15-19 ani, respectiv 20-24 de ani. La bărbați ratele sunt mai mici decât la femei, iar cea mai mare s-a înregistrat pentru grupa de vârstă 20-24 de ani, cu 1 056,1 cazuri la 100 000. În 2008 ratele au crescut pentru toate grupurile etnice și rasiale; totuși, frecvența cazurilor la populația de culoare a fost de peste opt ori mai mare decât la albi, cu 1 519,3, respectiv 173,6 cazuri la 100 000 de locuitori. Ratele în rândul nativilor din Alaska și al amerindienilor (808,8) și al latino-americanilor (510,4) au fost de 4,7, respectiv 2,9 ori mai mari decât la albi. Aceste discrepanțe sunt reflectări importante ale inechităților din sănătate în SUA.

Statisticile inițiale se bazează pe cazurile raportate. Studiile bazate pe anchetele de screening estimează că prevalența infecției cervicale cu *C. trachomatis* este de 5% în rândul studentelor asimptomatice și al pacientelor în perioada prenatală, >10% la pacientele evaluate în clinicile de planificare familială și >20% la femeile din clinicile pentru BTS. Prevalența infecțiilor genitale cu *C. trachomatis* variază semnificativ în funcție de zona geografică, ratele cele mai mari fiind în sud-estul SUA. Totuși, infecțiile asimptomatice au fost depistate la >8-10% dintre tinerele recrutate în serviciul militar, provenite de pe tot teritoriul Statelor Unite. Prevalența *C. trachomatis* în colul uterin al gravidelor este de 5-10 ori mai mare decât cea a *Neisseria gonorrhoeae*. Prevalența infecțiilor genitale cu oricare dintre agenți este cea mai mare în rândul femeilor cu vârste între 18 și 24 de ani, necăsătorite și non-caucaziene (de exemplu, afro-americane, latino-americane, asiatice sau din insulele Pacificului). Infecțiile recurente apar frecvent în aceleași grupe de risc și sunt contractate adesea de la partenerii sexuali netratați. Folosirea contraceptivelor orale și prezența ectopiei cervicale conferă de asemenea un risc crescut. Proporția infecțiilor asimptomatice pare mai mare pentru *C. trachomatis* decât pentru *N. gonorrhoeae*, iar infecțiile simptomatice cu *C. trachomatis* sunt mai puțin severe din punct de vedere clinic. Totuși, infecțiile cu *C. trachomatis* ușoare sau asimptomatice ale trompelor uterine determină afectare tubară progresivă și infertilitate. Costurile anuale ale infecțiilor cu *C. trachomatis* și ale complicațiilor acestora sunt estimate la peste 2,4 miliarde de dolari pentru sistemul sanitar al SUA.

Manifestări clinice

Uretrita nongonococică și postgonococică

C. trachomatis este cea mai frecventă cauză de uretrită nongonococică (UNG) și uretrită postgonococică (UPG). Denumirea *UPG* se referă la UNG care apare la bărbați la 2-3 săptămâni după tratamentul uretritei gonococice cu doze unice de medicamente, precum penicilină sau cefalosporină, fără activitate antimicrobiană împotriva chlamidiilor. Deoarece schemele de tratament actuale pentru gonoree au evoluat și cuprind terapie combinată cu tetraciclină, doxiciclină sau azitromicină (toate fiind eficiente împotriva infecției concomitente cu chlamidii), incidența UPG și rolul etiologic al *C. trachomatis* în acest sindrom au scăzut.

În SUA, majoritatea dintre cele două milioane de cazuri estimate de uretrită acută sunt UNG, iar *C. trachomatis* este implicată în 30-50% dintre ele. Etiologia celorlalte cazuri de UNG este nesigură, dar datele recente sugerează că unele sunt determinate de *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* și virusul herpes simplex (HSV). Rata implicării *C. trachomatis* în infecțiile uretrale variază de la 3-7% în rândul bărbaților asimptomatici la 15-20% în rândul celor simptomatici care se prezintă în clinici dedicate BTS. Un studiu multicentric recent, cu bărbați din Baltimore, Seattle, Denver și San Francisco, a raportat o prevalență totală de 7% a chlamidiilor în probele de urină analizate prin teste de amplificare a acizilor nucleici (NAAT). Ca și la femei, infecția la bărbați este legată de vârstă, vârsta tânără fiind cel mai mare factor de risc pentru uretrita cu *Chlamydia*. Prevalența cea mai mare la bărbați este în grupa de vârstă 20-24 de ani. În clinicile dedicate BTS, uretrita are de obicei o prevalență mai scăzută în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați decât în cazul celor heterosexuali și este aproape întotdeauna mai frecventă la bărbații de culoare decât la albi. Un studiu a raportat prevalențe de 19% și 9% la bărbați heterosexuali de culoare, respectiv albi.

UNG este diagnosticată prin documentarea unui exsudat uretral leucocitar și excluderea gonoreei prin colorația Gram și cultură. Uretrita cu *C. trachomatis* este în general mai puțin severă decât uretrita gonococică, deși la fiecare pacient în parte aceste două forme de uretrită nu pot fi diferențiate sigur doar pe criterii clinice. Simptomele cuprind secreție uretrală (frecvent albicioasă și mucoasă, mai degrabă decât franc purulentă), disurie și prurit uretral. Examinarea fizică poate releva eritem și sensibilitate la palpare a meatului, precum și exsudat uretral decelabil frecvent doar prin comprimarea uretrei.

Cel puțin o treime dintre bărbații cu infecție uretrală cu *C. trachomatis* nu au semne și simptome evidente de uretrită. Disponibilitatea testelor de amplificare a acizilor nucleici (NAAT) pentru probele de urină recoltate din primul jet a facilitat testarea pe scară mai largă a infecțiilor asimptomatice la bărbați. Ca rezultat, uretrita asimptomatică cu *Chlamydia* a fost depistată la 5-10% dintre adolescenții de sex masculin activi sexual prin screeningul efectuat la clinicile din școli sau centrele comunitare. Acești pacienți au în general piurie (≥15 leucocite pe un câmp microscopic 400× din sedimentul obținut din primul jet de urină), test pozitiv pentru esteraza leucocitară sau număr crescut de leucocite pe frotiul colorat Gram din proba prelevată printr-un tampon urogenital inserat 1-2 cm în uretra anterioară. Pentru a diferenția uretrita reală de simptomele funcționale la pacienții simptomatici sau pentru a pune diagnosticul prezumtiv de infecție cu *C. trachomatis* la bărbații asimptomatici cu risc mare (de exemplu, pacienții de sex masculin din clinicile pentru BTS, partenerii sexuali ai femeilor cu salpingită nongonococică sau cu cervicită mucopurulentă, tații copiilor cu conjunctivită cu incluziuni), este utilă examinarea probei endouretrale pentru depistarea numărului crescut de leucocite, dacă nu sunt disponibile testele diagnostice specifice pentru infecția cu *Chlamydia*. Alternativ, uretrita poate fi evaluată neinvaziv prin examinarea unei probe de urină din primul jet pentru depistarea piuriei, prin microscopie sau prin testul esterazei leucocitare. Urina sau tamponul uretral pot fi de asemenea testate direct pentru prezența chlamidiilor prin metode de amplificare a ADN, așa cum va fi descris ulterior (vezi „Metode de depistare").

Epididimita

Uretrita cu chlamidii poate fi urmată de epididimită acută, dar această afecțiune este rară, apărând în general la pacienții activi sexual cu vârsta sub 35 de ani; la bărbații mai vârstnici, epididimita este asociată de obicei cu infecție cu bacterii Gram-negative și/sau proceduri instrumentale. Se estimează că 50-70% dintre cazurile de epididimită acută sunt determinate de *C. trachomatis*. Boala se manifestă de obicei prin durere scrotală unilaterală însoțită de sensibilitate la palpare, edem și febră la un bărbat tânăr, frecvent în asociere cu uretrita cu *Chlamydia*. Boala poate fi îndeajuns de ușoară pentru a fi tratată cu antibiotice orale în ambulatoriu sau destul de gravă încât să necesite spitalizare și terapie parenterală. Torsiunea testiculară trebuie exclusă prompt prin imagistică cu radioizotopi, ecografie Doppler sau explorarea chirurgicală la un adolescent sau adult tânăr cu durere testiculară acută unilaterală fără uretrită. Trebuie exclusă posibilitatea tumorii testiculare sau a infecției cronice (de exemplu, tuberculoză) când un pacient cu durere și edem intrascrotal unilateral nu răspunde la terapia antimicrobiană adecvată.

Artrita reactivă

Artrita reactivă constă în conjunctivită, uretrită (sau, la femei, cervicită), artrită și leziuni cutaneo-mucoase caracteristice. Poate apărea la 1-2% dintre cazurile de UNG și se crede că este cel mai frecvent tip de artrită inflamatorie periferică la bărbații tineri. *C. trachomatis* a fost depistată în uretră la 16-44% dintre bărbații cu artrită reactivă și la 68% dintre cei cu semne de inflamație urogenitală în momentul examinării. Anticorpii împotriva *C. trachomatis* au fost detectați la 46-67% dintre pacienții cu artrită reactivă, iar imunitatea celulară specifică *Chlamydia* a fost documentată la 72% dintre cazuri. În plus, *C. trachomatis* a fost izolată din probele de biopsie din mucoasa sinovială la 15 din 29 de pacienți, în câteva serii mici de cazuri, iar într-o proporție mai mică, din probele de lichid sinovial. Acizii nucleici ai chlamidiilor au fost identificați în membranele sinoviale, iar corpusculii elementari (CE) ai *Chlamydia*, în lichidul articular. Patogeneza artritei reactive este neclară, dar această afecțiune reprezintă probabil un răspuns anormal al gazdei

la mai mulți agenți infecțioși, inclusiv la cei asociați cu gastroenterita bacteriană (de exemplu, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* sau *Campylobacter*), sau la infecția cu *C. trachomatis* sau *N. gonorrhoeae*. Având în vedere că peste 80% dintre pacienții afectați au fenotipul HLA-B27 și că alte infecții ale mucoaselor produc un sindrom identic, se crede că la aceste persoane cu predispoziție genetică infecțiile cu *Chlamydia* inițiază un răspuns imun hiperreactiv aberant, care produce inflamația organelor țintă afectate. Această ipoteză este susținută de dovada răspunsurilor imune exagerate, umoral și celular, la antigenii chlamidieni în artrita reactivă. Depistarea CE și a ADN-ului de *Chlamydia* în lichidul articular și în țesutul sinovial al pacienților cu artrită reactivă sugerează că, la aceștia, microorganismele ar putea să disemineze din țesuturile genitale în cele articulare, probabil în macrofage.

UNG este manifestarea inițială a artritei reactive la 80% dintre pacienți, apărând tipic în decurs de 14 zile de la expunerea sexuală. Uretrita poate fi ușoară și chiar poate trece neobservată de pacient. În mod similar, uretrita gonococică poate preceda artrita reactivă, dar este dificil de exclus coinfecția cu un agent al UNG. Secreția uretrală poate fi purulentă sau mucopurulentă, iar pacienții pot să aibă sau să nu aibă disurie. A fost descrisă prostatita asociată, de obicei asimptomatică. Artrita debutează de obicei la patru săptămâni de la debutul uretritei, dar poate să apară mai devreme sau, la un mic procent dintre cazuri, să preceadă de fapt uretrita. Genunchii sunt afectați cel mai frecvent, urmați, în ordinea descrescătoare a frecvenței, de glezne și de articulațiile mici ale piciorului. Sacroileita, simetrică sau asimetrică, este documentată la două treimi dintre pacienți. Conjunctivita, irita, keratita sau uveita ușoare bilaterale sunt prezente uneori, dar persistă doar câteva zile. Manifestările dermatologice apar la până la 50% dintre pacienți. Leziunile inițiale, de obicei papule cu un punct galben central, afectează cel mai frecvent palmele și plantele, iar la ~25% dintre pacienți se epitelizează în final și se îngroașă, producând cheratodermia blenoragică. Balanita circinată este de obicei indoloră și apare la mai puțin de jumătate dintre pacienți. Episodul inițial de artrită reactivă durează de obicei 2-6 luni.

Proctita

Infecțiile anale sau rectale primare cu *C. trachomatis* au fost descrise la femeile și la homosexualii care practică sexul anal. În cazul acestor infecții, afectarea rectală este caracterizată inițial de durere anorectală severă, secreție sangvinolentă muco-purulentă și tenesme. S-a descoperit că serotipurile oculo-genitale D-K și serotipurile LGV L_1, L_2 și L_3 pot cauza proctită. Serotipurile LGV sunt mult mai invazive și determină boală simptomatică mult mai severă, inclusiv proctocolită ulcerativă severă, ce poate fi confundată clinic cu cea asociată HSV. Proctita cauzată de LGV poate semăna din punct de vedere histologic cu boala Crohn, prin prezența formațiunilor celulare gigantice și a granuloamelor. În SUA și în Europa, cazurile de proctită cu LGV apar aproape exclusiv la bărbații homosexuali, mulți infectați cu HIV.

Serotipurile non-LGV mai puțin invazive de *C. trachomatis* cauzează proctită ușoară. Multe persoane infectate sunt asimptomatice, iar în aceste cazuri infecția este diagnosticată doar prin culturi de rutină sau tampoane rectale testate prin NAAT. Numărul de leucocite din fecale este de obicei anormal atât la cazurile simptomatice, cât și la cele asimptomatice. Sigmoidoscopia poate decela un aspect normal sau modificări inflamatorii ușoare, sau mici eroziuni ori foliculi pe ultimii 10 cm inferiori ai rectului. Examinarea histologică a biopsiilor rectale evidențiază în general cripte anale și foliculi proeminenți, precum și infiltrat neutrofilic în lamina propria. Proctita cu *Chlamydia* este cel mai bine diagnosticată prin izolarea *C. trachomatis* din rect și documentarea răspunsului la terapia adecvată. S-a raportat că NAAT au sensibilitate mai mare decât culturile pentru diagnostic și sunt și specifice.

Cervicita muco-purulentă

Deși multe femei cu infecții ale cervixului cu *Chlamydia* nu au simptome, aproape jumătate au în general semne locale de infecție la examenul clinic. Cervicita este caracterizată de obicei de prezența secreției muco-purulente, cu peste 20 de neutrofile/câmp microscopic, vizibile în striuri de mucus cervical pe frotiul în strat subțire, colorat Gram, realizat din exsudatul endocervical. Ectopia hipertrofică a colului uterin poate fi vizibilă și ca o zonă edematoasă lângă orificiul cervical, congestionată și care sângerează ușor la traumatisme minore (de exemplu, când este recoltată o probă cu un tampon). Frotiul Papanicolaou relevă un număr crescut de neutrofile, precum și un tipar caracteristic de celule inflamatorii mononucleare, incluzând plasmocite, limfocite transformate și histiocite. Biopsia cervicală arată infiltrat celular predominant cu mononucleare în stroma subepitelială. Experiența clinică și studiile colaborative arată că valoarea-prag de >30 de leucocite polimorfonucleare (PMN)/câmp 1 000× pe un frotiu de mucus cervical colorat Gram se corelează cel mai bine cu cervicita gonococică sau cu cea cu *Chlamydia*.

Recunoașterea clinică a cervicitei cu *Chlamydia* depinde de existența unui indice de suspiciune mare și de examinarea minuțioasă a colului uterin. Nu există simptome genitale corelate specific cu infecția cervicală cu chlamidii. Diagnosticul diferențial al secreției muco-purulente din canalul endocervical la o femeie tânără activă sexual cuprinde endocervicita gonococică, salpingita, endometrita și inflamația indusă de dispozitivul contraceptiv intrauterin. Diagnosticul de cervicită se bazează pe prezența PMN pe tamponul recoltat de la nivel cervical, așa cum a fost precizat anterior. Prezența chlamidiilor este confirmată prin cultură sau NAAT.

Boala inflamatorie pelviană

Inflamația segmentelor trompei uterine este numită frecvent salpingită sau boală inflamatorie pelviană (BIP). Proporția cazurilor de salpingită acută cauzate de *C. trachomatis* variază din punct de vedere geografic sau al populației studiate. S-a estimat că *C. trachomatis* determină până la 50% dintre cazurile de BIP în SUA. BIP apare prin diseminarea ascendentă intraluminală a *C. trachomatis* sau a *N. gonorrhoeae* din tractul genital inferior. Cervicita muco-purulentă este urmată frecvent de endometrită, endosalpingită și în final de peritonită pelviană. La femeile cu salpingită verificată laparoscopic este găsită frecvent dovada cervicitei muco-purulente. În mod similar, endometrita, demonstrată prin biopsie

endometrială ce arată infiltrarea cu plasmocite a epiteliului endometrial, este documentată la majoritatea femeilor cu salpingită cu chlamidii (sau gonococică) verificată laparoscopic. Endometrita chlamidiană poate apărea și în absența dovezii clinice de salpingită. Dovada histologică a endometritei a fost corelată cu un sindrom constând din sângerare vaginală, durere în abdomenul inferior și sensibilitate uterină la palpare, în absența sensibilității anexiale. Salpingita chlamidiană produce simptome mai ușoare decât cea gonococică și poate fi asociată cu sensibilitate anexială mai redusă. Astfel, sensibilitatea ușoară uterină sau anexială la o femeie activă sexual cu cervicită sugerează BIP asociată *Chlamydia*.

Inflamația endometrială și tubară cronică netratată poate conduce la cicatrice tubare, afectarea funcției tubare, ocluzie tubară sau infertilitate, chiar și la femeile care nu raportează tratament anterior pentru BIP. *C. trachomatis* a fost implicată în special în BIP „subclinică", pe baza absenței istoricului de BIP în rândul femeilor seropozitive pentru *Chlamydia* cu afectare tubară și detectarea ADN-ului sau a antigenului *Chlamydia* la femeile asimptomatice cu infertilitate de cauză tubară. Aceste date sugerează că cea mai bună metodă pentru prevenirea BIP și a sechelelor acesteia este supravegherea și controlul infecțiilor de tract genital inferior, însoțite de diagnosticarea și tratarea partenerilor sexuali și prevenirea reinfecțiilor. Promovarea recunoașterii simptomelor precoce și prezentarea la medic pot reduce frecvența și severitatea sechelelor BIP.

Perihepatita

Sindromul Fitz-Hugh-Curtis a fost descris inițial drept o complicație a BIP gonococice. Totuși, studiile din ultimele câteva decenii au sugerat că infecția cu chlamidii este asociată cu perihepatită mai frecvent decât cea cu *N. gonorrhoeae*. Perihepatita trebuie suspectată la femeile tinere, active sexual, care dezvoltă durere în hipocondrul drept, febră sau greață. Dovada de salpingită poate fi găsită sau nu la examinare. Perihepatita este asociată frecvent cu cicatrice tubare extensive, aderențe și inflamație decelate prin laparoscopie; au fost documentate și titruri crescute ale anticorpilor împotriva proteinei de șoc termic 57 kDa a *Chlamydia*. Dovada *C. trachomatis* prin cultură și/sau serologie este găsită la trei sferturi dintre femeile cu acest sindrom.

Sindromul uretral la femei

În absența infecției cu germeni patogeni urinari, cum ar fi cei coliformi sau *Staphylococcus saprophyticus*, *C. trachomatis* este microorganismul patogen cel mai frecvent izolat la studentele cu disurie, polachiurie și piurie. Testele de screening pot depista *C. trachomatis* atât în cervix, cât și în uretră; la până la 25% dintre femeile infectate, microorganismul este izolat doar din uretră. Sindromul uretral la femei constă în disurie și polachiurie în asociere cu uretrită chlamidiană, piurie și absența bacteriuriei și a germenilor patogeni urinari. Deși la unele femei cu infecție cu *Chlamydia* pot apărea simptomele sindromului uretral, majoritatea celor care se prezintă la clinici pentru BTS pentru infecție uretrală chlamidiană nu au disurie sau polachiurie. Chiar și la femeile cu uretrită chlamidiană care determină sindrom uretral acut, semnele de uretrită, precum secreția uretrală, hiperemia și edemul meatului, sunt rare. Totuși, cervicita muco-purulentă la o femeie cu disurie și polachiurie sugerează uretrita cu *C. trachomatis*. Alte date care se corelează cu sindromul uretral asociat *Chlamydia* cuprind durata disuriei >7-10 zile, lipsa hematuriei și absența sensibilității în regiunea suprapubiană. Frotiurile uretrale colorate Gram anormale care arată >10 PMN/câmp 1 000× la femeile cu disurie, dar fără bacteriurie cu germeni coliformi, susțin diagnosticul de uretrită chlamidiană. Alte diagnostice posibile sunt infecția uretrală gonococică sau cu *Trichomonas*.

Infecția în sarcină și în perioada neonatală

Infecțiile din cursul sarcinii pot fi transmise nou-născuților în timpul nașterii. Aproximativ 20-30% dintre nou-născuții expuși la *C. trachomatis* în canalul nașterii dezvoltă conjunctivită, iar 10-15% dezvoltă ulterior pneumonie. În consecință, toți nou-născuții primesc profilaxie oculară la naștere pentru a preveni oftalmia neonatală. Fără tratament, conjunctivita apare de obicei la 5-19 zile de viață și conduce adesea la secreție muco-purulentă profuză. Aproximativ jumătate dintre nou-născuții infectați dezvoltă semne clinice de conjunctivită cu incluziuni. Totuși, este imposibilă diferențierea pe baza datelor clinice a conjunctivitei chlamidiene de alte forme de conjunctivită neonatală (de exemplu, cea cauzată de *N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* sau HSV); astfel, este necesar diagnosticul de laborator. Incluziunile din celulele epiteliale sunt detectate frecvent pe frotiurile de secreție conjunctivală colorate Giemsa, dar acestea sunt considerabil mai puțin sensibile decât culturile sau NAAT pentru *Chlamydia*. Frotiurile colorate Gram pot evidenția gonococi sau, ocazional, cocobacili Gram-negativi mici în conjunctivita cu *Haemophilus*, dar ele trebuie acompaniate de culturi și NAAT pentru acești agenți.

C. trachomatis a fost izolată frecvent și persistent și din nazofaringele, rectul și vaginul copiilor infectați, uneori peste un an, în absența tratamentului. În unele cazuri poate apărea otita medie ca urmare a infecției chlamidiene contractate perinatal. Pneumonia poate apărea la copii de la vârsta de două săptămâni până la patru luni. Se estimează că *C. trachomatis* determină 20-30% dintre cazurile de pneumonie la sugarii cu vârsta sub șase luni. Studiile epidemiologice au arătat o legătură între infecția pulmonară chlamidiană la sugari și frecvența crescută a bolii pulmonare subacute (bronșită, astm, wheezing) mai târziu în copilărie.

Limfogranulomatoza venerică



Serotipurile L_1, L_2, L_3 ale *C. trachomatis* determină limfogranulomatoza venerică (LGV), o BTS sistemică invazivă. Incidența maximă a LGV corespunde vârstei cu activitatea sexuală cea mai intensă: al doilea și al treilea deceniu de viață. Incidența la nivel mondial a LGV este în scădere, dar boala este încă endemică și o cauză importantă de morbiditate în regiuni din Asia, Africa, America de Sud și insulele caraibiene. LGV este rară în țările industrializate; timp de peste un deceniu incidența raportată în SUA a fost doar de 0,1 cazuri la 100 000 de locuitori. În Bahamas a fost descrisă o epidemie evidentă de LGV în asociere cu creșterea concomitentă a infectării heterosexuale cu HIV. Epidemiile cu nou identificata variantă L_{2b} raportate în Europa, Australia și SUA arată că prevalența LGV este în creștere în rândul homosexualilor.

Aceste cazuri s-au prezentat de obicei ca proctocolită hemoragică la bărbații HIV-pozitivi. Utilizarea pe scară mai largă a NAAT pentru identificarea infecțiilor rectale ar fi putut îmbunătăți diagnosticarea cazurilor.

Se consideră că frecvența infecțiilor după expunere este mult mai mică în cazul LGV decât în cazul gonoreei și al sifilisului. Manifestările precoce sunt recunoscute mai frecvent la bărbați decât la femei, care se prezintă de obicei cu complicații tardive. În SUA, unde raportul cazuri raportate la bărbați/femei este 3,4:1, majoritatea pacienților sunt homosexuali sau persoane care se întorc din străinătate (călători, marinari și personal militar).

LGV debutează printr-o papulă mică indoloră care tinde să ulcereze, apărută la locul inoculării, frecvent neobservată. Această leziune primară se vindecă în câteva zile fără cicatrice și, chiar și când este observată, este recunoscută ca LGV doar retrospectiv. Tulpinile LGV ale *C. trachomatis* au fost depistate ocazional în ulcerele genitale și în uretra bărbaților și în endocervixul femeilor care se prezintă cu adenopatie inghinală; în unele cazuri, aceste zone pot fi localizările primare ale infecției. Proctita este mai frecventă în rândul persoanelor care practică sexul anal receptiv (pasiv), iar la acești pacienți numărul crescut de leucocite pe frotiurile anorectale poate prezice LGV. Formarea ulcerului poate facilita transmiterea infecției cu HIV și a altor boli cu transmitere sexuală și sangvină.

Pe măsură ce testele NAAT pentru *C. trachomatis* sunt folosite din ce în ce mai frecvent, sunt recunoscute tot mai multe cazuri de proctită LGV la homosexuali. Acești pacienți se prezintă cu durere anorectală și secreție rectală muco-purulentă, sangvinolentă. Deși ei pot acuza diaree, adeseori se referă nu la diaree, ci mai degrabă la încercările de defecare nereușite, frecvente și dureroase (tenesme). Sigmoidoscopia relevă proctită sau proctocolită ulcerativă, cu exsudat purulent și sângerare a mucoasei. Constatările histopatologice din mucoasa rectală includ granuloame cu celule gigantice, abcese ale criptelor și inflamație extensivă. Aceste constatări clinice, sigmoidoscopice și histopatologice pot fi foarte asemănătoare celor din boala Crohn a rectului.

Tabloul clinic cel mai frecvent la bărbații heterosexuali și la femei este *sindromul inghinal*, caracterizat prin limfadenopatie inghinală dureroasă, ce debutează la 2-6 săptămâni după presupusa expunere; în rare cazuri debutul apare după câteva luni. Adenopatia inghinală este unilaterală în două treimi dintre cazuri, iar tumefacția palpabilă a ganglionilor iliaci și femurali este evidentă frecvent pe aceeași parte cu ganglionii inghinali măriți. Ganglionii sunt discreți inițial, dar periadenita progresivă conduce la o masă ganglionară compactă, care devine fluctuantă și supurativă. Tegumentul supraiacent devine fixat, inflamat și subțire, în final dezvoltându-se multiple fistule de drenaj. Mărirea extensivă a lanțurilor ganglionare situate deasupra și dedesubtul ligamentului inghinal („semnul jgheabului") nu este specifică și, deși nu este rară, este documentată doar la puține cazuri. La examinarea histologică, ganglionii infectați prezintă inițial abcese mici stelate caracteristice, înconjurate de histiocite. Aceste abcese fuzionează, formând focare supurative mari, necrozate. De obicei după câteva luni se produce vindecarea spontană; cicatricele sau masele granulomatoase inghinale de diferite mărimi persistă toată viața. Limfadenopatia pelviană masivă poate conduce la laparotomie exploratorie.

Simptomele constituționale sunt frecvente în timpul stadiului de limfadenopatie regională și în cazul proctocolitei pot cuprinde febră, frisoane, cefalee, meningism, anorexie, mialgii și artralgii. Aceste simptome în prezența limfadenopatiei sunt interpretate greșit câteodată ca limfom malign. Alte complicații sistemice sunt rare, dar cuprind artrita cu revărsat steril, meningita aseptică, meningoencefalita, conjunctivita, hepatita și eritemul nodos **(Fig. 11-40)**. *C. trachomatis* a fost izolată din lichidul cefalorahidian și într-un caz din sângele unui pacient cu simptome constituționale severe, fapt ce indică diseminarea infecției. Infecțiile dobândite în laborator despre care s-a suspectat că au fost cauzate de inhalarea aerosolilor au fost asociate cu limfadenită mediastinală, pneumonită și revărsat pleural.

Printre complicațiile infecției anorectale netratate se numără abcesul perirectal, fistulele anale și fistulele recto-vaginale, recto-vezicale și ischio-rectale. Infecțiile bacteriene secundare contribuie probabil la aceste complicații. Strictura rectală este o complicație tardivă a infecției anorectale și apare de obicei la 2-6 cm de orificiul anal – loc accesibil tușeului rectal. Extensia proximală a stricturii cu câțiva centrimetri poate conduce la diagnosticul clinic și radiologic eronat de carcinom. Un mic procent dintre cazurile de LGV la bărbați se prezintă ca leziuni progresive cronice infiltrative, ulcerative sau fistuloase ale penisului, ale uretrei sau ale scrotului. Obstrucția limfatică asociată poate produce elefantiazis. Când se produce, strictura uretrală afectează de obicei uretra posterioară și determină incontinență urinară și disurie.

Diagnostic

Metode de detecție

În trecut, chlamidiile erau cultivate în sacul vitelin al ouălor embrionate. Microorganismul poate crește mai ușor în cultură tisulară, dar cultura de celule – considerată cândva standardul de aur în diagnostic – a fost înlocuită de teste fără cultivare **(Tabelul 81-1)**. În general cultura chlamidiilor din probele clinice se realizează în prezent doar în laboratoarele specializate. Primele teste fără cultivare, precum imunofluorescența directă (DFA) a probelor clinice și testele imunoenzimatice (EIA), au fost înlocuite de teste moleculare care amplifică acizii nucleici (NAAT) din probele clinice. În prezent, aceste NAAT sunt recomandate de CDC ca testele diagnostice de elecție.

Alegerea probei

Tampoanele cervicale și uretrale au fost folosite în mod tradițional pentru diagnosticul BTS la pacienții de sex feminin, respectiv masculin. Totuși, având în vedere sensibilitatea și specificitatea crescute ale NAAT, pot fi folosite probe recoltate mai puțin invaziv (de exemplu, urină pentru ambele sexe și tampoane vaginale la femei). Pentru screeningul femeilor asimptomatice, CDC recomandă în prezent folosirea tampoanelor vaginale recoltate de paciente, cu sensibilitate puțin mai mare decât urina. Totuși, testele de screening cu urină sunt folosite frecvent

TABELUL 81-1

TESTELE DIAGNOSTICE PENTRU INFECȚIA CU *C. TRACHOMATIS* TRANSMISĂ SEXUAL ȘI PERINATALĂ

INFECȚIA	SEMNE/SIMPTOME SUGESTIVE	DIAGNOSTICUL PREZUMTIV[a]	TESTUL DE CONFIRMARE DE ELECȚIE
Bărbați			
UNG, UPG	Secreție, disurie	Colorație Gram cu >4 neutrofile/câmp la imersia în ulei; fără gonococi	NAAT urinar sau uretral pentru *C. trachomatis*
Epididimită	Edem scrotal unilateral, durere, sensibilitate; febră, UNG	Colorație Gram cu >4 neutrofile/câmp la imersia în ulei; fără gonococi; sumar de urină cu piurie.	NAAT urinar sau uretral pentru *C. trachomatis*
Femei			
Cervicită	Secreție muco-purulentă cervicală, sângerare și edemul zonei de ectopie cervicală	Colorație Gram cervicală cu ≥20 neutrofile/câmp la imersia în ulei în mucusul cervical	NAAT urinar, cervical sau vaginal pentru *C. trachomatis*
Salpingită	Durere în abdomenul inferior, sensibilitate la mobilizarea cervixului, sensibilitate sau mase anexiale	*C. trachomatis* este întotdeauna probabilă în salpingită	NAAT urinar, cervical sau vaginal pentru *C. trachomatis*
Uretrită	Disurie și polachiurie, fără hematurie	CMP; piurie sterilă; cultură urinară de rutină – negativă	NAAT urinar sau uretral pentru *C. trachomatis*
Adulți, indiferent de sex			
Proctită	Durere rectală, secreție, tenesme, sângerare; istoric de raport sexual anorectal	Colorație Gram și cultură negative pentru gonococ; cel puțin un neutrofil/câmp la imersia în ulei la colorația Gram rectală	NAAT rectal sau cultură pentru *C. trachomatis*
Artrită reactivă	UNG, artrită, conjunctivită, leziuni tegumentare tipice	Colorație Gram cu >4 neutrofile/câmp la imersia în ulei; lipsa gonococilor indică UNG	NAAT urinar sau uretral pentru *C. trachomatis*
LGV	Adenopatie regională, leziune primară, proctită, simptome sistemice	Niciunul	Cultură pentru LGV din ganglion sau rect, ocazional din uretră sau cervix; NAAT pentru *C. trachomatis* de la acest nivel; titrul FC al LGV >1:64; titrul MIF >1:512
Nou-născuți			
Conjunctivită	Secreție conjunctivală purulentă la 6-18 zile de la naștere	Cultură și colorație Gram negative pentru gonococi, *Haemophilus* spp., pneumococi, stafilococi	NAAT conjunctival pentru *C. trachomatis*; raclaj de material conjunctival fixat cu AF.
Pneumonia sugarului	Afebril, tuse seacă, raluri difuze, hiperinflație bilaterală, infiltrate interstițiale	Niciunul	Cultură sau NAAT pentru *Chlamydia* din spută, faringe, ochi, rect; anticorpi micro-IF anti-*C. trachomatis* – creștere de 4 ori a titrului anticorpilor IgG sau IgM

[a] Diagnosticul prezumtiv de infecție cu *Chlamydia* este pus frecvent în sindroamele listate, în cazul absenței gonococilor. Testul pozitiv pentru *Neisseria gonorrhoeae* nu exclude implicarea *C. trachomatis*, frecvent prezentă la pacienții cu gonoree.

Abrevieri: FC, fixarea complementului; AF, anticorpi fluorescenți; LGV, limfogranulomatoza venerică; MIF, micro-imunofluorescență; CMP, cervicită muco-purulentă; NAAT, testul de amplificare a acizilor nucleici; UNG, uretrită nongonococică; UPG, uretrită postgonococică.

Sursa: Retipărit cu permisiunea WE Stamm: Chlamydial infections, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 1075.

în programele ample de screening. Pentru femeile simptomatice supuse examinării pelviene, probele de tampoane cervicale sunt recomandate deoarece au un număr ușor mai mare de chlamidii. La bărbați proba de elecție este cea de urină.

Tipuri de probe alternative

Probele de secreție conjunctivală de la sugari și adulți pot fi evaluate prin NAAT. Totuși, deoarece NAAT din comerț pentru acest scop nu au fost încă aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA

(FDA), laboratoarele trebuie să efectueze propriile lor teste de verificare. Probele de la nivel rectal și faringian au fost folosite cu succes pentru detectarea chlamidiilor, dar, la fel ca în cazul menționat anterior, laboratoarele trebuie să verifice performanța testelor utilizate.

Alte probleme de ordin diagnostic

Deoarece NAAT dozează acizii nucleici și nu microorganismele vii, trebuie utilizate cu prudență ca teste pentru stabilirea vindecării. Acidul nucleic rezidual din celulele devenite neinfecțioase după antibioterapie pot continua să conducă la un rezultat pozitiv la NAAT până la trei săptămâni după terapie, când microorganismele viabile au fost de fapt eradicate. În consecință, clinicienii nu trebuie să folosească NAAT ca test al vindecării mai devreme de trei săptămâni. În prezent CDC nu recomandă testarea vindecării pentru infecția cu *C. trachomatis*. Totuși, deoarece studiile de incidență au demonstrat că infecția chlamidiană anterioară crește probabilitatea de a redeveni infectat, CDC recomandă repetarea screeningului pacienților anterior infectați la trei luni după tratament.

Serologia

Testarea serologică poate fi utilă pentru diagnosticul LGV și al pneumoniei neonatale cauzate de *C. trachomatis*. Testul serologic de elecție este testul de micro-imunofluorescență (MIF), în care corpii elementari purificați în titru mare, amestecați cu conținutul sacului vitelin al ouălor embrionate, sunt fixați pe o lamă de sticlă de microscop pe care se aplică diluții de ser. După incubare și spălare, se adaugă anticorpii IgM sau IgG conjugați cu fluoresceină. Testul este interpretat cu ajutorul microscopului cu epifluorescență, cea mai mare diluție a serului care produce fluorescență vizibilă fiind stabilită ca titru. Testul MIF nu este disponibil pe scară largă și este foarte laborios. Deși poate fi folosit și testul de fixare a complementului (FC), acesta utilizează ca antigen doar lipopolizaharidele (LPZ) și deci identifică germenul patogen doar până la nivel de gen. Un singur titru >1:64 susține diagnosticul de LGV, deoarece este dificilă demonstrarea creșterii titrului de anticorpi. Obținerea probelor de ser pereche este dificilă, deoarece, prin însăși natura bolii, pacientul este văzut de medic după stadiul acut. Orice titru de anticorpi >1:16 este considerat dovadă semnificativă de expunere la chlamidii. Totuși, testarea serologică nu este recomandată pentru diagnosticul infecțiilor genitale necomplicate ale cervixului, ale uretrei și ale tractului genital inferior sau pentru screeningul *C. trachomatis* la persoanele asimptomatice.

TRATAMENT Infecțiile genitale cu *C. trachomatis*

Pentru tratamentul infecțiilor necomplicate cu *Chlamydia* poate fi folosită o cură de 7 zile cu tetraciclină (500 mg × 4/zi), doxiciclină (100 mg × 2/zi), eritromicină (500 mg × 4/zi) sau o fluorochinolonă (ofloxacină 300 mg × 2/zi; sau levofloxacină, 500 mg/zi). O doză unică de azitromicină de 1g p.o. este la fel de eficientă ca o cură de 7 zile cu doxiciclină pentru tratamentul infecțiilor genitale cu *C. trachomatis* la adulți. Azitromicina are mai puține reacții adverse gastrointestinale decât macrolidele mai vechi, ca eritromicina. Regimul terapeutic cu azitromicină în doză unică este de interes pentru tratarea pacienților cu infecție necomplicată cu *Chlamydia* (în special a celor asimptomatici sau cu probabilitate de complianță scăzută) și a partenerilor sexuali ai pacienților infectați. Aceste avantaje trebuie puse în balanță cu prețul considerabil mai mare al azitromicinei. Când este posibil, doza unică de 1g trebuie administrată ca terapie sub directă observație. Deși nu este aprobat de FDA pentru utilizare în sarcină, acest regim pare sigur și eficient pentru acest scop. Totuși, și amoxicilina (500 mg × 3/zi, timp de 7 zile) poate fi administrată femeilor însărcinate. Fluorochinolonele sunt contraindicate în sarcină. Este recomandată o cură terapeutică de două săptămâni pentru infecțiile complicate cu *Chlamydia* (de exemplu, BIP, epididimită) și cel puțin trei săptămâni de terapie cu doxiciclină (100 mg × 2/zi p.o.) sau eritromicină bază (500 mg × 4/zi p.o.) pentru LGV. De obicei eșecul tratamentului cu tetraciclină în infecțiile genitale indică o complianță redusă sau reinfecția, mai degrabă decât implicarea unei tulpini rezistente la medicament. Până acum nu a fost observată rezistența la medicamente semnificativă clinic a *C. trachomatis*.

Testarea sau tratamentul pentru *Chlamydia* trebuie luat în considerare la pacienții infectați cu *N. gonorrhoeae* din cauza frecvenței crescute a coinfecției. Tratamentul sistemic cu eritromicină a fost recomandat pentru oftalmia neonatală și pentru pneumonia cu *C. trachomatis* la sugari. Pentru tratamentul conjunctivitei cu incluziuni la adult, o doză unică de 1 g de azitromicină a fost la fel de eficientă ca tratamentul standard de 10 zile cu doxiciclină. Schemele de tratament recomandate pentru LGV bubonică și ano-genitală cuprind tetraciclină, doxiciclină sau eritromicină, timp de 21 de zile.

PARTENERII SEXUALI Prevalența crescută continuă a infecțiilor cu *Chlamydia* în majoritatea regiunilor din SUA este cauzată în principal de eșecul de a diagnostica – și în consecință de a trata – pacienții cu infecție simptomatică sau asimptomatică și partenerii lor sexuali. Infecția uretrală sau cervicală cu *C. trachomatis* a fost bine documentată la o proporție crescută dintre partenerii sexuali ai pacienților cu UNG, epididimită, artrită reactivă, salpingită și endocervicită. Dacă este posibil, acestor persoane trebuie să li se facă testele de laborator de confirmare a diagnosticului, dar și celor fără teste pozitive sau semne ale bolii clinice, expuși recent la infecții cu *Chlamydia* dovedite sau posibile (de exemplu, UNG) trebuie să li se administreze tratament. O nouă abordare este terapia furnizată partenerului, prin care pacienții infectați primesc tratamentul și li se oferă o doză unică de azitromicină pentru a o da partenerului/partenerilor sexual(i).

NOU-NĂSCUȚII ȘI SUGARII La nou-născuții cu conjunctivită sau la sugarii cu pneumonie poate fi

administrată eritromicina etilsuccinat sau estolat p.o. în doză de 50 mg/kgc pe zi, preferabil în patru prize, timp de două săptămâni. Trebuie acordată atenție specială complianței la terapie, o problemă frecventă. Recidivele infecției oculare sunt frecvente după tratamentul topic cu unguent oftalmic cu eritromicină sau tetraciclină, dar pot apărea și după tratamentul cu eritromicină p.o. Astfel, trebuie efectuate culturi pentru monitorizare după tratament. Ambii părinți trebuie examinați pentru depistarea infecției cu *C. trachomatis*, iar dacă testarea diagnostică nu este disponibilă rapid, trebuie tratați cu doxiciclină sau azitromicină.

Profilaxie

Deoarece multe infecții cu chlamidii sunt asimptomatice, prevenția și controlul eficiente trebuie să implice screeningul periodic al persoanelor cu risc. Au fost elaborate criterii de screening selective rentabile. În rândul femeilor, vârsta tânără (în general <25 de ani) este un factor de risc critic pentru infecțiile cu *Chlamydia* în aproape toate studiile. Alți factori de risc sunt cervicita muco-purulentă, parteneri bărbați multipli, noi sau simptomatici, și lipsa utilizării metodelor contraceptive mecanice. În unele situații, screeningul bazat pe vârsta tânără poate fi la fel de sensibil ca și criteriile care încorporează măsuri comportamentale și clinice. Altă strategie este testarea universală a tuturor pacienților din populațiile cu prevalență crescută (de exemplu, clinicile pentru BTS, instituțiile de detenție juvenilă și clinicile de planificare familială).

Eficacitatea screeningului selectiv în reducerea prevalenței infecțiilor cu *Chlamydia* în rândul femeilor a fost demonstrată în câteva studii. În nord-vestul Pacificului, unde screeningul extensiv a debutat în clinicile de planificare familială în 1998 și în clinicile pentru BTS în 1993, prevalența a scăzut de la 10% în anii 1980 la <5% în 2000. Tendințe asemănătoare s-au înregistrat și în alte zone, în asociere cu programele de screening. În plus, screeningul poate conduce la reducerea bolilor tractului genital superior. În Seattle, femeile dintr-o organizație mare de menținere a sănătății supuse screeningului de rutină pentru infecții cu *Chlamydia* au avut o incidență mai scăzută a BIP simptomatice decât cele care au primit îngrijirea standard și cărora li s-a efectuat un screening mai selectiv.

În zonele cu prevalență scăzută sau moderată trebuie definită prevalența la care screeningul selectiv are un raport cost-eficiență mai bun decât screeningul universal. Majoritatea studiilor au conchis că screeningul universal este preferabil în zonele cu prevalența infecției cu *Chlamydia* >3-7%. În funcție de criteriile folosite, este posibil ca screeningul selectiv să aibă un raport cost-eficiență mai bun când prevalența scade sub 3%. Aproape toate regiunile din SUA au inițiat în prezent programe de screening, în special în clinicile de planificare familială și în cele de BTS. Împreună cu terapia în doză unică, disponibilitatea NAAT diagnostice, cu sensibilitate și specificitate mari, care utilizează probe de urină și tampoane vaginale recoltate de pacientă, facilitează implementarea unui program de control al infecțiilor cu *Chlamydia* eficient și fezabil la nivel național. În cadrul acestui program se poate realiza screeningul persoanelor cu risc crescut în unitățile sanitare tradiționale și în noile unități comunitare.

TRAHOMUL

Epidemiologie



Trahomul – o sechelă a afecțiunii oculare în țările în curs de dezvoltare – continuă să fie la nivel mondial principala cauză a cecității infecțioase evitabile. OMS estimează că circa 6 milioane de oameni au devenit orbi din cauza trahomului și 1,3 milioane de persoane din țările în curs de dezvoltare încă suferă de cecitate evitabilă cauzată de această boală; cu siguranță, sute de milioane de oameni locuiesc în zone endemice pentru trahom. Focare de trahom persistă în Australia, în Pacificul de Sud și în America Latină. Serotipurile A, B, Ba și C sunt izolate de la pacienții cu trahom clinic în zonele de endemicitate din țările în curs de dezvoltare din Africa, Orientul Mijlociu, Asia și America de Sud.

Zonele de pe mapamond hiperendemice pentru trahom sunt Africa de Nord și Africa subsahariană, Orientul Mijlociu, zonele mai secetoase ale subcontinentului indian și Asia de Sud-Est. În zonele hiperendemice, prevalența trahomului este practic 100% până în al doilea sau al treilea an de viață. Boala activă este cea mai frecventă în rândul copiilor mici, ce reprezintă rezervorul de trahom. Odată cu ajungerea la maturitate, infecția activă este rară, dar sechelele conduc la orbire. În aceste zone trahomul reprezintă principala cauză de orbire.

Trahomul se transmite prin contactul cu secrețiile oculare ale pacienților infectați. Transmiterea se realizează cel mai frecvent în condiții precare de igienă și are loc cel mai des între membrii familiei sau între familiile cu locuință comună. Muștele pot de asemenea transfera secrețiile oculare muco-purulente, transportând microorganismele pe picioarele lor de la o persoană la alta. Inițiativa Internațională pentru Trahom, fondată de OMS în 1998, are ca țintă eliminarea la nivel mondial până în 2020 a trahomului care produce orbire.

Manifestări clinice

Atât trahomul endemic, cât și conjunctivita cu incluziuni a adultului se prezintă inițial ca o conjunctivită, caracterizată de foliculi limfoizi mici în conjunctivă. În regiunile hiperendemice pentru trahomul clasic care determină orbire, boala debutează de obicei insidios, înainte de vârsta de 2 ani. Reinfecția este frecventă și probabil contribuie la patogeneza trahomului. Studiile în care este folosită reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau alte NAAT arată că ADN-ul de *Chlamydia* este prezent adesea în secrețiile oculare ale pacienților cu trahom chiar și în absența culturii pozitive. Astfel, infecția persistentă poate fi mai frecventă decât s-a crezut inițial.

Ulterior este afectată corneea, cu infiltrate inflamatorii leucocitare și vascularizație superficială (formarea panusului). Pe măsură ce inflamația continuă, în final cicatricele conjunctivale deformează pleoapele, care se rotesc spre

interior, astfel încât genele zgârie permanent globul ocular (trichiasis și entropion); în final, epiteliul cornean este zgâriat și poate ulcera, cu cicatrice corneană secundară și orbire. Distrugerea celulelor caliciforme conjunctivale, a canalelor lacrimale și a glandelor lacrimale poate produce sindromul de „ochi uscat“, cu opacitate corneană consecutivă cauzată de uscare (xeroză) sau de ulcere corneene secundare bacteriene.

Comunitățile cu trahom cauzator de orbire prezintă frecvent epidemii sezoniere de conjunctivită cu *H. influenzae*, care contribuie la intensitatea procesului inflamator. În aceste zone procesul infecțios activ se remite de obicei spontan la persoanele afectate la vârsta de 10-15 ani, dar cicatricele conjunctivale continuă să se contracte, producând trichiasis și entropion, cu cicatrice corneene consecutive la adulți. În zonele cu boală mai ușoară și mai rară procesul poate fi mult mai lent, afecțiunea activă continuând până la maturitate; în aceste cazuri orbirea este rară.

Infecția oculară cu tulpini oculo-genitale de *C. trachomatis* la adulții tineri activi sexual prezintă un debut acut, cu conjunctivită foliculară unilaterală și limfadenopatie preauriculară similară celei din conjunctivita acută cauzată de adenovirus sau HSV. Netratată, boala poate persista de la șase săptămâni la doi ani. Este asociată frecvent cu inflamație corneană sub formă de opacități discrete („infiltrate“), eroziuni epiteliale punctate și grade ușoare de vascularizație corneană superficială. Foarte rar apar cicatricele conjunctivale și distorsionarea pleoapelor, în special la pacienții tratați mai multe luni cu glucocorticoizi topici. Infecțiile oculare recidivante apar mai frecvent la pacienții ai căror parteneri sexuali nu sunt tratați cu agenți antimicrobieni.

Diagnostic

Diagnosticul clinic de trahom clasic poate fi pus dacă sunt prezente două dintre următoarele semne: (1) foliculi limfoizi pe conjunctiva palpebrală superioară; (2) cicatrice conjunctivale tipice; (3) panus vascular; sau (4) foliculi ai limbului sau sechelele lor, depresiunile Herbert. Diagnosticul clinic de trahom endemic trebuie confirmat prin teste de laborator la copiii cu grade relativ semnificative de inflamație. Incluziunile chlamidiene intracitoplasmatice se găsesc la 10-60% dintre frotiurile din secreție conjunctivală colorate Giemsa la aceste populații, dar NAAT pentru *Chlamydia* sunt mult mai sensibile și frecvent pozitive când frotiurile și culturile sunt negative. Conjunctivita foliculară la adulții europeni sau americani care trăiesc în regiuni în care trahomul este endemic este cauzată rareori de trahom.

TRATAMENT Trahomul

Conjunctivita cu incluziuni a adultului răspunde bine la tratamentul cu aceleași regimuri terapeutice folosite în infecțiile genitale necomplicate – mai precis, azitromicină (1g, oral, doză unică) sau doxiciclină (100 mg × 2/zi, timp de 7 zile).

Este necesar tratamentul simultan al tuturor partenerilor sexuali pentru a preveni reinfecția oculară și boala genitală cu *Chlamydia*. Tratamentul antibiotic topic nu este necesar pentru pacienții care primesc antibiotice sistemice.

PSITACOZA

Păsările din familia *Psittacidae* și alte specii aviare reprezintă rezervoarele naturale pentru microorganismele de tipul *C. psittaci*, germeni patogeni frecvenți la păsările și la mamiferele domestice. Specia *C. psittaci*, care în prezent cuprinde doar tulpinile aviare, afectează omul doar ca o zoonoză. Celelalte tulpini incluse anterior în această specie au fost încadrate în diferite specii care reflectă animalul pe care îl infectează: *C. abortus*, *C. muridarum*, *C. suis*, *C. felis* și *C. caviae*. Deși toate păsările sunt susceptibile, păsările de companie (papagali, peruși, papagali ara și papagali nimfă) și păsările de curte (curcani și rațe) sunt cel mai frecvent implicate în transmiterea *C. psittaci* la om. Cea mai mare expunere se întâlnește la lucrătorii din crescătoriile de păsări și la proprietarii de păsări de companie. Formele infecțioase ale microorganismelor sunt răspândite atât de păsările simptomatice, cât și de cele aparent sănătoase și pot rămâne viabile câteva luni. *C. psittaci* poate fi transmisă la oameni prin contact direct cu păsările infectate sau prin inhalarea aerosolilor proveniți din secrețiile nazale aviare, de la fecalele aviare infectate sau din praful de pe pene. Transmiterea interumană nu a fost dovedită niciodată.

Diagnosticul este pus de obicei prin serologie. Psitacoza la oameni se poate prezenta ca pneumonie acută atipică primară (ce poate fi fatală în până la 10% dintre cazurile netratate), pneumonie cronică severă sau afecțiune ușoară ori infecție asimptomatică la persoanele expuse la păsări infectate.

EPIDEMIOLOGIE

În SUA, în fiecare an sunt raportate mai puțin de 50 de cazuri confirmate de psitacoză, deși probabil apar mult mai multe cazuri decât cele raportate. Controlul psitacozei depinde de controlul surselor aviare de infecție. O pandemie de psitacoză a fost oprită în trecut prin interzicerea transportării sau a importării de păsări psitacine. Păsările pot primi profilaxie sub forma hranei care conține tetraciclină. În prezent păsările importate sunt ținute în carantină 30 de zile cu tratament.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele tipice includ febră, frisoane, mialgii, cefalee severă, hepato- și/sau splenomegalie și simptome gastrointestinale. Complicațiile cardiace pot implica endocardită și miocardită. Cazurile fatale erau frecvente în epoca preantibiotică. Datorită carantinei păsărilor importate și îmbunătățirii măsurilor de igienă veterinară, epidemiile și cazurile sporadice de psitacoză sunt rare în prezent. Se poate dezvolta pneumonia severă care necesită tratament în secția de terapie intensivă. Pot apărea endocardită, hepatită și complicații neurologice, fiind raportate cazuri fatale. Perioada

de incubație este de obicei 5-19 zile, dar poate dura până la 28 de zile.

DIAGNOSTIC

În trecut, cel mai folosit test serologic pentru diagnosticarea infecțiilor chlamidiene era testul de fixare a complementului (FC) cu specificitate de gen, în care analiza probelor de ser pereche arăta frecvent creșterea de patru ori sau mai mult a titrului de anticorpi. Testul FC rămâne util, dar în prezent standardul de aur al testelor serologice este testul de micro-imunofluorescență (MIF), care nu este disponibil pe scară largă (vezi anterior secțiunea despre diagnosticul infecției genitale cu *C. trachomatis*). Orice titru de anticorpi peste 1:16 este considerat dovadă semnificativă de expunere la chlamidii, iar creșterea de patru ori a titrului de anticorpi în probele de ser pereche, în asociere cu un sindrom clinic compatibil, poate fi folosită pentru a diagnostica psitacoza. Unele teste serologice disponibile pe piață, bazate pe dozarea anticorpilor împotriva LPZ, pot fi utile când diagnosticul clinic este compatibil cu expunerea la păsări; totuși, deoarece aceste teste sunt pozitive pentru toate chlamidiile (având în vedere că toate chlamidiile conțin LPZ), trebuie interpretate cu prudență.

TRATAMENT **Psitacoza**

Antibioticul de elecție este tetraciclina; doza pentru adulți este 250 mg × 4/zi, timp de cel puțin trei săptămâni, pentru evitarea recăderii. Pacienții cu boală severă ar putea necesita suport respirator sau cardiovascular. Eritromicina (500 mg × 4/zi p.o.) este o alternativă de terapie.

INFECȚIILE CU *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

C. pneumoniae reprezintă o cauză frecventă a afecțiunilor respiratorii la om, precum pneumonia sau bronșita. Acest microorganism este raportat drept responsabil de 10% dintre cazurile de pneumonie comunitară, majoritatea fiind diagnosticate prin serologie. Studiile bazate pe teste serologice au legat *C. pneumoniae* de ateroscleroză, fiind raportate și izolarea și detectarea prin PCR a microorganismului în țesuturile cardiovasculare. Aceste date sugerează o gamă extinsă de boli și sindroame produse de *C. pneumoniae*. Rolul *C. pneumoniae* în etiologia aterosclerozei a fost discutat începând din 1988, când cercetătorii finlandezi au prezentat dovezi serologice ale asocierii acestui microorganism cu boala coronariană și cu infarctul miocardic acut. Ulterior microorganismul a fost identificat în leziunile de ateroscleroză prin culturi, PCR, imunohistochimie și microscopie electronică de transmisie; totuși, rezultatele discrepante ale studiilor (inclusiv ale celor pe animale) și eșecul studiilor pe scară largă despre tratament au iscat dubii cu privire la rolul etiologic al *C. pneumoniae* în ateroscleroză. Studiile de cohortă ample au demonstrat recent o anume asociere între *C. pneumoniae* și neoplasmul pulmonar, în urma evaluărilor prin serologie.

EPIDEMIOLOGIE



Infecția primară apare în principal la copiii de vârstă școlară, iar reinfecția, la adulți. Ratele de seroprevalență de 40-70% arată că *C. pneumoniae* este răspândită pe scară largă, în țările atât industrializate, cât și în curs de dezvoltare. De obicei seropozitivitatea este depistată prima oară la vârsta școlară, iar ratele cresc în general cu 10% per deceniu. Aproximativ 50% dintre persoane au anticorpi detectabili până la vârsta de 30 de ani, iar majoritatea au anticorpi detectabili până în deceniul al optulea de viață. Deși dovezile serologice sugerează că *C. pneumoniae* ar putea fi asociată cu până la 10% dintre cazurile de pneumonie comunitară, majoritatea acestor date se bazează mai degrabă pe un singur titru crescut de anticorpi de tip IgG și nu pe probe de ser pereche. Există unele dubii cu privire la prevalența reală și la rolul etiologic al *C. pneumoniae* în pneumonia atipică, în special fiindcă raportările de reactivitate încrucișată au ridicat semne de întrebare despre specificitatea serologiei când pentru diagnostic este folosită doar o singură probă de ser.

PATOGENEZĂ

Se cunoaște puțin despre patogeneza infecției cu *C. pneumoniae*. Debutează în tractul respirator superior și la multe persoane persistă ca o afecțiune asimptomatică prelungită a mucoaselor tractului respirator superior. Totuși, dovada replicării în interiorul endoteliului vascular și al membranelor sinoviale articulare arată că, cel puțin la unele persoane, microorganismul diseminează la distanță, probabil în interiorul macrofagelor. O proteină a membranei externe a *C. pneumoniae* poate induce răspunsuri imune ale gazdei, reactivitatea încrucișată a acestora cu proteinele umane conducând la o reacție autoimună.

Așa cum a fost menționat anterior, studiile epidemiologice au demonstrat o asociere între dovezile serologice de infecție cu *C. pneumoniae* și boala aterosclerotică a coronarelor și a altor artere. În plus, *C. pneumoniae* a fost identificată în plăcile aterosclerotice prin microscopie electronică, hibridizarea ADN-ului și imunohistochimie. Microorganismul a fost izolat în cultură din placa ateromatoasă, rezultat ce indică prezența bacteriilor replicative viabile în vase. Dovezile din studiile pe animale susțin ipoteza conform căreia infecția cu *C. pneumoniae* a tractului respirator superior este urmată de izolarea microorganismului din leziunile ateromatoase ale aortei și infecția accelerează procesul de ateroscleroză, în special la animalele cu hipercolesterolemie. Tratamentul antimicrobian al animalelor infectate inversează riscul crescut de ateroscleroză. La oameni, două studii mici la pacienții cu angină instabilă sau infarct miocardic recent au sugerat că antibioticele reduc probabilitatea evenimentelor cardiace refractare ulterioare. Totuși, studiile pe scară largă nu au documentat efectul tratamentelor împotriva chlamidiilor asupra riscului de producere a acestor evenimente.

MANIFESTĂRI CLINICE

C. pneumoniae a fost raportată ca agent etiologic al pneumoniei ușoare atipice prima oară la recruții militari și la studenți. Spectrul clinic al infecției cu *C. pneumoniae* cuprinde faringita acută, sinuzita, bronșita și pneumonita, în principal la adulții tineri. Manifestările clinice ale infecției primare par mai severe și mai prelungite decât cele din cazul reinfecției. Pneumonita din pneumonia cu *C. pneumoniae* seamănă cu cea din pneumonia cu *Mycoplasma* prin faptul că leucocitoza este frecvent absentă, iar pacienții au deseori în antecedente simptome accentuate ale afectării tractului respirator superior, febră, tuse neproductivă, boală clinică ușoară spre moderată, semne minime la auscultația pulmonară și infiltrate segmentare mici pe radiografia toracică. La pacienții mai vârstnici, pneumonia cauzată de *C. pneumoniae* poate fi îndeosebi severă și poate necesita spitalizare și suport respirator.

Infecția cronică cu *C. pneumoniae* a fost raportată în rândul pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică și ar putea juca un rol și în evoluția naturală a astmului, incluzând exacerbările. Simptomele clinice ale infecțiilor respiratorii cu *C. pneumoniae* sunt nespecifice și nu diferă de cele cauzate de alți agenți etiologici ai pneumoniei atipice, precum *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticarea infecției cu *C. pneumoniae* pot fi utilizate serologia, amplificarea prin PCR și cultura. Serologia a fost metoda tradițională de diagnosticare a infecției cu *C. pneumoniae*. Testul serologic considerat standardul de aur este testul MIF (vezi secțiunea despre diagnosticul infecțiilor genitale cu *C. trachomatis*, anterior în cadrul capitolului). Orice titru de anticorpi peste 1:16 este considerat o dovadă semnificativă de expunere la chlamidii. Conform unui grup de lucru de experți sponsorizat de CDC, diagnosticul de infecție acută cu *C. pneumoniae* necesită demonstrarea creșterii de patru ori a titrului de anticorpi în probe de ser pereche. Nu există recomandări oficiale privind diagnosticul infecțiilor cronice, deși multe studii de cercetare au folosit ca indicator titrurile crescute de IgA. Testele mai vechi de fixare a complementului (FC) și EIA pentru LPZ nu sunt recomandate, deoarece nu sunt specifice pentru *C. pneumoniae*, ci identifică chlamidiile doar până la nivel de gen. Microorganismul este foarte dificil de crescut pe cultură de țesuturi, dar a fost cultivat pe celule HeLa, HEp-2 și HL. Deși NAAT sunt disponibile pe piață pentru detectarea *C. trachomatis*, pentru *C. pneumoniae* sunt disponibile doar testele de tip PCR destinate cercetării.

TRATAMENT Infecțiile cu *C. pneumoniae*

Deși au fost raportate puține studii controlate cu privire la tratament, *C. pneumoniae* este inhibată *in vitro* de eritromicină, tetraciclină, azitromicină, claritromicină, gatifloxacină și gemifloxacină. Terapia recomandată constă în 2 g/zi de tetraciclină sau eritromicină, timp de 10-14 zile. Alte macrolide (de exemplu, azitromicina) și unele fluorochinolone (de exemplu, levofloxacina și gatifloxacina) par de asemenea eficiente.

MULȚUMIRI

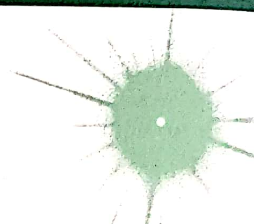
Autorii doresc să-i mulțumească regretatului Walter E. Stamm, MD, pentru contribuțiile semnificative în domeniului cercetării Chlamydia. *Dr. Stamm a scris capitolele despre* Chlamydia *pentru edițiile trecute ale tratatului* Harrison – Principiile medicinei interne *și le mulțumim editorilor pentru permisiunea de a reproduce Fig. 81-1 și 81-2, precum și Tabelul 81-1 din capitolul lui, din ediția a 17-a. Dr. Stamm a decedat la 14 decembrie 2009, iar acest capitol îi este dedicat.*

SECȚIUNEA A V-A

INFECȚIILE VIRALE

CAPITOLUL 82

VIRUSOLOGIE MEDICALĂ



Fred Wang ■ Elliott Kieff

DEFINIREA UNUI VIRUS

Virusurile sunt alcătuite din acid nucleic înconjurat de una sau mai multe proteine. Unele au și o anvelopă externă membranei. Virusurile sunt paraziți obligatoriu intracelulari: ei se pot replica doar în interiorul celulelor deoarece acizii lor nucleici nu codează numeroasele enzime necesare pentru metabolismul proteic, glucidic sau lipidic și pentru generarea fosfaților macroergici. În mod tipic, acizii nucleici virali codează proteinele necesare pentru replicarea și împachetarea acizilor nucleici în mediul biochimic al celulelor gazdă.

Virusurile diferă de virusoizi, viroizi și prioni. *Virusoizii* sunt acizi nucleici care depind de virusuri ajutătoare pentru a-și asambla acizii nucleici în particule asemănătoare celor virale. *Viroizii* sunt constituiți din ARN mic (ARNs), în mare parte dublu catenar, ciclic, neacoperit, și par să se limiteze la plante, se răspândesc din celulă în celulă și sunt replicați de ARN-polimeraza II celulară. *Prionii* (Cap. 104) sunt molecule proteice anormale care pot disemina, reproducându-se prin modificarea structurii componentelor proteice celulare normale. Prionii determină boli neurodegenerative, precum boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler, kuru și encefalopatia spongiformă bovină la om („boala vacii nebune").

STRUCTURA VIRALĂ

Genomul viral este format din: (1) ADN monocatenar sau dublu catenar, (2) ARN monocatenar cu sens pozitiv, (3) ARN monocatenar sau segmentat antisens sau (4) ARN dublu catenar segmentat. Acidul nucleic viral poate coda doar câteva gene sau mai mult de 100. Genomurile ARN cu sens pozitiv se pot translata direct în proteine, în timp ce ARN antisens trebuie copiat în ARN translatabil. Genomurile sens și antisens sunt numite și *genomuri cu polaritate pozitivă*, respectiv *cu polaritate negativă*. Acidul nucleic viral este asociat de obicei cu una sau mai multe nucleoproteine codate de virus în miezul particulei virale. Acidul nucleic și nucleoproteinele virale sunt încapsulate aproape întotdeauna într-un înveliș de proteine denumit *capsidă*. Datorită complexității genetice limitate a virusurilor, capsidele lor sunt compuse de obicei din multimeri formați din *capsomere* identice. Capsomerele sunt la rândul lor compuse din una sau câteva proteine. Capsidele au simetrie icosaedrică sau elicoidală. Structurile icosaedrice sunt aproximativ sferice și prezintă două, trei sau cinci axe de simetrie, în timp ce structurile elicoidale au doar două axe de simetrie. Întreaga unitate structurală cu acidul nucleic, nucleoproteinele și capsida poartă denumirea de *nucleocapsidă*.

Multe virusuri umane sunt compuse doar dintr-un miez de acid nucleic și o capsidă. Pentru aceste virusuri suprafața exterioară a capsidei mediază contactul cu celulele neinfectate. Alte virusuri sunt mult mai complexe și au o anvelopă externă care conține lipide, derivată din membrana celulei infectate modificată de virus. La multe virusuri anvelopate matricea sau proteinele de înveliș (tegument) umplu spațiul dintre nucleocapsidă și anvelopă.

Membrana nucleară, a reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi sau plasmatică devenită parte a anvelopei virale a fost modificată de obicei în timpul infecției prin inserția glicoproteinelor codate de virus, care mediază contactul dintre virusurile anvelopate și celulele neinfectate. În general virusurile anvelopate sunt sensibile la solvenții lipidici și la detergenții neionici, care pot dizolva anvelopa, în timp ce virusurile compuse doar din nucleocapsidă sunt oarecum rezistente. O diagramă schematică a herpesvirusurilor, virusuri mari și complexe, este reprezentată în **Fig. 82-1**. Virusurile patogene umane prototipice sunt enumerate în **Tabelul 82-1**. Dimensiunile și structurile relative ale virusurilor umane patogene tipice sunt reprezentate în **Fig. 82-2**.

TAXONOMIA VIRUSURILOR UMANE PATOGENE

Așa cum este prezentat în Tabelul 82-1 și în Fig. 82-2, încadrarea virusurilor în ordine și familii se bazează pe compoziția acidului nucleic, pe dimensiunea și simetria nucleocapsidei și pe prezența sau absența anvelopei. Virusurile aceleiași familii au tipuri de genomuri similare și pot fi nediferențiabile din punct de vedere morfologic la examinarea cu microscopul electronic. Subclasificarea în genuri depinde de similitudinile privind epidemiologia, de efectele biologice și de secvența acizilor nucleici.

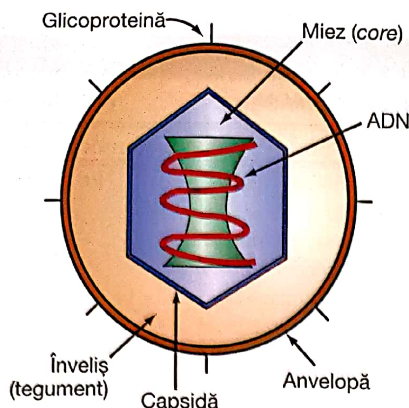


FIGURA 82-1
Reprezentarea schematică a unui herpesvirus anvelopat cu nucleocapsidă icosaedrică. Dimensiunile aproximative ale nucleocapsidei și ale particulelor anvelopate sunt de 110, respectiv de 180 nm. Capsida este formată din 162 de capsomere: 150 cu șase axe de simetrie și 12 cu cinci axe de simetrie.

Majoritatea virusurilor umane au un nume comun legat de efectele lor patologice sau de circumstanțele descoperirii lor. Numele formale de specie au fost acordate de Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor. Denumirea formală conține numele gazdei urmat de familia sau genul virusului și un număr. Această terminologie duală poate determina confuzie atunci când se face referire la virusuri sub oricare dintre nume – de exemplu, virusul varicelo-zosterian (VZV) sau herpesvirusul uman (HHV) 3.

INFECȚIA VIRALĂ *IN VITRO*

STADIILE INFECȚIEI VIRALE LA NIVEL CELULAR

Interacțiunile virale cu suprafața celulară și pătrunderea în celulă

Toate virusurile trebuie să depășească bariera reprezentată de membrana plasmatică celulară pentru a-și putea transporta încărcătura de acid nucleic în interiorul celulei. Infecția este inițiată prin atașarea virusului de suprafața celulei. Diferite proteine, glucide și lipide celulare (de exemplu, proteoglicanii de tip heparansulfat, acizii sialici și lectinele) pot acționa ca factori de legare care concentrează virusurile la nivelul membranei celulare prin interacțiuni relativ slabe sau nespecifice cu proteinele virale de suprafață. Legarea cu afinitate mare a proteinelor virale de suprafață de proteinele celulare de suprafață sau receptori (vezi Tabelul 2-1) este mai importantă pentru infecția virală. Legarea de receptori este crescută frecvent de interacțiunea dintre proteinele virale de suprafață și alte proteine de pe suprafața celulei sau coreceptori, importanți pentru diverse aspecte ale intrării virusului. Receptorii și coreceptorii sunt factori determinanți importanți ai tipurilor de celule și ai speciilor pe care le poate infecta un virus. De exemplu, glicoproteinele de pe anvelopa HIV se leagă de proteina de suprafață CD4 a limfocitelor T și apoi se conectează la unul dintre receptorii pentru chemokine, care sunt coreceptori pentru virus. Glicoproteina gp350 a virusului Epstein-Barr (EBV) se leagă de receptorul CD21 pentru complement al limfocitului B și apoi utilizează pe post de coreceptor molecule ale complexului major de histocompatibilitate (CMH, în engl. MHC) de clasa II.

Virusurile folosesc diverse strategii pentru a penetra membrana celulară. Unele virusuri anvelopate folosesc fuziunea membranară pentru a transporta componentele lor în citoplasmă. În general, un factor declanșator (*trigger*), de exemplu, legarea de receptori, induce o modificare a conformației care permite proteinei virale de suprafață să se extindă în membrana celulară, apropiind virusul de membrana celulară și astfel permițând fuziunea și formarea unui por prin care nucleocapsida virală poate fi livrată în citoplasmă. Virusurile neanvelopate și unele virusuri anvelopate nu pot utiliza fuziunea membranară directă cu membrana plasmatică și sunt internalizate prin endocitoză. pH-ul scăzut din endozomi poate declanșa fuziunea membranei sau a capsidei virale cu membrana endocitară. Modificările conformației capsidelor neanvelopate pot conduce la penetrarea membranei endozomale și la eliberarea acidului nucleic viral în citoplasmă.

Virusul gripal oferă un exemplu bine studiat al efectului pH-ului scăzut asupra penetrării virale. Hemaglutinina virusului gripal mediază adsorbția, agregarea receptorilor și endocitoza. În endozomii cu pH scăzut, modificările conformației hemaglutininei expun domeniile amfipate care interacționează chimic cu membrana celulară și inițiază fuziunea virusului cu aceasta. În cazul virusului gripal, proteina membranară M2 joacă un rol-cheie în dezanveloparea virusului, asigurând un canal ionic în anvelopă.

Fuziunea proteinelor virale cu membranele celulare este un pas crucial în infecția virală. Interacțiunile hidrofobe necesare pentru fuziune pot fi sensibile la inhibarea sau blocarea chimică. Glicoproteina gp120 din anvelopa HIV este asociată cu gp41 pe suprafața virală. Legarea gp120 a HIV de receptorii CD4 și de cei pentru chemokine conduce la o modificare a conformației, permițând gp41 să inițieze fuziunea cu membrana celulară. Enfuvirtida este un medicament oligopeptidic, derivat din gp41, care se leagă de gp41 și împiedică modificarea conformației necesară pentru fuziune. Maraviroc împiedică intrarea virusului în celulă prin legarea de CCR5, blocând interacțiunea cu gp120 și prevenind declanșarea fuziunii.

Exprimarea și replicarea genelor virale

După dezanvelopare și eliberarea nucleoproteinei virale în citoplasmă, genomul viral este transportat într-un loc pentru exprimare și replicare. Pentru a produce progeni infecțioși, virusurile trebuie: (1) să producă proteinele necesare pentru replicarea acizilor nucleici; (2) să producă proteine structurale și (3) să asambleze acidul nucleic și proteinele în virioni progeni. Diferitele virusuri folosesc strategii și repertorii genice diverse pentru a atinge aceste scopuri. Virusurile ADN, cu excepția poxvirusurilor, își copiază acidul nucleic și îl asamblează în complexe nucleocapsidice în nucleul celulei. Virusurile ARN, cu excepția virusurilor gripale, își transcriu și copiază acidul nucleic și îl asamblează în citoplasmă. Astfel, strategiile de replicare ale virusurilor ADN și ARN sunt prezentate separat în continuare. Virusurile ARN cu polaritate pozitivă și negativă sunt discutate separat. Virusurile importante din punct de vedere medical din fiecare grup sunt folosite cu scop ilustrativ.

TABELUL 82-1

FAMILIILE DE VIRUSURI PATOGENE PENTRU OM

FAMILIA	VIRUSURILE REPREZENTATIVE	TIPUL DE ARN/ADN	ANVELOPA LIPIDICĂ
Virusuri ARN			
Picornaviridae	Virusul poliomielitic Virusul Coxsackie Echovirus Enterovirus Rinovirus Virusul hepatitic A	ARN (+)	Nu
Caliciviridae	Norovirus (agentul Norwalk) Virusul hepatitic E	ARN (+)	Nu
Togaviridae	Virusul rubeolic Virusul encefalitei cabaline estice Virusul encefalitei cabaline vestice	ARN (+)	Da
Flaviviridae	Virusul febrei galbene Virusul Denga Virusul encefalitei St. Louis Virusul West Nile Virusul hepatitic C Virusul hepatitic G	ARN (+)	Da
Coronaviridae	Coronavirusuri[a]	ARN (+)	Da
Rhabdoviridae	Virusul rabic Virusul stomatitei veziculare	ARN (-)	Da
Filoviridae	Virusul Marburg Virusul Ebola	ARN (-)	Da
Paramyxoviridae	Virusul paragripal Virusul sincițial respirator Virusul bolii Newcastle Virusul urlian (al parotiditei epidemice) Virusul rubeolic (al pojarului)	ARN (-)	Da
Orthomyxoviridae	Virusurile gripale A, B și C	ARN (-), 8 segmente	Da
Bunyaviridae	Hantavirus Virusul encefalitei californiene Virusul febrei flebotomice (papataci)	ARN (-), 3 segmente circulare	Da
Arenaviridae	Virusul coriomeningitei limfocitare Virusul febrei Lassa Virusul febrei hemoragice sud-americane	ARN (-), 2 segmente circulare	Da
Reoviridae	Rotavirus Reovirus Virusul febrei căpușei de Colorado	ARNdc, 10-12 segmente	Nu
Retroviridaea	Virusul limfotropic T uman de tipurile 1 și 2 Virusul imunodeficienței umane de tipurile 1 și 2	ARN (+), 2 segmente identice	Da
Virusuri ADN			
Hepadnaviridae	Virusul hepatitic B	ADN dc cu porțiuni mc	Da
Parvoviridae	Parvovirus B19	ADN mc	Nu
Papovaviridae	Papilomavirusurile umane Virusul JC Virusul BK	ADN dc	Nu
Adenoviridae	Adenovirusurile umane	ADN dc	Nu

(continuare)

TABELUL 82-1
FAMILIILE DE VIRUSURI PATOGENE PENTRU OM (*CONTINUARE*)

FAMILIA	VIRUSURILE REPREZENTATIVE	TIPUL DE ARN/ADN	ANVELOPA LIPIDICĂ
Virusuri ADN (*continuare*)			
Herpesviridae	Virusul herpes simplex de tipurile 1 și 2[b] Virusul varicelo-zosterian[c] Virusul Epstein-Barr[d] Virusul citomegalic[e] Herpesvirusul uman 6 Herpesvirusul uman 7 Herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi[f]	ADN dc	Da
Poxviridae	Virusul variolic Virusul Orf Virusul molluscum contagiosum	ADN dc	Da

[a] Inclusiv coronavirusul care determină sindromul respirator acut sever (SARS).
[b] Denumit și herpesvirusul uman (HHV) 1, respectiv 2.
[c] Denumit și HHV-3.
[d] Denumit și HHV-4.
[e] Denumit și HHV-5.
[f] Denumit și HHV-8.
Abrevieri: dc, dublu catenar; mc, monocatenar.

Virusurile ARN cu polaritate pozitivă

Virusurile ARN cu polaritate pozitivă importante din punct de vedere medical cuprind picornavirusurile, flavivirusurile, togavirusurile, calicivirusurile și coronavirusurile. Genomul ARN al virusurilor ARN cu polaritate pozitivă este eliberat în citoplasmă fără enzime asociate. Ribozomii celulei îl recunosc și se asociază cu o secvență din ARN-ul viral pentru intrare în interiorul ribozomilor și realizează translația unei poliproteine. Proteazele componente ale poliproteinei cliveazâ ARN-polimeraza virală și alte proteine virale necesare pentru replicare. ARN-ul antigenomic este apoi transcris din șablonul ARN-ului genomic. Genomurile cu polaritate pozitivă și ARNm sunt în continuare transcrise din ARN-ul antigenomic de către ARN-polimeraza virală și sunt translatate în proteine capsidice. ARN-ul genomic este încapsidat în citoplasmă în timp ce celula infectată se lizează.

Virusurile ARN cu polaritate negativă

Virusurile ARN cu polaritate negativă importante din punct de vedere medical cuprind rhabdovirusurile, filovirusurile, paramixovirusurile, ortomixovirusurile și buniavirusurile. Genomurile virusurilor cu polaritate negativă sunt segmentate frecvent. Genomurile virusurilor ARN cu polaritate negativă sunt eliberate în citoplasmă cu o ARN-polimerază asociată și una sau mai multe proteine accesorii ale polimerazei. ARN-polimeraza virală transcrie ARNm, precum și ARN-ul antigenomic în dimensiunea sa completă, ce reprezintă șablonul pentru replicarea ARN-ului genomic. ARNm virale codează ARN-polimeraza virală și factorii accesorii, precum și proteinele structurale virale. Cu excepția virusului gripal, care transcrie propriile ARNm și ARN antigenomice în nucleul celulei, virusurile ARN cu polaritate negativă se multiplică în întregime în citoplasmă. Toate virusurile ARN cu polaritate negativă, inclusiv virusurile gripale, se asamblează în citoplasmă.

Virusurile ARN segmentate dublu catenare

Virusurile ARN dublu catenare sunt grupate taxonomic în familia Reoviridae. Virusurile din acest grup cu importanță medicală sunt rotavirusurile și virusul febrei de căpușă de Colorado. Genomurile reovirusurilor au 10-12 segmente de ARN. Particulele reovirusurilor conțin un complex de ARN-polimerază. Aceste virusuri se multiplică și se asamblează în citoplasmă.

Virusurile ADN

Virusurile ADN cu importanță medicală cuprind parvovirusurile, papovavirusurile [papilomavirusurile umane (HPV) și poliomavirusurile], adenovirusurile, herpesvirusurile și poxvirusurile. Majoritatea genomurilor virusurilor ADN pătrund în nucleul celulei și sunt transcrise de ARN-polimeraza II celulară. De exemplu, după legarea de receptori și fuziunea cu membranele plasmatice sau ale veziculelor endocitare, nucleocapsidele herpesvirusurilor sunt eliberate în citoplasmă împreună cu proteinele de înveliș. Nucleocapsida este transportată de-a lungul microtubulilor la un por nuclear. Capsidele eliberează apoi ADN-ul în nucleu.

Transcripția virusurilor ADN și procesarea ARNm depind atât de proteinele virale, cât și de cele celulare. În cazul virusului herpes simplex (HSV), o proteină de înveliș virală pătrunde în nucleu și activează genele imediate-precoce, primele gene exprimate după infecție. Transcripția genelor imediate-precoce necesită proteina de înveliș virală și factorii de transcripție celulară. HSV devine nereplicativ sau latent în neuroni deoarece factorii celulari de transcripție esențiali pentru expresia genelor virale imediate-precoce se găsesc în citoplasma neuronilor. Șocul termic sau alți factori de stres celular pot cauza intrarea în nucleu a acestor factori celulari, activarea genelor de expresie virală și inițierea replicării. Această informație explică latența HSV-1 în neuroni și activarea infecției replicative (litice).

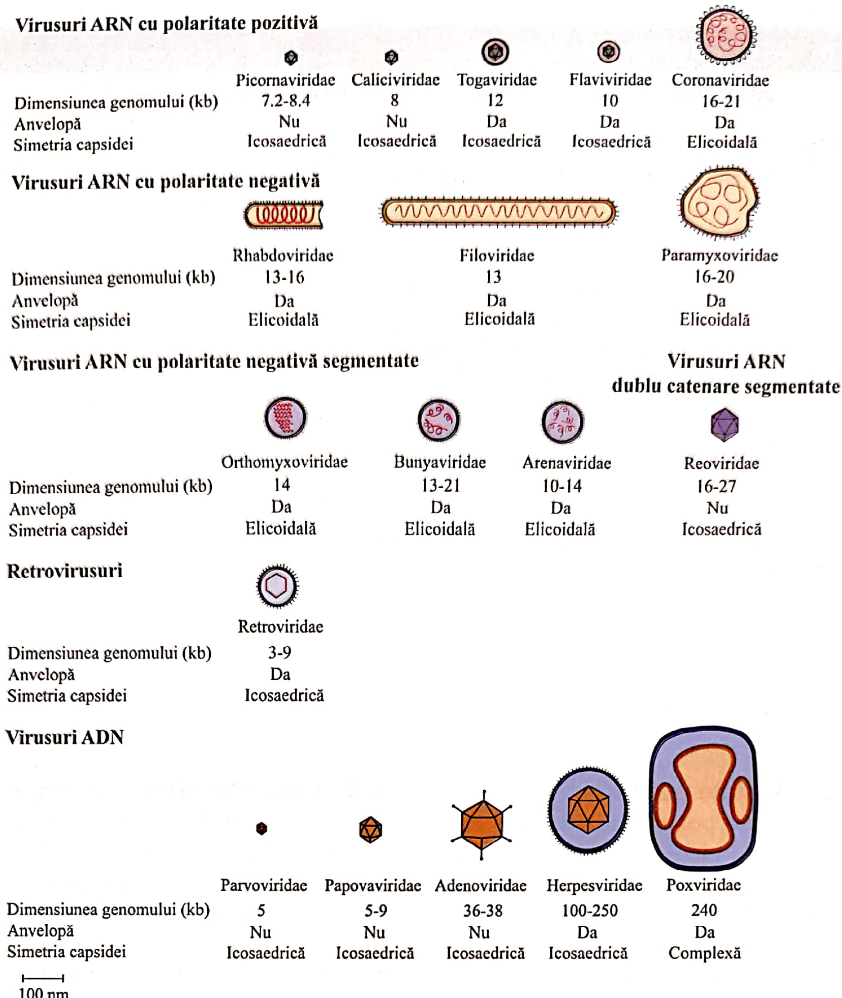


FIGURA 82-2

Reprezentările schematice ale celor mai importante familii de virusuri, inclusiv ale speciilor care infectează oamenii. Virusurile sunt grupate în funcție de tipul de genom și sunt desenate aproximativ la scară. Virusurile prototip ale fiecărei familii care cauzează boli la om sunt enumerate în Tabelul 82-1.

În cazul adenovirusurilor și al herpesvirusurilor, transcripția genelor imediate-precoce conduce la exprimarea proteinelor precoce necesare pentru replicarea ADN-ului viral. Sinteza ADN-ului viral este necesară pentru a declanșa expresia genelor tardive și producerea componentelor structurale virale. Virusurile HPV, poliomavirusurile și parvovirusurile nu sunt dependente de transactivatorii codați de genomul viral pentru transcripția genelor precoce. În schimb, genele precoce prezintă elemente amplificatoare în amonte care leagă factorii celulari de transcripție. Genele precoce codează proteine necesare pentru sinteza ADN-ului viral și transcripția genelor tardive. Genele tardive ale virusului ADN codează proteine structurale necesare pentru asamblarea virusului și ieșirea sa din celula infectată. Transcripția genelor tardive este dependentă continuu de replicarea ADN-ului. În consecință, inhibitorii replicării ADN-ului opresc și transcripția genelor tardive.

Fiecare familie de virusuri ADN folosește mecanisme unice pentru replicarea ADN-ului său. ADN-urile adenovirusurilor și herpesvirusurilor sunt liniare în virion. ADN-ul adenovirusului rămâne liniar în celulele infectate și se copiază ca un genom liniar, folosind un complex inițiator ADN-proteine. Din contră, ADN-ul herpesvirusului devine circular în celula infectată și genomul se replică în concatemeri liniari printr-un mecanism „de rotire în cerc". Genomurile ADN cu lungime completă sunt clivate și asamblate în virusuri. Herpesvirusurile codează o ADN-polimerază și cel puțin alte șase proteine virale necesare pentru replicarea ADN-ului viral. De asemenea, codează enzime care cresc rezervele de dezoxinucleotid trifosfat. ADN-urile HPV și poliomavirusului sunt circulare atât în interiorul virusului, cât și în celulele infectate. Aceste genomuri sunt reproduse de enzimele pentru replicarea ADN-ului celular și rămân circulare pe parcursul replicării și al asamblării. Proteinele precoce ale HPV și ale poliomavirusurilor sunt necesare pentru replicarea ADN-ului viral în fazele latentă și litică. Proteinele virale precoce stimulează celulele să rămână în ciclu, facilitând replicarea ADN-ului viral.

Parvovirusurile au genomuri ADN monocatenare cu polaritate negativă și sunt cele mai mici virusuri ADN. Genomurile lor au jumătate din mărimea genomurilor papovavirusurilor și cuprind doar două gene. Replicarea

parvovirusurilor autonome, cum ar fi B19, depinde de replicarea ADN-ului celular și necesită proteina Rep codată de virus. Alte parvovirusuri, precum virusurile adeno-asociate (AAV), nu sunt autonome și necesită virusuri ajutătoare (*helper*) din familia adenovirusurilor sau a herpesvirusurilor pentru a se replica. AAV sunt folosite ca potențiali vectori siguri pentru terapia genică umană deoarece proteina lor pentru replicare determină integrarea într-un singur situs cromozomial. Dimensiunile mici ale genomului limitează gama de proteine care pot fi exprimate din vectorii AAV.

Poxvirusurile sunt cele mai mari virusuri ADN. Sunt unice în rândul virusurilor ADN prin faptul că se replică și se asamblează în citoplasmă. Pentru a reuși replicarea citoplasmatică, poxvirusurile codează factori de transcripție, o ARN-polimerază II ortoloagă, enzime pentru capătul 5' al ARN, enzime pentru poliadenilarea ARN și enzime pentru sinteza ADN-ului viral. ADN-ul poxvirusurilor are de asemenea o structură unică. ADN-ul liniar dublu catenar este legat covalent la capete, genomul fiind în consecință un cerc monocatenar închis covalent. În plus, există repetiții inversate la capetele ADN-ului liniar. În timpul replicării ADN, genomul este clivat în interiorul repetiției inversate terminale, iar repetițiile inversate reprezintă propriul primer pentru sinteza catenei complementare de către ADN-polimeraza codată de virus. La fel ca în cazul herpesvirusurilor, poxvirusurile codează câteva enzime care cresc nivelurile de precursori ale dezoxinucleotid-trifosfatului și astfel facilitează sinteza de ADN viral.

Virusuri care utilizează genomuri atât ARN, cât și ADN în ciclul lor vital

Retrovirusurile, inclusiv HIV, sunt virusuri ARN care utilizează un ADN intermediar pentru a-și replica genomurile; virusul hepatitic B (VHB) este un virus ADN care utilizează un ARN intermediar pentru a-și replica genomul. Astfel, aceste virusuri nu sunt virusuri pure ARN sau ADN. Retrovirusurile sunt virusuri ARN anvelopate cu două genomuri identice cu polaritate pozitivă și enzimele revers-transcriptază și integrază asociate. Retrovirusurile diferă de toate celelalte virusuri prin faptul că ele se transcriu invers în copii de ADN dublu catenar parțial duplicate și ulterior se integrează în mod obișnuit în genomul gazdei, ca parte a strategiei de replicare. Faptul că fragmente sau chiar copii întregi de ADN retroviral simplu sunt integrate în genomul uman nasc posibilitatea unor retrovirusuri umane simple capabile de replicare. Totuși, replicarea acestora nu a fost documentată sau asociată cu nicio boală. ADN-urile retrovirale integrate, capabile de replicare sunt prezente și la multe specii de animale, precum porcii. Aceste retrovirusuri porcine sunt o potențială cauză de îngrijorare în ceea ce privește xenotransplantarea, deoarece replicarea retrovirală ar putea cauza boală la om.

ARN-polimeraza II celulară și factorii de transcripție reglează transcripția din cadrul genomului ADN al provirusului integrat. Unele retrovirusuri codează și reglatori ai transcripției și procesării ARN, cum ar fi Tax și Rex în cazul virusului limfotropic T uman (HTLV) de tipurile I și II. HIV-1 și HIV-2 au gene Tat și Rev ortoloage, precum și proteinele accesorii suplimentare Vpr, Vpu și Vif, importante pentru infectarea eficientă și eludarea sistemului imunitar. Provirusul transcris complet este format dintr-un promotor în regiunea repetitivă terminală și servește atât ca ARN genomic care va fi împachetat în nucleocapsidă, cât și ca ARNm matisat diferențiat care codează proteina virală Gag, proteina polimerază/integrază și glicoproteina din anvelopă. Proteina Gag conține o protează care o clivează în diferite componente, inclusiv o proteină matriceală virală, care învelește ARN-ul viral. ARN-polimeraza/integraza virală, proteina matricei și ARNt celular sunt componente cheie ale nucleocapsidei virale. Revers-transcriptaza, integraza și proteaza Gag ale HIV sunt ținte importante pentru inhibarea replicării virusului.

Replicarea VHB este unică sub mai multe aspecte. VHB are un genom ADN parțial dublu catenar care este transformat într-un genom ADN circular dublu catenar complet de polimeraza virionului la intrarea în celula infectată. ARNm viral este transcris din epizomul circular închis viral de ARN-polimeraza II celulară și este translatat pentru producerea proteinelor virale, incluzând proteina de miez (*core*), antigenul de suprafață și polimeraza. În plus, un ARNm cu lungimea unui întreg genom este împachetat în particule *core* virale în citoplasma celulelor infectate ca un intermediar pentru replicarea ADN-ului viral. Acest ARN se asociază cu polimeraza virală, care prezintă de asemenea activitate de revers-transcriptază, pentru a transforma genomul ARN complet încapsidat în ADN parțial dublu catenar. Se crede că VHB devine matur prin înmugurire prin membrana plasmatică celulară, care a fost modificată prin inserția proteinei virale antigenice de suprafață.

Asamblarea și eliberarea virală

Pentru majoritatea virusurilor, sinteza acidului nucleic și a proteinelor structurale este acompaniată de asamblarea complexelor formate din acid nucleic și proteine. Asamblarea și eliberarea virusurilor mature infecțioase marchează sfârșitul fazei de eclipsă a infecției, în timpul căreia virusurile infecțioase nu pot fi izolate din celula infectată. Acizii nucleici ai virusurilor ARN și ai poxvirusurilor sunt asamblați în nucleocapside în citoplasmă. Pentru toate virusurile ADN, cu excepția poxvirusurilor, ADN-ul viral este asamblat în nucleocapside, în nucleu. În general proteinele capsidice ale virusurilor cu nucleocapside icosaedrice se pot asambla singure în structuri capsidice foarte ordonate și împachetate strâns. Herpesvirusurile necesită o proteină de asamblare ca schelă pentru asamblarea capsidelor. Acidul nucleic viral se înfășoară ulterior în capsida asamblată. În cazul herpesvirusurilor, o unitate întreagă a genomului ADN viral este împachetată într-o capsidă, iar o nuclează asociată capsidei clivează ADN-ul viral la ambele capete. În cazul virusurilor cu nucleocapside elicoidale, proteinele componente par să se asambleze în jurul acidului nucleic, fapt ce contribuie la organizarea capsidei.

Virusurile trebuie să iasă din celula infectată și nu trebuie să se lege înapoi de receptorul/receptorii de pe suprafața externă a membranei plasmatice. Virusurile pot dobândi anvelope din membranele citoplasmatice sau prin înmugurirea din membrana plasmatică celulară. Sunt sintetizate glicoproteine membranare virale în exces pentru a satura receptorii celulari și a facilita separarea virusului de celula infectată. Unele virusuri codează proteine membranare cu activitate enzimatică pentru distrugerea receptorilor. Virusul gripal, de exemplu, codează o glicoproteină

cu activitate neuraminidazică. Neuraminidaza distruge acidul sialic de pe membrana plasmatică a celulei infectate, astfel încât virusul nou eliberat să nu rămână legat de celula care moare. Nucleocapsidele herpesvirusurilor dobândesc o anvelopă inițială prin asamblarea în nucleu și apoi înmugurirea prin membrana nucleară în spațiul reticulului endoplasmatic. Herpesvirusul inițial anvelopat este apoi dezanvelopat și eliberat din celulă prin exocitoză sau reanvelopare în membrana plasmatică. Pentru eliberarea lor, virusurile neanvelopate depind de moartea și dezintegrarea celulei infectate.

FIDELITATEA REPLICĂRII VIRALE

Dintr-o singură celulă infectată de virus pot fi produși sute sau mii de progeni. Multe particule se asamblează parțial și nu se maturează niciodată formând virioni. Mulți virioni care par maturi sunt imperfecți și au genomuri incomplete sau nefuncționale. În pofida asamblării ineficiente, o celulă tipică infectată viral eliberează 10-1 000 de progeni infecțioși. Unii dintre aceștia pot conține genomuri diferite de cel al virusului care a infectat celula. Genomurile mai mici, „defective" au fost observate în cadrul replicării multor virusuri ARN și ADN. Virionii cu genomuri defective pot fi produși în număr mare prin împachetarea acidului nucleic sintetizat incomplet. Împachetarea adenovirusurilor este cunoscută ca fiind ineficientă, iar raportul crescut între particule și virusurile infecțioase ar putea limita cantitatea de adenovirus recombinat ce ar putea fi administrată pentru terapie genică, deoarece imunogenitatea particulelor defective ar putea contribui la efecte adverse.

Modificările din genomurile virale poate conduce la virusuri mutante cu semnificație medicală. În general replicarea acidului nucleic viral este mai predispusă la erori decât cea a acidului nucleic celular. ARN-polimerazele și revers-transcriptazele sunt în mod semnificativ mai supuse erorilor decât ADN-polimerazele. Mutațiile pot fi introduse în genomul HIV și de către APOBEC3G, o proteină celulară împachetată în virion. APOBEC3G dezaminează citidina din ARN-ul virionului la uridină. Atunci când revers-transcriptaza folosește ulterior ARN-ul virionului modificat ca un tipar în celula infectată, în ADN-ul proviral este introdusă o mutație prin care guanozina este înlocuită cu adenozină. Mutațiile care conduc la scăderea eficienței dezvoltării virale (a fitness-ului viral) ar putea fi nefavorabile pentru virus. Proteina Vif codată de HIV blochează activitatea APOBEC3G în virion, inhibând efectele debilitante ale hipermutației asupra integrității genetice. Cu toate acestea, mutațiile care conduc la eludarea răspunsului imun al gazdei sau la rezistența la medicamentele antivirale sunt selectate în mod preferențial la pacienți, cu perpetuarea consecutivă a infecției. Genomurile virale pot fi modificate și prin recombinarea sau reasortarea a două virusuri înrudite într-o singură celulă infectată. Deși această întâmplare este rară în majoritatea circumstanțelor infecției naturale, modificările genomului pot fi substanțiale și pot altera semnificativ virulența sau epidemiologia. Reasortarea genei pentru hemaglutinină a virusului gripal A aviar sau care afectează mamiferele pe fond de gripă umană poate conduce la apariția unor tulpini noi de gripă A epidemică sau pandemică.

GENELE VIRALE NEIMPLICATE ÎN REPLICAREA VIRALĂ

Virusurile au frecvent gene ce codează proteine care nu sunt implicate direct în replicarea sau în împachetarea acidului nucleic viral, în asamblarea virionului sau în reglarea transcripției genelor virale incluse în aceste procese. Majoritatea acestor proteine se încadrează în cinci clase: (1) proteine care influențează direct sau indirect dezvoltarea celulei; (2) proteine care inhibă sinteza de ARN sau proteine celulare, astfel încât ARNm viral poate fi transcris sau translatat eficient; (3) proteine care promovează supraviețuirea celulei sau inhibă apoptoza, astfel încât virusurile progene să se poată maturiza și să poată fi eliberate din celula gazdă; (4) proteine care inhibă răspunsul prin interferon al gazdei; și (5) proteine care subreglează (scad) răspunsurile imune sau inflamatorii ale gazdei, astfel încât infecția virală să avanseze la o persoană infectată până la gradul aferent supraviețuirii virusului și transmiterii sale eficiente la o nouă gazdă. Virusurile mai complexe din familia poxvirusurilor sau a herpesvirusurilor codează multe proteine care îndeplinesc aceste funcții. Unele dintre aceste proteine virale au structuri similare cu cele ale proteinelor celulare, în timp ce altele sunt destul de noi. Virusologia s-a concentrat din ce în ce mai mult asupra acestor strategii mai sofisticate dezvoltate de virusuri pentru a le permite instituirea unei infecții pe termen lung la oameni și la alte animale. Aceste strategii oferă frecvent perspective unice asupra controlului dezvoltării celulare, supraviețuirii celulei, sintezei macromoleculelor, procesării proteolitice, supresiei imune sau inflamatorii, rezistenței imune, mimetismului citokinelor sau blocării acestora.

MicroARN-urile (miARN) sunt fragmente mici și necodante de ARN care pot regla expresia genică la nivel posttranscripțional prin țintirea (și de obicei silențiere) ARNm. miARN-urile au fost descoperite inițial la plante și la virusurile plantelor, unde alterează expresia defensinelor celulare. În mod special herpesvirusurile conțin cantități mari de miARN; de exemplu, cel puțin 23 de miARN-uri au fost identificate în EBV și 11 în citomegalovirus (CMV). Au fost descrise și miARN-uri ale adenovirusului sau ale poliomavirusului. Datele tot mai numeroase arată că virusurile animale codează miARN pentru a modifica dezvoltarea și supraviețuirea celulelor gazdă și răspunsurile imune înnăscut și dobândit.

SPECTRUL DE GAZDE

Conceptul de spectru de gazde a fost bazat inițial pe tipurile de celule în care un virus se replică în culturile tisulare. În cea mai mare parte acest spectru este limitat de proteinele specifice de pe suprafața celulelor, necesare pentru adsorbția sau penetrarea virală, adică de tipurile de celule care exprimă receptori sau coreceptori pentru un anumit virus. Altă bază frecventă pentru limitarea varietății de gazde este gradul de activitate transcripțională de la promotorii virali în tipuri de celule diferite. Majoritatea virusurilor ADN depind nu doar de ARN-polimeraza II celulară și de componentele de bază ale complexului celular de transcripție, ci și de componentele activate și de factorii transcripționali accesorii, ambele diferite/deosebite între țesuturi diferite, între celule aflate în diverse faze ale ciclului celular

și în funcție de starea celulelor în ciclul de diviziune (în repaus sau active). APOBEC3G, un factor de restricție celular important pentru infecția cu HIV, determină hipermutația ARN-ului viral. Echilibrul dintre Vif și APOBEC3G este un factor determinant important al infecției cu HIV-1.

Importanța factorilor legați de tipul de gazdă este ilustrată de efectele factorilor determinanți specifici ai gazdei care limitează replicarea virusului gripal cu hemaglutinine aviare sau porcine la oameni. Aceste proteine virale s-au adaptat să se lege de acidul sialic aviar sau porcin, iar răspândirea virusurilor gripale aviare sau porcine la populația umană este limitată de capacitatea lor de a infecta celulele umane.

EFECTELE CITOPATICE VIRALE ȘI INHIBITORII APOPTOZEI

Replicarea a aproape tuturor virusurilor are efecte adverse asupra celulei infectate, inhibând sinteza celulară de ADN, ARN sau proteine prin competiția eficientă pentru substraturile cheie și procesele enzimatice. Aceste efecte inhibitorii generale permit virusurilor să limiteze în mod nespecific componentele rezistenței înnăscute a gazdei, cum ar fi producerea de interferon (IFN). Virusurile pot inhiba specific sinteza proteinelor gazdei prin atacarea unei componente a complexului de inițiere a translației, care frecvent nu este necesară pentru translația eficientă a ARN-ului viral. De exemplu, proteaza 2A a poliovirusului clivează o componentă celulară a complexului care de regulă facilitează translația ARNm celular prin interacțiunea cu structura *cap*. ARN-ul poliovirusului este translatat eficient în absența structurii *cap* deoarece are o secvență de intrare internă în ribozomi. Virusul gripal inhibă prelucrarea ARNm prin preluarea structurilor *cap* din ARN-ul celular nativ și folosirea lor ca primeri pentru sinteza ARNm viral. HSV are o proteină de înveliș (tegument) virală care inhibă translația ARNm celular.

Apoptoza este consecința previzibilă a inhibiției sintezei macromoleculelor celulare induse de virus și a replicării acidului nucleic viral. Deoarece inducerea apoptozei poate fi importantă pentru eliberarea unor virusuri (în special a celor neanvelopate), multe virusuri au dobândit gene sau porțiuni de gene care le permit să împiedice moartea celulei infectate. Această amânare crește randamentul replicării virale. Adenovirusurile și herpesvirusurile codează analogi ai proteinei celulare Bc12, care blochează activarea mitocondrială a stimulilor proapoptotici. Poxvirusurile și unele herpesvirusuri codează și inhibitori de caspază. Multe virusuri, inclusiv HPV și adenovirusurile, codează proteine care inhibă p53 sau efectele ei proapoptotice ulterioare.

INFECȚIA VIRALĂ *IN VIVO*

TRANSMITEREA

Capsida și anvelopa virusului protejează genomul și asigură transmiterea eficientă a virusului de la o celulă la alta și la posibile noi gazde. Infecțiile virale cele mai frecvente sunt răspândite prin contact direct, prin ingestia hranei sau a apei contaminate ori prin inhalarea particulelor sub formă de aerosoli. În toate aceste situații infecția debutează la nivelul unei suprafețe mucoase sau epiteliale și se răspândește de-a lungul mucoasei și în țesuturile situate mai profund. Infecția se poate răspândi la celule care pătrund în vasele sangvine, limfatice sau în circuitele neurale. VHB, VHC, HTLV și HIV sunt dependente de transmiterea prin inoculare parenterală. Insectele vector pot media transferul parenteral al virusurilor care ating titruri crescute la gazdele animale sau umane.

Unele virusuri se transmit doar între oameni. Dependența infecțiilor cu poliovirusuri și a variolei de transmiterea interumană face posibilă eliminarea acestor virusuri din circulația umană prin vaccinarea în masă. Și herpesvirusurile supraviețuiesc prin transmiterea interumană, dar ar putea fi mai dificil de eliminat, deoarece stabilesc infecții latente persistente la om și se reactivează continuu pentru a infecta generații noi și neinfectate anterior.

Animalele sunt de asemenea rezervoare și vectori importanți pentru transmiterea virusurilor care cauzează boli la om. Arbovirusurile sunt transmise parenteral de la speciile de mamifere la oameni prin vectorii țânțari. Herpesul B, variola maimuțelor, rabia și febrele hemoragice virale sunt alte exemple de zoonoze cauzate de contactul direct cu animalele, cu țesuturile animale sau cu vectorii artropode.

INFECȚIA PRIMARĂ

Infecțiile virale inițiale durează de obicei câteva zile sau săptămâni. În timpul acestei perioade, concentrația virusului la locul infecției crește și apoi scade, de obicei până la niveluri necuantificabile. Creșterea și scăderea replicării virale într-o anumită localizare depinde de răspunsul imun înnăscut local și de accesul la virus al anticorpilor sistemici și al celulelor imune efectoare. Tipic, infecțiile primare cu enterovirusuri, virusul parotiditei epidemice, virusul rujeolei, virusul rubeolei, rotavirus, virusul gripal, AAV, adenovirus, HSV și VZV sunt eliminate din aproape toate localizările în decurs de 3-4 săptămâni. Unele virusuri sunt eficiente mai ales în alterarea sau eludarea răspunsurilor imune înnăscut și dobândit. Infecția primară cu AAV, EBV sau CMV poate dura câteva luni. În mod caracteristic, infecțiile primare cauzate de VHB, VHC, virusul hepatitei D (VHD), HIV, HPV și virusul molluscum contagiosum (MCV) durează mai mult de câteva săptămâni. În cazul unora dintre aceste virusuri (de exemplu, HPV, VHB, VHC, VHD și MCV), manifestările infecției primare sunt aproape indistinctibile de cele din faza persistentă.

Manifestările bolii apar de obicei ca o consecință a replicării virale, a lezării sau a morții celulelor infectate și a răspunsurilor inflamator local și imun înnăscut. Severitatea bolii nu este corelată în mod necesar doar cu nivelul replicării virale. De exemplu, manifestările clinice ale infecției primare intense cu poliovirus, enterovirus, virusul rabiei, virusul urlian, virusul rujeolic sau HSV la nivelul suprafețelor mucoase pot fi inaparente sau relativ ușoare, în timp ce replicarea limitată în celulele neurale poate avea consecințe dramatice. În mod similar, infecțiile *in utero* cu virusul rubeolic sau CMV ori infecțiile neonatale cu HSV pot avea efecte mult mai devastatoare decât infecțiile la adulți.

Infecțiile primare sunt eliminate prin răspunsurile imune înnăscut nespecific și dobândit specific. După aceea, în general, gazda imunocompetentă este imună la manifestările bolii în urma reinfecției cu același virus. Adesea,

imunitatea nu previne colonizarea tranzitorie a suprafețelor în cazul reexpunerii, colonizarea persistentă sau chiar infecțiile limitate mai profunde.

INFECȚIILE PERSISTENTE ȘI LATENTE

Relativ puține virusuri cauzează infecții persistente sau latente. VHB, VHC, virusul rabiei, virusul rujeolei, HIV, HTLV, HPV, HHV-urile și MCV sunt excepții notabile. Mecanismele infecției persistente variază. ARN-polimeraza VHC și revers-transcriptaza HIV sunt supuse erorilor și generează genomuri variabile. Variațiile genomului pot fi suficiente pentru a permite eludarea răspunsurilor imune ale gazdei, astfel făcând posibilă infecția persistentă. HIV are și un efect imunosupresor direct, cauzând depleția limfocitelor T CD4+ și compromiterea capacității imune de răspuns a limfocitelor T citotoxice CD8+. Mai mult decât atât, HIV codează proteina Nef, care scade expresia moleculelor CMH de clasă I, conferind celulelor infectate cu HIV rezistență parțială la liza produsă de limfocitele T CD8+.

Virusurile ADN prezintă o frecvență scăzută a mutațiilor. Persistența lor în rândul populațiilor umane depinde de obicei de abilitatea lor de a stabili infecția latentă în unele celule, de a se reactiva din faza de latență și apoi de a se replica pe suprafețele epiteliale. *Latența* este definită ca starea infecției în care virusul nu se replică, genele virale asociate infecției litice nu sunt exprimate, iar virusul infecțios nu este produs. Genomul viral complet este prezent și poate fi replicat de ADN-polimeraza celulară în asociere cu replicarea genomului celular. HPV stabilesc infecția latentă în celulele epiteliale bazale. Celulele bazale infectate latent se replică, împreună cu epizomul HPV, folosind ADN-polimeraza celulară. Unele dintre celulele progene furnizează noi celule bazale cu infecție latentă, în timp ce altele evoluează spre diferențiere scuamoasă. Celulele infectate care se diferențiază în celule scuamoase devin permisive pentru infecția virală litică. Herpesvirusurile stabilesc infecția latentă în celulele neurale nereplicative (sau VZV) sau în celulele replicative ale liniilor hematopoietice [EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 și herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi (KSHV, cunoscut și ca HHV-8)]. În faza lor latentă, genomul HPV și cel al herpesvirusului sunt în mare parte ascunse de răspunsul imun normal. Infecțiile reactivate cu HPV și herpesvirus eludează răspunsurile imune imediate și eficiente la gazdele cu imunitate crescută prin inhibarea răspunsurilor imune înnăscute și inflamatorii ale gazdei. În plus, HPV, HSV și VZV sunt oarecum protejate deoarece se replică în straturile mediu și superior ale epiteliilor scuamoase, localizări în care nu se află în mod obișnuit celulele care mediază sau amplifică răspunsurile imune și inflamatorii. Se știe de asemenea că HSV și CMV codează proteine care scad expresia moleculelor MHC de clasă I și prezentarea antigenilor peptidici, permițând celulelor infectate să nu fie recunoscute de limfocitele T CD8+ și să nu fie supuse efectelor citotoxice ale acestora.

Similar altor poxvirusuri, MCV nu poate determina infecția latentă. Acest virus cauzează infecția persistentă în leziunile cutanate hipertrofice care durează mai multe luni sau mai mulți ani. MCV codează un omolog chemokinic care probabil blochează răspunsul inflamator, un analog al MHC de clasă I care blochează atacul limfocitelor T citotoxice și inhibitori ai morții celulare care prelungesc viabilitatea celulei infectate.

INFECȚIILE VIRALE PERSISTENTE ȘI CANCERUL

Se estimează că infecțiile virale persistente sunt cauza a până la 20% dintre procesele maligne la om. Apariția cancerului este un efect de lungă durată, accidental și foarte neobișnuit al infecției cu virusuri umane oncogene. În cazul majorității „virusurilor oncogene", infecția este un pas precoce foarte important și în final determinant al carcinogenezei. Infecția latentă cu HPV poate bloca moartea celulară și poate determina proliferarea celulelor colului uterin. O celulă infectată viral cu un genom HPV integrat, care determină supraexpresia E6 și E7, suferă modificări genetice consecutive care activează dezvoltarea celulară malignă autonomă.

Se crede că majoritatea carcinoamelor hepatocelulare sunt cauzate de răspunsurile regenerative, imune și inflamatorii cronice la infecția cu VHB sau VHC. Datele epidemiologice leagă în mod ferm infecțiile cu aceste virusuri de carcinomul hepatocelular. Aceste infecții determină cicluri repetitive de lezare hepatică indusă de virus, urmate de repararea și regenerarea tisulară. Pe parcursul decadelor, infecția virală cronică, regenerarea tisulară repetată și modificările cromozomiale dobândite pot conduce la noduli proliferativi. Mutațiile cromozomiale ulterioare pot conduce la degenerarea celulelor dintr-un nodul proliferativ în carcinom hepatocelular. În cazuri rare, ADN-ul VHB se integrează în ADN-ul celular, promovând supraexpresia unei gene celulare care poate contribui de asemenea la oncogeneză.

Majoritatea carcinoamelor cervicale sunt cauzate de infecția persistentă cu HPV cu risc mare de tip 16 sau 18. Prin contrast cu infecțiile cu VHB sau VHC, care stimulează proliferarea celulară ca urmare a morții celulare induse de virus, proteinele E6 și E7 ale HPV de tip 16 sau 18 distrug p53, respectiv pRB. Eliminarea acestor proteine celulare cheie supresoare ale tumorilor crește dezvoltarea celulară, supraviețuirea celulei și instabilitatea genomului celular. Totuși, la fel ca infecțiile cu VHB sau VHC, infecția cu HPV în sine nu este suficientă pentru carcinogeneză. Carcinomul cervical este asociat inevitabil cu infecția cu HPV persistentă și integrarea genomului HPV în ADN-ul cromozomial. Integrarea care conduce la supraexpresia E6 și E7 de la HPV de tip 16 sau 18 cauzează modificări mult mai semnificative în dezvoltarea și supraviețuirea celulei și permite modificări cromozomiale ulterioare care conduc la carcinom cervical.

EBV este cel mai neobișnuit virus oncogen, prin faptul că infecția limfocitelor B normale conduce la infecție latentă, cu expresia proteinelor virale care pot determina proliferarea neîntreruptă a limfocitelor B. La majoritatea oamenilor, răspunsurile imune puternice ale limfocitelor T CD4+ și CD8+ față de proteinele nucleare antigenice ale infecției latente cu EBV previn limfoproliferarea necontrolată a limfocitelor B. Totuși, atunci când persoanele prezintă imunosupresie severă din cauza medicației post-transplant, a infecției cu HIV sau a imunodeficiențelor genetice, pot apărea procese maligne cu limfocite B induse de EBV.

Infecția cu EBV joacă un rol și în dezvoltarea pe termen lung a proceselor maligne cu limfocite B și celule epiteliale. Infecția persistentă cu EBV cu expresia unei proteine membranare integrale asociate infecției latente cu EBV (LMP1) în celulele epiteliale infectate latent pare să fie un pas precoce critic în evoluția carcinomului nazofaringian anaplazic, un proces malign frecvent la populațiile din sudul Chinei și din nordul Africii. Instabilitatea genomică și anomaliile cromozomiale contribuie de asemenea la dezvoltarea carcinoamelor nazofaringiene asociate EBV. EBV este o cauză importantă de limfom Hodgkin. Expresia crescută a LMP1 sau LMP2 în celulele Sternberg-Reed este un semn specific în până la 50% dintre cazurile de limfom Hodgkin. Activitatea factorul nuclear κB indus de LMP1 (NF-κB) poate prelungi supraviețuirea limfocitelor B defective ce sunt în mod normal eliminate prin apoptoză, permițând astfel apariția altor modificări genetice care conduc la dezvoltarea celulelor Sternberg-Reed maligne.

Proteinele Tax și Rex ale HTLV-1 au o importanță critică pentru inițierea leucemiilor/limfoamelor cutanate cu limfocite T ale adultului care apar la mult timp după infecția primară cu HTLV-1. Activarea NF-κB indusă de Tax poate contribui la producția de citokine, la supraviețuirea celulelor infectate și la eventuala dezvoltare a celulelor maligne.

Datele moleculare confirmă prezența ADN-ului KSHV în toate tumorile Kaposi, inclusiv în cele asociate cu infecția cu HIV, cu transplantul și cu transmiterea familială. Infecția cu KSHV este implicată etiologic și în limfoamele cu revărsat pleural și în boala Castleman multicentrică, mai frecvente la persoanele infectate cu HIV decât la cele neinfectate. KSHV poate exprima o ciclină codată de virus, un factor reglator al IFN și un antigen nuclear asociat infecției latente, implicate în creșterea proliferării și a supraviețuirii celulare.

Dovezile care susțin rolul etiologic al infecției virale în toate aceste procese maligne cuprind: (1) date epidemiologice, (2) prezența ADN-ului viral în toate celulele tumorale, (3) abilitatea virusurilor de a transforma celulele umane în cultură, (4) rezultatele testelor bazate pe culturile celulare *in vitro* ce relevă efectele transformatoare ale anumitor gene virale asupra dezvoltării și a supraviețuirii celulare, (5) date patologice care indică expresia genelor virale cu capacitate de transformare în celule premaligne sau maligne *in vivo*, (6) demonstrarea în studiile pe animale că aceste gene virale pot cauza dezvoltarea celulelor maligne și (7) capacitatea vaccinurilor specifice pentru un anumit virus de a reduce incidența proceselor maligne asociate virusului. Neoplaziile asociate virusurilor ne oferă oportunitatea de a extinde cunoștințele noastre cu privire la mecanismele biologice importante în dezvoltarea cancerului. De asemenea, ele oferă oportunități unice de a dezvolta testele diagnostice, vaccinurile sau terapiile care ar putea preveni sau trata specific cancerele asociate cu infecția virală. Imunizarea pe scară largă împotriva hepatitei B a condus la scăderea prevalenței hepatitei asociate VHB și probabil va preveni majoritatea hepatocarcinoamelor asociate VHB. Vaccinul împotriva HPV poate reduce rata de colonizare cu tulpini de HPV cu risc mare și astfel să scadă riscul de cancer de col uterin. Folosirea cu succes a populațiilor de celule T specifice EBV multiplicate *in vitro* pentru tratarea și prevenirea bolii limfoproliferative post-transplant asociate EBV demonstrează potențialul imunoprevenției sau al imunoterapiei împotriva cancerelor asociate virusurilor.

REZISTENȚA LA INFECȚIILE VIRALE

Rezistența la infecțiile virale este furnizată inițial de factori care nu sunt specifici pentru un anumit virus. Protecția fizică este oferită de straturile cornoase ale pielii și de secrețiile mucoase care acoperă suprafețele mucoase. Odată ce prima celulă este infectată, este indusă producerea de interferoni care conferă rezistență la replicarea virală. Infecția virală ar putea declanșa și eliberarea altor citokine din celulele infectate. Aceste citokine ar putea avea un efect chemotactic asupra celulelor inflamatoare și imune. Epitopii proteinelor virale exprimate pe suprafața celulei în contextul proteinelor CMH de clasă I și II pot stimula expansiunea populațiilor de limfocite T cu receptori care pot recunoaște peptidele codate de virusuri. Citokinele și antigenii eliberați în momentul morții celulare induse de virus atrag în continuare celule inflamatoare, celule dendritice, granulocite, celule „natural killer" (NK) și limfocite B la locul infecției și la ganglionii limfatici care drenează limfa. Interferonii și celulele NK au o importanță deosebită în limitarea infecției virale în primele câteva zile. Granulocitele și macrofagele sunt de asemenea importante pentru fagocitoza și degradarea virusurilor, în special după răspunsul inițial prin producerea de anticorpi.

În decurs de 7-10 zile de la infecție apar secreția de anticorpi specifici împotriva virusului, răspunsurile limfocitelor T helper CD4+ restricționate de antigenul leucocitar uman (HLA) de clasa a II-a cu specificitate virală și răspunsul limfocitelor T citotoxice CD8+ restricționate de HLA de clasa I cu specificitate virală. Aceste răspunsuri, a căror amplitudine crește în mod tipic în a doua și a treia săptămână de infecție, sunt importante pentru recuperarea rapidă. De asemenea, între cea de-a doua și a treia săptămână tipul de anticorpi se schimbă de obicei din IgM în IgG; anticorpii IgG sau IgA pot fi detectați atunci în suprafețele mucoase infectate. Anticorpii pot neutraliza direct virusul prin legarea de suprafața acestuia și împiedicarea atașării de celulă și a penetrării ei. Complementul poate îmbunătăți semnificativ neutralizarea virusurilor mediată de anticorpi. Anticorpii și complementul pot liza și celulele infectate viral care exprimă proteine membranare virale pe suprafața celulei. Celulele infectate cu un virus anvelopat replicativ exprimă de obicei glicoproteinele anvelopei virale pe membrana plasmatică a celulei. Anticorpii specifici se leagă de glicoproteine, fixează complementul și lizează celula infectată.

Anticorpii și răspunsurile limfocitelor T CD4+/CD8+ la infecția virală pot persista la niveluri crescute timp de câteva luni după infecția primară. Limfocitele B producătoare de anticorpi și limfocitele T CD4+ sau CD8+ pot persista în număr mic sub forma limfocitelor cu memorie și încep să prolifereze rapid ca răspuns la o infecție ulterioară, oferind o barieră precoce față de reinfecția cu același virus. Reapariția imunității datorită limfocitelor T poate dura mai mult decât răspunsurile secundare prin anticorpi, în special atunci când au trecut mulți ani între infecția primară și reexpunere. Totuși, infecțiile persistente sau reactivările frecvente din starea de latență pot conduce la răspunsuri susținute cu niveluri crescute ale limfocitelor T. EBV și CMV induc în mod tipic răspunsuri cu niveluri crescute de limfocite T CD4+ și CD8+, care sunt menținute decenii după infecția primară.

Unele virusuri prezintă gene care alterează apărările înnăscută și dobândită ale gazdei. Adenovirusurile codează

fragmente mici de ARN, care inhibă oprirea indusă de IFN și mediată de protein-kinaza R (PKR) a sintezei proteice în celula infectată. Adenovirusul E1A poate inhiba și direct modificările mediate de IFN ale transcripției genelor celulare. Mai mult decât atât, proteinele adenovirusului E3 previn citoliza indusă de factorul de necroză tumorală (TNF) și blochează sinteza HLA de clasa I de către celula infectată. HSV ICP47 și CMV US11 blochează de asemenea prezentarea antigenului de clasa I. EBV codează un omolog al interleukinei (IL) 10 care inhibă răspunsurile celulelor NK și ale limfocitelor T. Virusul vaccinia codează un receptor solubil pentru IFN-α și proteine de legătură pentru IFN-γ, IL-1, IL-18 și TNF, care inhibă răspunsurile imune înnăscut și dobândit ale gazdei. Virusul vaccinia codează și un inhibitor de caspază care inhibă capacitatea limfocitelor T citotoxice CD8+ de a distruge celulele infectate cu virus. Unele poxvirusuri și herpesvirusuri codează proteine ce leagă chemokine, care inhibă răspunsurile inflamatorii ale gazdei. Adoptarea acestor strategii de către virusuri subliniază importanța factorilor de rezistență analogi ai gazdei pentru limitarea infecției virale și importanța redundanței în ceea ce privește rezistența gazdei.

Răspunsurile inflamatorii și imune ale gazdei față de infecția virală nu survin fără consecințe. Aceste răspunsuri contribuie la semnele, simptomele și alte manifestări fiziopatologice ale infecției virale. Inflamația la locul infecției virale poate submina un răspuns imun eficient și poate induce moartea și disfuncția tisulară. Mai mult decât atât, răspunsurile imune la infecția virală ar putea conduce, în principiu, la atacuri imune asupra epitopilor celulelor normale prin reactivitate încrucișată, cu fenomene autoimune consecutive.

INTERFERONII

Toate celulele umane pot sintetiza IFN-α sau IFN-β ca răspuns la infecția virală. Aceste răspunsuri prin sinteza de IFN sunt induse de obicei de prezența ARN-ului viral dublu catenar, care poate fi sintetizat atât de virusurile ARN, cât și de cele ADN, și detectat de proteinele care leagă ARN-ul dublu catenar (de exemplu, PKR și RIG-I) din citoplasma celulară. IFN-γ nu este strâns înrudit cu IFN-α sau IFN-β și este produs în principal de celulele NK și de limfocitele T imune care răspund la IL-12. INF-α și -β se leagă de receptorul pentru IFN-α, în timp ce IFN-γ se leagă de un receptor diferit, dar înrudit. Ambii receptori semnalizează prin intermediul kinazelor JAK asociate receptorilor și al altor proteine citoplasmatice, inclusiv al proteinelor „STAT“, care sunt tirozin-fosforilate de kinazele JAK, se translocă în nucleu și activează promotori pentru gene celulare specifice. Trei tipuri de efecte antivirale sunt induse de IFN la nivelul transcripției. Primul efect este atribuit inducției sintetazei 2’-5’ oligo(A), care necesită prezența ARN-ului dublu catenar pentru activarea sa. Sintetaza activată polimerizează oligo(A) și astfel activează ARN-aza L, care în schimb degradează ARN-ul monocatenar. Al doilea efect rezultă din inducția PKR, o serin- și o treonin-kinază, de asemenea activată de ARN-ul dublu catenar. PKR fosforilează și suprimă efectul factorului de inițiere a translației eIFα, oprind sinteza proteică în celula infectată. Al treilea efect este inițiat prin inducția proteinelor Mx, o familie de GTP-aze importantă mai ales pentru inhibarea replicării virusului gripal și a virusului stomatitei veziculare. Aceste efecte ale IFN sunt îndreptate în mare parte împotriva celulei infectate, cauzând disfuncții celulare și virale și astfel limitând replicarea virală.

DIAGNOSTICUL VIRUSOLOGIC

Pentru diagnosticarea infecțiilor virale sunt folosite metode foarte variate. Testele serologice și izolarea virusului în culturi tisulare rămân teste standard importante. Probele de ser recoltate în fazele acută și de convalescență care să demonstreze creșterea titrurilor de anticorpi față de antigenii specifici virusului și schimbarea anticorpilor IgM cu anticorpi IgG sunt acceptate în general pentru diagnosticul infecției virale acute. Diagnosticul serologic este bazat pe creșterea de peste 4 ori a concentrației de anticorpi IgG atunci când probele de ser recoltate în faza acută și în cea de convalescență sunt analizate concomitent.

Testele bazate pe imunofluorescență, hemadsorbție și hemaglutinare pentru detectarea anticorpilor antivirali sunt laborioase și au fost înlocuite de testele bazate pe reacția de imunoabsorbție enzimatică (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), ce utilizează în general proteinele virale specifice țintite cel mai frecvent de secreția de anticorpi. Proteinele sunt purificate din celulele infectate cu virusuri sau produse prin tehnologia ADN-ului recombinat și sunt atașate de o fază solidă, unde pot fi inoculate cu ser și spălate pentru a elimina anticorpii nespecifici. Ulterior li se permite să reacționeze cu un reactiv legat de o enzimă, pentru a detecta anticorpii umani IgG sau IgM care se leagă în mod specific de antigenul viral. Cantitatea de anticorpi poate fi cuantificată apoi prin intensitatea unei reacții colorimetrice mediate de enzima legată. Testele ELISA pot fi sensibile și automatizate. Testele Western blot pot confirma simultan prezența anticorpilor față de multiple proteine virale specifice. Proteinele sunt separate în funcție de dimensiuni și transferate pe o membrană inertă, unde sunt incubate cu anticorpi serici. Testele Western blot au un control intern de specificitate, deoarece nivelul de reactivitate față de proteinele virale poate fi comparat cu cel pentru proteinele celulare în cazul aceleiași probe. Testele Western blot necesită evaluare individuală și sunt prin natura lor dificil de cuantificat sau de automatizat.

Izolarea virusului în cultura tisulară depinde de infecția și de replicarea în celulele sensibile. Proliferarea virusului în culturile celulare poate fi identificată frecvent prin efectele asupra morfologiei celulare vizibile prin microscopie optică. De exemplu, HSV produce un efect citopatic tipic în celulele de rinichi de iepure în decurs de trei zile. Alte efecte citopatice virale pot să nu fie atât de distinctive pentru a formula un diagnostic. Identificarea necesită de obicei confirmarea prin colorarea cu anticorpi monoclonali specifici pentru virus. Eficacitatea și viteza identificării virale pot fi crescute prin asocierea culturilor pe termen scurt cu detectarea imună. În cadrul testelor cu flacoane cu culturi de celule care se dezvoltă pe o lamelă, infecția virală poate fi detectată prin colorarea cu un anticorp monoclonal față de o proteină virală exprimată precoce în cadrul replicării virale. Astfel, celulele infectate cu virus pot fi detectate în decurs de ore sau zile de la inoculare, în timp ce pentru a produce efecte citopatice vizibile ar fi necesare câteva cicluri de infecție.

Izolarea virusului în cultura tisulară depinde și de colectarea probelor din locurile potrivite și de transportul rapid

al acestora în mediul adecvat la laboratorul de virusologie (Cap. 6). Transportul rapid menține viabilitatea virusului și limitează proliferarea excesivă a bacteriilor și a fungilor. Virusurile anvelopate sunt în general mai sensibile la congelare și decongelare față de cele neanvelopate. Cea mai adecvată localizare pentru prelevarea culturilor depinde de patogeneza virusului în discuție. Aspiratele nazofaringiene, traheale sau bronșice sunt cele mai potrivite pentru identificarea virusurilor respiratorii. Culturile din spută sunt în general mai puțin adecvate deoarece contaminarea bacteriană și viscozitatea reprezintă pericole pentru viabilitatea culturilor de celule. Aspiratele din lichidul vezicular sunt utile pentru izolarea HSV și VZV. Aspiratele nazofaringiene și probele de scaun pot fi utile atunci când pacientul are febră și erupție cutanată și este suspectată o infecție enterovirală. Adenovirusurile pot fi cultivate din urina pacienților cu cistită hemoragică. CMV poate fi izolat frecvent în culturile din urină sau din supernatantul leuco-trombocitar. Probele prelevate prin biopsie pot fi cultivate eficient atunci când virusurile infectează organele importante, precum în encefalita cu HSV sau în pneumonia cu adenovirus.

Izolarea unui virus nu stabilește neapărat relația de cauzalitate cu boala. Virusurile pot coloniza persistent sau intermitent suprafețele mucoase umane normale. Testele din salivă se pot pozitiva pentru herpesvirusuri, iar probele normale de urină pot fi pozitive pentru CMV. Mult mai frecvent, izolarea virusului din sânge, din lichidul cefalorahidian (LCR) sau din țesuturi are valoare diagnostică pentru infecția virală importantă.

O altă metodă care are drept scop creșterea vitezei cu care se stabilește diagnosticul viral este testarea directă pentru depistarea antigenilor sau a efectelor citopatice. Celulele infectate cu virus ale pacientului pot fi detectate prin colorarea cu anticorpi monoclonali specifici. De exemplu, celulele epiteliale obținute din aspiratul nazofaringian pot fi colorate cu o varietate de anticorpi monoclonali specifici pentru identificarea precisă a virusului respirator care a produs infecția.

Tehnicile de amplificare a acizilor nucleici sunt metode de diagnostic virusologic mai rapide, mai sensibile și mai specifice. Capacitatea de a amplifica direct cantități foarte mici de acizi nucleici virali din probe înseamnă că detectarea nu mai depinde de prezența virusului viabil și de replicarea lui. De exemplu, amplificarea și detectarea acizilor nucleici ai HSV în LCR al pacienților cu encefalită cu HSV este o metodă de diagnostic mult mai sensibilă decât cultivarea virusului din LCR. Sensibilitatea extremă a acestor teste poate fi o problemă, deoarece infecția subclinică sau contaminarea poate conduce la rezultate fals-pozitive. Detectarea acizilor nucleici virali nu indică în mod necesar prezența bolii induse de virus.

Cuantificarea cantităților de ARN sau ADN viral în sângele periferic este un mijloc important de a determina dacă un pacient are risc crescut de a dezvolta boala produsă de virus și de a evalua răspunsul clinic la tratamentul antiviral. Tehnologiile bazate pe amplificarea acizilor nucleici pentru cuantificarea ARN-ului sunt folosite în mod obișnuit la pacienții cu SIDA pentru a evalua răspunsul la agenții antivirali și a depista rezistența virală sau lipsa complianței la terapie. Măsurarea încărcăturii virale este utilă și pentru a evalua tratamentul pacienților cu infecție cu VHB și VHC. Testele bazate pe acizii nucleici sau colorarea directă cu anticorpi monoclonali specifici pentru CMV pentru a cuantifica celulele infectate cu virus în sângele periferic (antigenemia CMV) sunt utile pentru identificarea pacienților imunodeprimați care ar putea fi la risc pentru boala indusă de CMV.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS PENTRU INFECȚIILE VIRALE

Multiple etape din cadrul ciclurilor vitale ale virusurilor pot fi țintite eficient de medicamentele antivirale (vezi și Cap. 83 și 93). Inhibitorii nucleozidici sau non-nucleozidici de revers-transcriptază previn sinteza provirusurilor HIV, în timp ce inhibitorii de protează blochează maturarea poliproteinelor HIV după infectarea celulei. Enfuvirtida este un peptid mic derivat din gp41 a HIV care acționează înainte de infectarea celulei prin împiedicarea modificării conformaționale necesare pentru fuziunea inițială dintre virus și membrana celulară. Raltegravir este un inhibitor de integrază care a primit aprobare pentru a fi folosit cu alte medicamente anti-HIV. Amantadina și rimantadina inhibă proteina M2 a virusului gripal, prevenind eliberarea ARN-ului viral precoce în cursul infecției, în timp ce zanamivir și oseltamivir inhibă neuraminidaza aceluiași virus, necesară pentru eliberarea eficientă a virionilor maturi din celulele infectate.

Genomurile virale pot dobândi rezistență față de medicamente prin: mutații și selecție, recombinarea cu un virus rezistent la medicamente sau (în cazul virusului gripal și al altor virusuri cu genomurile formate din ARN segmentat) reasortare. Apariția unor tulpini rezistente la medicamente poate limita eficacitatea terapiei antivirale. La fel ca în cazul terapiei antibacteriene, folosirea în exces și inadecvată a terapiei antivirale poate selecta tulpini rezistente la medicamente. Genotiparea HIV este o metodă rapidă de identificare a virusurilor rezistente la medicamente. Rezistența la inhibitorii de protează sau de revers-transcriptază a fost asociată cu mutații specifice la nivelul genelor pentru protează sau revers-transcriptază. Identificarea acestor mutații prin amplificarea cu reacția în lanț a polimerazei (PCR) și secvențierea acizilor nucleici poate fi utilă din perspectivă clinică pentru determinarea agenților antivirali care ar putea fi încă eficienți. Rezistența la medicamente poate apărea și la herpesvirusuri, dar este o problemă clinică mai rară.

IMUNIZAREA PENTRU PROFILAXIA INFECȚIILOR VIRALE

Vaccinurile antivirale sunt printre cele mai remarcabile realizări ale științei medicale. Variola a fost eradicată, cu excepția utilizării ei ca potențială armă în războiul biologic sau în bioterorism (Cap. 7). Eradicarea virusului poliomielitic ar putea deveni realitate în curând. Rujeola poate fi limitată sau eliminată. Mortalitatea în exces generată de epidemiile cauzate de virusul gripal poate fi prevenită, iar amenințarea pandemiilor de gripă poate fi diminuată de vaccinurile antigripale contemporane, inactivate sau cu virus viu atenuat. Parotidita epidemică, rubeola și varicela sunt bine controlate în țările dezvoltate prin vaccinarea în copilărie. Reimunizarea adulților maturi poate fi folosită pentru controlarea herpesului zoster. Noile vaccinuri împotriva rotavirusului pot avea un impact major asupra acestei principale cauze de gastroenterită și importante cauze de mortalitate infantilă la nivel mondial. Vaccinarea anti-VHB pe scară largă a scăzut

dramatic frecvența hepatitei acute și cronice și se anticipează că va conduce la reducerea dramatică a incidenței hepatocarcinomului. Vaccinul anti-HPV a fost primul vaccin aprobat în mod specific pentru a preveni cancerul indus de virus. Folosirea proteinelor purificate, a vaccinurilor cu virus viu modificat genetic și a strategiilor bazate pe ADN recombinat vor face posibilă imunizarea împotriva infecțiilor severe cu alte virusuri. Dezvoltarea vaccinurilor eficiente împotriva HIV și VHC este complicată de rata crescută a mutațiilor ARN-polimerazei și revers-transcriptazei virale, de divergența la nivel populațional și individual a genomurilor HIV și VHC și de expunerea repetată masivă în cazul unor populații. Îngrijorările cu privire la folosirea virusului variolei sau a altora ca arme biologice conduc la necesitatea menținerii imunității față de agenți neîntâlniți în mod natural.

VIRUSURILE CA INSTRUMENTE SAU AGENȚI TERAPEUTICI NOI

Virusurile sunt folosite experimental pentru a furniza agenți bioterapeutici sau vaccinuri noi. În acizii nucleici virali pot fi inserate gene externe, iar vectorii virali recombinați pot fi folosiți pentru a infecta pacientul sau celulele acestuia *ex vivo*. Integrarea retrovirusului în genomul celulei a fost folosită pentru înlocuirea funcțională a genei anormale a limfocitelor T la pacienții cu imunodeficiență severă combinată, restabilind astfel funcția imună. Adenovirusul recombinat, AAV și retrovirusurile sunt testate pentru utilizarea în tratamentul bolilor cauzate de defecte ale unei singure gene, precum fibroza chistică și hemofilia. Poxvirusurile, adenovirusurile și virusurile gripale recombinate sunt de asemenea utilizate experimental ca vectori pentru vaccinuri. Vectorii virali sunt testați experimental pentru exprimarea citokinelor ce pot îmbunătăți imunitatea împotriva celulelor tumorale sau exprimarea proteinelor care pot crește sensibilitatea celulelor tumorale față de chimioterapie. HSV cu deficit de replicare în celulele neimplicate în diviziune este folosit pentru a distruge selectiv celulele proliferative ale glioblastomului după injectarea în tumorile SNC. Pentru siguranță sporită, în studiile clinice sunt utilizate frecvent virusurile nereplicative. Efectele adverse potențiale asociate cu transferul de gene mediat viral cuprind inducerea răspunsurilor imune antivirale și inflamatorii. Cazurile proceselor maligne umane induse de retrovirusuri au produs îngrijorare cu privire la siguranța vectorilor destinați terapiei genice retrovirale.

CAPITOLUL 83

CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ, CU EXCEPȚIA MEDICAMENTELOR ANTIRETROVIRALE

Lindsey R. Baden ■ Raphael Dolin

În trecut, domeniul terapiei antivirale a rămas în urma celui al terapiei medicamentoase antibacteriene, atât din punctul de vedere al numărului de medicamente antivirale, cât și din cel al cunoștințelor noastre cu privire la utilizarea lor optimă. În ultimii ani s-au realizat progrese semnificative cu privire la noi medicamente destinate diverselor infecții virale. Dezvoltarea medicamentelor antivirale presupune câteva provocări. Virusurile se replică intracelular și utilizează frecvent enzimele, macromoleculele și organitele celulei gazdă pentru sinteza particulelor virale. În consecință compușii antivirali utilizabili trebuie să diferențieze funcțiile celulei gazdă de funcțiile virale cu un grad mare de specificitate; agenții fără această capacitate de selecție sunt probabil prea toxici pentru uzul clinic.

De asemenea, au fost realizate progrese semnificative cu privire la dezvoltarea testelor de laborator care să ajute clinicienii în utilizarea corectă a medicamentelor antivirale. Testele fenotipice și genotipice pentru depistarea rezistenței la medicamentele antivirale devin disponibile pe scară tot mai largă, iar corelațiile dintre rezultatele testelor de laborator și evoluția clinică sunt definite mai corect. Un fapt remarcabil a fost dezvoltarea metodelor cu sensibilitate și specificitate crescute care cuantifică concentrația virusului în sânge (*încărcătura virală*) și permit evaluarea directă a efectului antiviral al unui anume regim terapeutic într-o anumită localizare a bolii. Măsurarea încărcăturii virale este folositoare pentru recunoașterea riscului de progresie a bolii la pacienții cu anumite infecții virale și pentru identificarea celor la care terapia antivirală ar putea aduce cele mai mari beneficii. La fel ca în cazul tuturor testelor de laborator *in vitro*, rezultatele depind foarte mult de tehnicile de laborator utilizate și pot varia în funcție de acestea.

Informațiile cu privire la farmacocinetica unor medicamente antivirale, în special în diverse situații clinice, sunt limitate. Testele pentru măsurarea concentrațiilor acestor medicamente, mai ales a fragmentelor lor active din celule, sunt utilizate în principal în studiile de cercetare și nu sunt disponibile pe scară largă clinicienilor. Astfel, există relativ puține ghiduri privind ajustarea dozelor agenților antivirali pentru a le maximiza activitatea antivirală și a minimiza toxicitatea. În consecință, folosirea clinică a medicamentelor antivirale trebuie însoțită de atenție deosebită față de efectele adverse neanticipate.

Similar altor infecții, evoluția infecțiilor virale este afectată profund de interacțiunea agentului patogen cu un set complex de mecanisme de apărare ale gazdei. Prezența sau absența imunității preexistente, capacitatea de a declanșa răspunsurile imune umorale și/sau mediate celular și stimularea imunității înnăscute sunt factori determinanți importanți ai evoluției infecțiilor virale. Când agenții antivirali sunt folosiți sau evaluați, trebuie luată în considerare starea mecanismelor de apărare ale gazdei.

La fel ca în cazul oricărui tratament, utilizarea optimă a compușilor antivirali necesită un diagnostic specific și prompt. În cazul unor infecții virale, precum herpes zoster, manifestările clinice sunt atât de caracteristice încât diagnosticul poate fi stabilit doar pe argumente clinice. În cazul altor infecții virale, precum cea cu virusul gripal A, informațiile epidemiologice (de exemplu, o epidemie documentată în comunitate) pot fi folosite pentru a stabili diagnosticul prezumtiv cu un grad mare de precizie. Totuși, pentru majoritatea infecțiilor virale rămase, inclusiv encefalita cu virusul herpes simplex, infecțiile cu virusul citomegalic, cu excepția retinitei, și infecțiile enterovirale, diagnosticul nu poate fi pus cu certitudine doar pe baza datelor clinice. În cazul acestor infecții, tehnicile rapide de diagnostic viral au o mare importanță. În ultimii ani au fost realizate progrese considerabile în dezvoltarea acestor teste, în prezent disponibile pe scară largă pentru diagnosticarea mai multor infecții virale.

În pofida acestor date complexe, eficacitatea unei serii de compuși antivirali a fost stabilită clar în studii controlate, desfășurate cu rigurozitate. Așa cum este rezumat în **Tabelul 83-1**, acest capitol prezintă medicamentele antivirale aprobate în prezent sau a căror aprobare probabil va fi luată în considerare în viitorul apropiat pentru utilizarea împotriva infecțiilor virale, cu excepția celor cauzate de HIV. Medicamentele antiretrovirale sunt analizate în Cap. 93.

MEDICAMENTELE ANTIVIRALE ACTIVE ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR RESPIRATORII (VEZI ȘI CAP. 92)

ZANAMIVIR, OSELTAMIVIR ȘI PERAMIVIR

Zanamivir și oseltamivir sunt inhibitorii enzimei neuraminidaza a virusului gripal, esențială pentru eliberarea virusurilor din celulele infectate și pentru răspândirea ulterioară de-a lungul tractului respirator al gazdei infectate. Enzima clivează resturile terminale de acid sialic și astfel distruge receptorii celulari de care se atașează hemaglutinina virală. Zanamivir și oseltamivir sunt analogi ai acidului sialic în stare de tranziție și sunt inhibitori foarte activi și specifici ai neuraminidazelor virusurilor gripale A și B. Activitatea anti-neuraminidazică a celor două medicamente este similară, deși zanamivir are o activitate oarecum mai mare *in vitro* împotriva virusului gripal B. Ambele acționează prin inhibarea reversibilă și competitivă a situsurilor active ale neuraminidazelor virusurilor gripale A și B și au efect relativ scăzut asupra enzimelor celulelor mamiferelor.

Fosfatul de oseltamivir este un promedicament etil-ester, convertit în carboxilat de oseltamivir de esterazele hepatice. Oseltamivir administrat oral are biodisponibilitatea >60% și timpul de înjumătățire plasmatic de 7-9 ore. Medicamentul este excretat nemetabolizat în principal de rinichi. Zanamivir are o biodisponibilitate orală scăzută și este administrat oral printr-un inhalator manual. Pe această cale, aproximativ 15% din doză este depozitată în tractul respirator inferior și sunt detectate niveluri plasmatice scăzute ale medicamentului.

Zanamivir inhalat oral este bine tolerat în general, deși pot apărea exacerbări ale astmului. Efectele toxice cel mai des întâlnite în cazul oseltamivirului administrat oral sunt greața, disconfortul gastrointestinal și (mai rar) vărsăturile. Simptomatologia gastrointestinală este în general tranzitorie și apariția ei este mai puțin probabilă dacă medicamentul e administrat împreună cu alimentele. La copiii care au primit oseltamivir, în special din Japonia, au fost raportate evenimente neuropsihiatrice (delir, rănirea propriei persoane). O formulare i.v. a zanamivirului se află în faza de dezvoltare și este disponibilă de la GlaxoSmithKline, în cadrul studiilor clinice.

Zanamivir administrat pe cale inhalatorie și oseltamivir administrat oral au fost eficiente în tratamentul gripei A sau B necomplicate, dobândite pe cale naturală, la adulți altfel sănătoși. În studiile controlate cu placebo, durata bolii s-a redus cu 1-1,5 zile în cazul terapiei cu oricare dintre aceste medicamente, dacă tratamentul este administat în primele două zile de la debutul simptomelor. Metaanaliza studiilor clinice cu privire la oseltamivir sugerează că tratamentul ar putea reduce probabilitatea spitalizării și a anumitor complicații la nivelul tractului respirator asociate gripei (Cap. 92). Zanamivir inhalat în priză unică zilnică sau oseltamivir administrat oral o dată pe zi pot oferi profilaxie împotriva bolilor asociate gripei A și B documentate în laborator.

Rezistența la inhibitorii de neuraminidază ar putea surveni prin: modificări ale enzimei neuraminidaza virală, modificări ale hemaglutininei care i-ar putea furniza rezistență față de efectele neuraminidazei sau ambele mecanisme. Tulpinile izolate rezistente la oseltamivir (cel mai frecvent prin mutația H275Y, care conduce la înlocuirea histidinei cu tirozină la acel rest în neuraminidază) rămân sensibile la zanamivir. Anumite mutații conferă rezistență atât la oseltamivir, cât și la zanamivir (de exemplu, I223R, care conduce la înlocuirea izoleucinei cu arginina). Deoarece mecanismele de acțiune ale inhibitorilor de neuraminidază diferă de cele ale adamantanilor (vezi mai jos), zanamivir și oseltamivir sunt active împotriva tulpinilor de virus gripal A rezistente la amantadină și rimantadină.

Utilizarea adecvată a agenților antivirali împotriva virusurilor gripale depinde de datele cunoscute despre tiparul de rezistență al virusurilor aflate în circulație. De exemplu, în sezonul de gripă 2008-2009, virusurile gripale A/H3N2 aflate în circulație au fost sensibile la oseltamivir

TABELUL 83-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA VIRALĂ

INFECȚIA	MEDICAMENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZAJUL	COMENTARII
Gripa A și B: tratament	Oseltamivir	Orală	Adulți: 75 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile Copiii cu vârste de 1-12 ani: 30-75 mg de două ori pe zi, în funcție de greutate[a], timp de 5 zile	Când sunt inițiate la cel mult două zile de la debut în gripa necomplicată, zanamivir și oseltamivir reduc durata simptomelor cu 1-1,5, respectiv 1,3 zile. Eficacitatea lor în prevenția sau tratamentul complicațiilor este neclară, deși unele analize sugerează că oseltamivir ar putea reduce frecvența complicațiilor la nivelul tractului respirator și spitalizările. Efectele adverse ale oseltamivir – greața și vărsăturile – pot fi reduse ca frecvență prin administrarea acestuia în timpul meselor. Zanamivir ar putea exacerba bronhospasmul la pacienții astmatici. Amantadina și rimantadina nu sunt recomandate de rutină dacă nu le este demonstrată susceptibilitatea antivirală, din cauza rezistenței foarte răspândite a virusurilor A/H3N2 din 2005-2006 și a virusurilor pandemice A/H1N1 din 2009-2010. Eficiența lor în tratamentul gripei necomplicate cauzate de virusuri sensibile a fost similară cu cea a inhibitorilor de neuraminidază.
	Zanamivir	Inhalatorie orală	Adulți și copiii peste 7 ani: 10 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile	
	Amantadină[b]	Orală	Adulți: 100 mg pe zi sau de două ori pe zi, timp de 5-7 zile Copiii cu vârste de 1-9 ani: 5 mg/kgc pe zi (maximum 150 mg/zi), timp de 5-7 zile	
	Rimantadină[b]	Orală	100 mg pe zi sau de două ori pe zi, timp de 5-7 zile la adulți	
Gripa A și B: profilaxie	Oseltamivir	Orală	Adulți: 75 mg/zi Copiii peste 1 an: 35-75 mg/zi, în funcție de greutate[a]	Profilaxia trebuie să fie continuată pe toată durata expunerii și poate fi administrată simultan cu vaccinul inactivat. Dacă nu este cunoscută sensibilitatea tulpinilor izolate, nici amantadina și nici rimantadina nu sunt recomandate pentru profilaxie sau tratament.
	Zanamivir	Inhalatorie orală	Adulți și copiii peste 5 ani: 10 mg/zi	
	Amantadină[b] sau rimantadină[b]		Adulți: 200 mg/zi Copiii cu vârste de 1-9 ani: 5 mg/kgc pe zi (maximum 150 mg/zi)	
Infecția cu VSR	Ribavirină	Aerosoli cu particule mici	Administrată timp de 12-18 ore/zi dintr-un rezervor conținând 20 mg/ml, timp de 3-6 zile	Utilizarea ribavirinei este luată în considerare în tratamentul sugarilor și al copiilor mici spitalizați pentru penumonie sau bronșiolită cu VSR, conform Academiei Americane de Pediatrie.
Infecția cu CMV	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kgc de două ori pe zi, timp de 14-21 de zile; apoi 5 mg/kgc/zi ca doză de întreținere	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet și cidofovir sunt aprobate pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA. Sunt folosiți și pentru colită, pneumonie sau sindromul cașectic asociat cu CMV și pentru prevenirea patologiei determinate de CMV la primitorii de transplant.
	Valganciclovir	Orală	900 mg de două ori pe zi, timp de 21 zile; apoi 900 mg/zi ca doză de întreținere	Valganciclovir a înlocuit în mare parte ganciclovirul oral și este frecvent folosit în locul ganciclovirului i.v.
	Foscarnet	i.v.	60 mg/kgc la 8 ore, timp de 14-21 de zile; apoi 90-120 mg/kgc pe zi ca doză de întreținere	Foscarnet nu are efect mielosupresiv și este activ împotriva herpesvirusurilor rezistente la aciclovir și ganciclovir.
	Cidofovir	i.v.	5 mg/kg o dată pe săptămână, timp de două săptămâni, apoi o dată la două săptămâni; se administrează cu probenecid și hidratare	

TABELUL 83-1
CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA VIRALĂ (*CONTINUARE*)

INFECȚIA	MEDICAMENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZAJUL	COMENTARII
Varicela: gazdă imunocompetentă	Aciclovir	Orală	20 mg/kgc (maximum 800 mg) de 4 sau 5 ori pe zi, timp de 5 zile	Tratamentul oferă un beneficiu clinic modest când este administrat în primele 24 de ore de la debutul erupției.
	Valaciclovir	Orală	Copiii cu vârste de 2-18 ani: 20 mg/kgc de 3 ori pe zi (fără a depăși 1g de 3 ori pe zi), timp de 5 zile	
Varicela: gazdă imunocompromisă	Aciclovir	i.v.	10 mg/kgc la 8 ore, timp de 7 zile	Dacă febra scade și nu există dovada afectării viscerale, se poate lua în considerare administrarea de valaciclovir oral.
Encefalita cu herpes simplex	Aciclovir	i.v.	10 mg/kgc la 8 ore, timp de 14-21 de zile	Rezultatele sunt optime când tratamentul este inițiat precoce. Unii experți recomandă tratamentul cu durata de 21 de zile pentru a preveni recidivele.
Herpes simplex neonatal	Aciclovir	i.v.	20 mg/kgc la 8 ore, timp de 14-21 de zile	Morbiditatea severă este frecventă, în ciuda tratamentului. După terapia i.v. inițială a fost sugerată administrarea orală prelungită, din cauza sechelelor pe termen lung asociate cu recurențele cutanate ale infecției cu HSV.
Herpes simplex genital, primar: tratament	Aciclovir	i.v.	5 mg/kgc la 8 ore, timp de 5-10 zile	Este preferată calea i.v. pentru infecțiile destul de severe încât să necesite spitalizarea sau care prezintă complicații neurologice.
		Orală	400 mg de 3 ori pe zi sau 200 de mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile, sau 800 mg de 3 ori pe zi, timp de două zile	Calea orală este preferată la pacienții care nu necesită spitalizare. Necesită hidratare adecvată.
		Topică	Unguent cu concentrație 5%; 4-6 aplicări pe zi, timp de 7-10 zile	Uzul topic – suplimentat în mare măsură de administrarea orală – ar putea evita administrarea sistemică la femeile însărcinate. Simptomele sistemice și zonele netratate nu sunt afectate.
	Valaciclovir	Orală	1 g de două ori pe zi, timp de 7-10 zile	Valaciclovir pare să fie la fel de eficient ca aciclovir, dar poate fi administrat mai rar.
	Famciclovir	Orală	250 mg de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile[c]	Famciclovir pare să fie similar cu aciclovir ca eficacitate.
Herpes simplex genital, recurent: tratament	Aciclovir	Oral	400 mg de 3 ori pe zi sau 800 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile	Efectul clinic este modest și este augmentat dacă tratamentul este inițiat precoce. Tratamentul nu afectează rata de recurență.
	Famciclovir	Oral	12125 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile sau 1000 mg de două ori pe zi, timp de o zi	
	Valacyclovir	Oral	500 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile sau 1 g o dată pe zi, timp de 5 zile	
Herpes simplex genital, recurent: supresie	Aciclovir	Orală	400 mg de două ori pe zi	Terapia supresivă este recomandată doar pacienților cu cel puțin 6-10 recurențe anual. Ocazional au loc „răbufniri" și replicarea asimptomatică a virusului. Necesitatea terapiei supresive trebuie reevaluată după un an. Supresia cu valaciclovir reduce transmiterea HSV genital în rândul cuplurilor discordante.
	Valaciclovir	Orală	500-1 000 mg/zi	
	Famciclovir	Orală	250 mg de două ori pe zi	

(*continuare*)

TABELUL 83-1
CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA VIRALĂ *(CONTINUARE)*

INFECȚIA	MEDICAMENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZAJUL	COMENTARII
Infecție cutaneo-mucoasă cu herpes simplex la gazdă imunocompromisă: tratament	Aciclovir	i.v.	5 mg/kgc la 8 ore, timp de 7-14 zile	Alegerea căii de administrare orale sau i.v. și durata terapiei depind de severitatea infecției și de capacitatea pacientului de a lua medicație orală. Tratamentul oral sau i.v. a înlocuit terapia topică, exceptând leziunile mici, ușor accesibile. Foscarnet este utilizat în cazul virusurilor rezistente la aciclovir.
		Orală	400 mg de 5 ori pe zi, timp de 10-14 zile	
		Topică	Unguent 5%; 4-6 aplicații pe zi, timp de 7 zile sau până la vindecare	
	Valaciclovir	Orală	1 g de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile[c]	
	Famciclovir	Orală	500 mg de două ori pe zi, timp de 7-10 zile[d]	
Infecții cutaneo-mucoase cu herpes simplex la gazdă imunocompromisă: prevenția recidivelor în timpul imunosupresiei severe	Aciclovir	Orală	400 mg de 2-5 ori pe zi sau 800 mg de două ori pe zi	Tratamentul este administrat în perioadele în care este anticipată imunosupresia severă – de exemplu, în timpul chimioterapiei antitumorale sau după transplant – și de obicei este continuat timp de 2-3 luni.
		i.v.	5 mg/kgc la 12 ore	
	Valaciclovir	Orală	500 mg până la 1 g de 2-3 ori pe zi	
	Famciclovir	Orală	500 mg de două ori pe zi[c]	
Herpes simplex orolabial, recurent[e]	Penciclovir	Topică	Cremă 1% aplicată la două ore în timpul zilei, timp de 4 zile	Tratamentul scurtează timpul până la vindecare și durata simptomelor cu 0,5-1 zi (comparativ cu placebo).
	Valaciclovir	Orală	2 g la 12 ore, timp de o zi	Începerea terapiei odată cu primele simptome reduce durata bolii cu o zi.
	Famciclovir[c]	Orală	1 500 mg doză unică sau 750 mg de două ori pe zi, timp de o zi	Terapia inițiată în decurs de o oră de la apariția prodromului a scăzut timpul până la vindecare cu 1,8-2,2 zile.
	Docosanol[f]	Topică	Cremă 10% de 5 ori pe zi, până la vindecare	Aplicarea odată cu apariția simptomelor inițiale reduce timpul până la vindecare cu o zi.
Cheratita cu herpes simplex	Trifluridină	Topică	O picătură de soluție oftalmică 1% la fiecare două ore în timpul zilei (maximum 9 picături pe zi)	Terapia trebuie inițiată după consultația oftalmologică.
	Vidarabină	Topică	Aplicații în bandă de 1,2 cm a unguentului oftalmic 3%, de 5 ori pe zi	
Herpes zoster: gazdă imunocompetentă	Valaciclovir	Orală	1 g de 3 ori pe zi, timp de 7 zile	Valaciclovir ar putea fi mai eficient decât aciclovir pentru atenuarea durerii. Altfel, are un efect similar pe leziunile cutanate și trebuie administrat în decurs de 72 de ore de la debutul erupției.
	Famciclovir	Orală	500 mg la 8 ore, timp de 7 zile	Durata nevralgiei postherpetice este mai scurtă decât pentru placebo. Famciclovir a demonstrat o eficacitate per ansamblu similară aciclovirului într-un studiu comparativ. Trebuie administrat la ≤72 ore de la debutul erupției.
	Aciclovir	Orală	800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile	Aciclovir determină dispariția mai rapidă a leziunilor cutanate decât placebo și oferă o oarecare atenuare a simptomelor acute dacă este administrat în primele 72 de ore de la debutul erupției. În asociere cu prednison în doze scăzute progresiv, aciclovir îmbunătățește rezultatele privind calitatea vieții.

(continuare)

TABELUL 83-1
CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA VIRALĂ (*CONTINUARE*)

INFECȚIA	MEDICAMENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZAJUL	COMENTARII
Herpes zoster: gazdă imunocompromisă	Aciclovir	i.v.	10 mg/kgc la 8 ore, timp de 7 zile	Eficacitatea în zoster localizat este mai pregnantă când tratamentul este inițiat precoce. Foscarnet ar putea fi folosit pentru infecțiile cu VZV rezistente la aciclovir.
		Orală	800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7 zile	
	Famciclovir	Orală	500 mg de 3 ori pe zi, timp de 10 zile[c]	
Herpes zoster oftalmic	Aciclovir	Orală	600-800 mg de 5 ori pe zi, timp de 10 zile	Tratamentul reduce complicațiile oculare, incluzând uveita și cheratita oculară.
	Valaciclovir	Orală	1 g de 3 ori pe zi, timp de 7 zile	
	Famciclovir	Orală	500 mg de 3 ori pe zi, timp de 7 zile	
Condiloame acuminate (veruci genitale)	IFN-α2b	Intralezională	1 milion de unități pe verucă (maximum 5 veruci) de 3 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni	Tratamentul intralezional determină frecvent involuția verucilor, dar leziunile sunt frecvent recurente. Administrarea parenterală ar putea fi utilă dacă leziunile sunt numeroase.
	INF-αn3	Intralezională	250 000 de unități pe verucă (maximum 10 veruci) de două ori pe săptămână, până la 8 săptămâni	
Hepatita cronică B	IFN-α2b	s.c.	5 milioane de unități/zi sau 10 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 16-24 de săptămâni	Antigenul HBe și ADN-ul sunt eliminate în 33-37% dintre cazuri. Este întâlnită și ameliorarea histopatologică.
	IFN-α2b pegilat	s.c.	180 µg pe săptămână, timp de 48 de săptămâni	Nivelurile ALT revin la normal la 39% dintre pacienți, iar ameliorarea histopatologică apare în 38% dintre cazuri.
	Lamivudină	Orală	100 mg/zi, timp de 12-18 luni; 150 mg de două ori pe zi, ca parte a terapiei pentru infecția cu HIV	Monoterapia cu lamivudină este bine tolerată si eficientă în reducerea nivelurilor ADN ale VHB, normalizarea nivelurilor ALT și ameliorarea histopatologică. În schimb, 24% dintre pacienți dezvoltă rezistență când lamivudina este folosită în monoterapie timp de un an.
	Adefovir dipivoxil	Orală	10 mg/zi, timp de 48 de săptămâni	Revenirea la nomal a nivelurilor ALT este documentată la 48-72% dintre cazuri și ameliorarea histopatologică hepatică, în 53-64% dintre cazuri. Adefovir este eficient la pacienții cu hepatită B rezistentă la lamivudină. Funcția renală trebuie monitorizată.
	Entecavir	Orală	0,5 mg/zi, timp de 48 de săptămâni (1 mg/zi dacă VHB este rezistent la lamivudină)	Normalizarea ALT este observată la 68-78% dintre pacienți și dispariția Ag HBe, la 21% dintre aceștia. Entecavir este activ asupra VHB rezistent la lamivudină.
	Telbivudină	Orală	600 mg/zi, timp de 52 de săptămâni	ADN-ul VHB este redus cu >5 $\log_{10}$ copii/ml împreună cu normalizarea nivelurilor de ALT la 74-77% dintre pacienți și ameliorarea histopatologică la 65-67% dintre aceștia. Rezistența apare la 9-22% dintre pacienți după 2 ani de terapie. Pot apărea niveluri crescute ale CPK și miopatie.
	Tenofovir	Orală	300 mg/zi, timp de 48 de săptămâni	Nivelurile ALT se normalizează la 68-76% dintre pacienți și histopatologia hepatică este ameliorată la 72-74% dintre aceștia. Rezistența este rară chiar și după 2 ani de terapie.
Hepatita cronică C	IFN-α2a sau IFN-α2b	s.c.	3 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 12-24 de luni	RVS este prezent la 20-30% dintre pacienți. Sunt întâlnite și normalizarea nivelurilor ALT și ameliorarea histopatologică hepatică.

(*continuare*)

TABELUL 83-1

CHIMIOTERAPIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA VIRALĂ (*CONTINUARE*)

INFECȚIA	MEDICAMENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZAJUL	COMENTARII
	IFN-α2b /ribavirină	s.c. (IFN)/oral (ribavirină)	3 milioane de unități de 3 ori pe săptămână (IFN)/ 1 000-1 200 mg/zi (ribavirină), timp de 6-12 luni	Terapia combinată poate conduce la RVS în circa 40-50% dintre cazuri.
	IFN-α2b pegilat	s.c.	1,5 µg pe săptămână, timp de 48 de săptămâni	Clearance-ul mai lent al IFN pegilat față de IFN standard permite administrarea o dată pe săptămână.
	IFN-α2a pegilat	s.c.	180 µg pe săptămână, timp de 48 de săptămâni	Formulările pegilat par să fie superioare celor standard în ceea ce privește eficacitatea, atât în monoterapie, cât și în combinație cu ribavirina, și au înlocuit în mare parte IFN standard în tratamentul hepatitei C. RVS a fost observat la circa 42-51% dintre pacienții infectați cu genotipul 1 și la 76-82% dintre cei infectați cu genotipul 2 sau 3.
	IFN-α2b pegilat/ribavirină	s.c. (IFN)/oral (ribavirină)	1,5 µg/kg pe săptămână (IFN)/ 800-1400 mg/zi (ribavirină), timp de 24-48 de săptămâni	
	IFN-α2a pegilat/ribavirină	s.c. (IFN)/oral (ribavirină)	180 µg pe săptămână (IFN)/800-1 200 mg/zi (ribavirină), timp de 24-48 de săptămâni	
	IFN-alfacon	s.c.	9-15 µg de 3 ori pe săptămână, timp de 6-12 luni	Dozele de 9 și 15 µg sunt echivalente cu dozele de IFN-α2a și IFN-α2b de 3 milioane, respectiv de 5 milioane de unități.
Hepatita cronică D	IFN-α2a sau IFN-α2b	s.c.	9 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 12 luni	Nu au fost stabilite eficacitatea globală, durata și regimul terapeutic optime. Ratele de răspuns variază de la un studiu la altul.
	IFN-α2b pegilat	s.c.	1,5 µg pe săptămână, timp de 48 de săptămâni	
	IFN-α2a pegilat	s.c.	180 µg pe săptămână, timp de 48 de săptămâni	

[a] Pentru detalii despre adaptarea dozelor în funcție de greutate și pentru copiii ≥1 an, accesați *www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm*.
[b] Amantadina și rimantadina nu sunt recomandate pentru uzul obișnuit din cauza rezistenței răspândite a virusurilor A/H3N2 și A/H1N1 pandemic. Utilizarea lor ar putea fi luată în considerare dacă sensibilitatea va fi restabilită.
[c] Nu este aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA pentru această indicație.
[d] Aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV.
[e] Aciclovir suspensie (15 mg/kgc p.o. până la maxim 200 mg/doză) administrat timp de 7 zile a fost raportat ca fiind eficient în tratamentul gingivostomatitei primare herpetice la copii.
[f] Ingredientul activ: alcool benzilic. Disponibil fără rețetă.
Abrevieri: ALT, alanil-aminotransferaza; CMV, citomegalovirus; CPK, creatinfosfokinaza; AgHBe, antigenul e al hepatitei B; VHB, virusul hepatitic B; HSV, virusul herpex simplex; IFN, interferon; RSV, virusul sincițial respirator; RVS, răspuns viral susținut; VZV, virusul varicelo-zosterian.

și la zanamivir, în timp ce virusurile sezoniere A/H1N1, deși sensibile la zanamivir, au fost rezistente la oseltamivir. Mai mult decât atât, virusurile pandemice A/H1N1 care au circulat în 2009-2010 au rămas sensibile la zanamivir și oseltamivir, cu câteva excepții în cazul acestuia din urmă. Informațiile actualizate cu privire la tiparul de rezistență la medicamentele antivirale, provenind de la Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC), sunt disponibile la *www.cdc.gov/flu*.

Folosirea zanamivirului și a oseltamivirului a fost aprobată de Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA pentru tratamentul gripei la adulți și la copii (cu vârsta ≥7 ani pentru zanamivir și cu vârsta ≥1 an pentru oseltamivir) simptomatici de sub două zile. Oseltamivir este aprobat pentru profilaxia gripei la persoanele cu vârsta ≥1 an, iar zanamivir, la persoanele cu vârsta ≥5 ani (Tabelul 83-1). Recomandările cu privire la folosirea oseltamivirului la copiii <1 an pot fi accesate prin intermediul website-ului CDC, așa cum este precizat în nota de subsol a Tabelului 83-1.

Peramivir, un inhibitor neuraminidazic experimental care poate fi administrat intravenos pacienților la care această intervenție este considerată necesară, este disponibil ca parte a studiilor clinice prin BioCryst Pharmaceuticals. Virusurile rezistente la oseltamivir exprimă în general sensibilitate scăzută la peramivir.

AMANTADINA ȘI RIMANTADINA

Amantadina și compusul strâns înrudit rimantadina sunt amine simetrice primare cu activitate antivirală limitată la virusurile gripale A. S-a demonstrat că ambele sunt eficace pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor cu virusul gripal A la persoanele de peste 45 de ani. Au fost observate frecvențe crescute ale rezistenței față de aceste medicamente în rândul virusurilor gripale A/H3N2 din sezonul gripal 2005-2006 și au continuat să fie observate în 2008-2009. Virusurile pandemice A/H1N1 care au circulat în 2009-2010 au fost de asemenea rezistente la amantadină și rimantadină. În consecință, utilizarea acestor agenți nu mai este recomandată, cu excepția cazului în care sensibilitatea individuală a tulpinii izolate de virus gripal A este cunoscută, situație în care ar putea fi luată în considerare folosirea acestora. Amantadina și rimantadina acționează prin inhibarea funcției de canal ionic a proteinei matricei M2 din structura virusului gripal A, de care depinde dezanveloparea virusului. Substituția unui singur aminoacid într-un situs important al proteinei M2 poate conduce la un virus rezistent la amantadină și rimantadină.

S-a demonstrat că amantadina și rimantadina sunt eficiente în profilaxia gripei A în studiile pe scară largă cu adulți tineri și în studiile mai puțin extensive cu vârstnici și copii. În acestea au fost înregistrate rate de eficacitate de 55-80% pentru prevenirea afecțiunii pseudogripale și rate chiar mai crescute când au fost calculate ratele de atac specifice virusului. S-a descoperit și faptul că au fost eficiente pentru tratamentul infecției cu virusul gripal A în studiile care au implicat predominant adulți tineri și, într-o măsură mai mică, copii. Administrarea acestor compuși în decurs de 24-72 de ore de la debutul bolii a condus la scăderea duratei prezenței semnelor și a simptomelor cu aproximativ 50% comparativ cu durata raportată pentru grupul placebo. Efectul asupra semnelor și a simptomelor bolii este superior efectului agenților antipiretici-analgezici utilizați frecvent. Sunt disponibile doar cazuri neconfirmate cu privire la eficacitatea amantadinei sau rimantadinei în prevenirea sau în tratamentul complicațiilor gripei (de exemplu, al pneumoniei).

Amantadina și rimantadina sunt disponibile doar în formulări orale și de regulă sunt administrate adulților zilnic în una sau două prize, în doză de 100-200 mg/zi. În pofida similitudinilor structurale, cei doi compuși au farmacocinetică diferită. Amantadina nu este metabolizată și este excretată aproape în totalitate de rinichi, cu timpul de înjumătățire de 12-17 ore și concentrația plasmatică maximă de 0,4 μg/mL. În schimb, rimantadina este metabolizată extensiv la derivați hidroxilați și are timpul de înjumătățire de 30 de ore. Doar 30-40% dintr-o doză de rimantadină administrată oral se excretă în urină. Nivelurile plasmatice maxime ale rimantadinei sunt aproximativ jumătate din cele ale amantadinei, dar rimantadina este concentrată în secrețiile respiratorii într-un grad mai mare decât amantadina. Pentru profilaxie, compușii trebuie administrați zilnic pe parcursul perioadei de risc, mai precis al duratei de expunere. Ca tratament, amantadina sau rimantadina se administrează în general timp de 5-7 zile.

Deși acești compuși sunt bine tolerați în general, 5-10% dintre pacienții care primesc amantadină prezintă efecte adverse ușoare la nivelul sistemului nervos central, în principal anxietate, amețeală, insomnie și dificultăți de concentrare. Acestea sunt reversibile rapid în momentul opririi administrării medicamentului. În doză de 200 mg/zi, rimantadina este mai bine tolerată decât amantadina. Într-un studiu extins la adulții tineri, efectele adverse nu au fost mai frecvente în grupul care a primit rimantadină față de grupul cu placebo. La pacienții tratați cu amantadină au fost raportate și apariția convulsiilor și agravarea insuficienței cardiace congestive, dar nu a fost stabilită o relație cauzală. Doza de amantadină trebuie redusă la 100 mg/zi la pacienții cu insuficiență renală [clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) <50 mL/min] și la vârstnici. În cazul pacienților cu Cl_{Cr}<10 mL/min și al vârstnicilor trebuie folosită o doză de rimantadină de 100 mg/zi.

RIBAVIRINA

Ribavirina este un analog nucleozidic de sinteză care inhibă o gamă largă de virusuri ARN sau ADN. Mecanismul de acțiune nu este complet definit și poate fi diferit pentru variate grupuri de virusuri. Ribavirin-5'-monofosfatul blochează conversia inozin-5'-monofosfatului în xantozin-5'-monofosfat și interferează cu sinteza nucleotidelor guaninice și cu sinteza ARN-ului și ADN-ului. Ribavirin-5'-monofosfatul inhibă și modificarea capătului 5' al ARN mesager viral specific în anumite sisteme virale.

Ribavirina administrată ca aerosoli cu particule mici la copiii mici spitalizați pentru infecția cu virusul sincițial respirator (VSR, în eng. RSV) a demonstrat beneficii clinice și a îmbunătățit saturația în oxigen a sângelui în unele studii (7 din 11). Deși ribavirina a fost autorizată pentru tratamentul copiilor spitalizați cu infecție cu VSR, Academia Americană de Pediatrie a recomandat ca folosirea acesteia să fie luată în considerare mai degrabă în anumite cazuri decât de rutină în această situație. Ribavirina sub formă de aerosoli a fost administrată și la copiii mai mari și la adulții (inclusiv la pacienții imunodeprimați) cu infecții severe cu VSR sau cu virusuri paragripale și la copiii mai mari și la adulții cu infecție cu virusul gripal A sau B, dar beneficiile acestui tratament, dacă există, sunt neclare. În cazul infecțiilor cu VSR la pacienții imunodeprimați, ribavirina este administrată frecvent în combinație cu imunoglobuline anti-VSR.

Ribavirina administrată oral nu a fost eficientă pentru tratamentul infecțiilor cu virusul gripal A. Ribavirina administrată i.v. sau oral a scăzut ratele de mortalitate în rândul pacienților cu febră Lassa și a fost eficientă în această situație când a fost administrată în primele 6 zile de boală. Rapoartele au arătat că ribavirina i.v. a prezentat beneficii clinice în tratamentul febrei hemoragice cu sindrom renal cauzate de hantavirus și ca terapie pentru febra hemoragică argentiniană. Ribavirina orală a fost recomandată și pentru tratamentul și profilaxia febrei hemoragice de Congo-Crimeea. Un studiu clinic cu design deschis (*open label*) a sugerat că ribavirina administrată oral ar putea fi benefică pentru tratamentul encefalitei determinate de virusul Nipah. Utilizarea ribavirinei i.v. la pacienții cu sindrom pulmonar determinat de hantavirus în SUA nu a fost asociată cu beneficii clare. Administrarea orală a ribavirinei reduce nivelurile serice ale aminotransferazelor (transaminazelor) la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitei C (VHC). Având în vedere

că nu pare să reducă nivelurile serice ale ARN-ului VHC, mecanismul de producere a acestui efect este neclar. Medicamentul oferă un beneficiu suplimentar când este administrat oral în doze de 800-1 200 mg/zi în combinație cu interferon (IFN) α2b sau α2a (vezi mai jos), iar combinația ribavirină/IFN a fost autorizată pentru tratamentul pacienților cu infecție cronică cu VHC. Dozele orale mari de ribavirină (800-1 000 mg/zi) au fost asociate cu toxicitate hematopoietică reversibilă. Acest efect nu a fost observat în cazul administrării aerosolilor de ribavirină, aparent deoarece cantități mici de medicament sunt absorbite sistemic. Administrarea ribavirinei sub formă de aerosoli este bine tolerată în general, dar ocazional se asociază cu bronhospasm, erupții cutanate sau iritație conjunctivală. Trebuie administrată sub supraveghere atentă, în special în cazul ventilației mecanice, când este posibilă precipitarea medicamentului. Personalul medical expus la acest medicament a acuzat efecte toxice minore, printre care iritații oculare și ale tractului respirator. Deoarece ribavirina este un agent mutagen, teratogen și toxic pentru embrion, utilizarea ei este contraindicată în sarcină. Administrarea ei sub formă de aerosoli presupune un risc pentru gravidele din cadrul personalului medical. Deoarece se elimină în principal renal, în cazul disfuncției renale semnificative este necesară reducerea dozelor.

MEDICAMENTELE ANTIVIRALE ACTIVE ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR CU HERPESVIRUSURI

ACICLOVIR ȘI VALACICLOVIR

Aciclovir este un inhibitor foarte puternic și selectiv al replicării anumitor herpesvirusuri, printre care virusul herpes simplex (HSV) de tipurile 1 și 2, virusul varicelo-zosterian (VZV) și virusul Epstein-Barr (EBV). Este relativ ineficient în tratamentul infecțiilor cu virusul citomegalic uman (CMV). Totuși, unele studii au arătat că aciclovir s-a dovedit eficient în profilaxia bolii asociate CMV la pacienții imunosupresați. Valaciclovir, esterul L-valil al aciclovirului, este convertit aproape în întregime în aciclovir prin hidroliză hepatică și intestinală după administrarea orală. Valaciclovir are avantaje din punct de vedere farmacocinetic comparativ cu aciclovirul administrat oral: prezintă biodisponibilitate orală semnificativ mai mare, conduce la niveluri sangvine mai mari și poate fi administrat mai rar decât aciclovirul (în două-trei prize zilnice, în loc de cinci).

Gradul mare de selectivitate al aciclovirului este legat de mecanismul său de acțiune, care necesită ca agentul să fie mai întâi fosforilat la aciclovir monofosfat. Fosforilarea se produce eficient în celulele infectate cu herpesvirus prin intermediul unei timidin-kinaze codate de virus. În celulele neinfectate ale mamiferelor se produce fosforilarea redusă a aciclovirului, iar în consecință medicamentul este concentrat în celulele infectate cu herpesvirus. Aciclovir monofosfat este convertit ulterior de kinazele celulelor gazdă la trifosfat, cu puternic efect inhibitor asupra ADN-polimerazei induse de virus, dar cu efect relativ redus asupra ADN-polimerazei celulei gazdă. De asemenea, aciclovir trifosfat poate fi încorporat în ADN-ul viral, cu încetarea timpurie a polimerizării.

Aciclovir este disponibil ca preparat i.v., oral și topic, iar valaciclovir, ca preparat oral. Aciclovir i.v. este eficient în tratamentul infecțiilor cutaneomucoase cu HSV la gazdele imunocompromise, la care reduce durata bolii, durata prezenței durerii și eliberarea virusului. Când este administrat profilactic în timpul perioadelor de imunosupresie accentuată (de exemplu, în asociere cu chimioterapia pentru leucemie sau transplant) și înainte de apariția leziunilor, aciclovir i.v. reduce frecvența bolii asociate HSV. După întreruperea profilaxiei se dezvoltă leziuni recurente cauzate de HSV. Aciclovir i.v. este eficient și în tratamentul encefalitei cu HSV.

Deoarece VZV este în general mai puțin sensibil la aciclovir decât HSV, pentru tratarea infecțiilor cu VZV trebuie folosite doze mai mari de aciclovir. La pacienții imunocompromiși cu herpes zoster, aciclovir i.v. reduce frecvența diseminărilor cutanate și a complicațiilor viscerale și, într-un studiu clinic comparativ, a fost mai eficient decât vidarabina. Aciclovir administrat oral, în doze de 800 mg de 5 ori pe zi, a avut un efect benefic modest în leziunile localizate de herpes zoster atât la pacienții imunocompromiși, cât și la cei imunocompetenți. Combinația de aciclovir și prednison administrat în doze progresiv scăzute a fost mai eficientă decât aciclovir în monoterapie în ceea ce privește evoluția calității vieții la pacienții imunocompetenți cu vârsta de peste 50 de ani, cu herpes zoster. Un studiu comparativ aciclovir (800 mg oral de 5 ori pe zi) versus valaciclovir (1 g oral de 3 ori pe zi) la pacienții imunocompetenți cu herpes zoster a arătat că ultimul ar putea fi mai eficient în ceea ce privește rezoluția durerii asociate. Aciclovir p.o. (600 mg de 5 ori pe zi) a redus complicațiile herpesului zoster oftalmic într-un studiu controlat cu placebo.

În cazul varicelei se obține un beneficiu clinic per ansamblu modest când terapia orală cu aciclovir este începută în decurs de 24 de ore de la debutul erupției la copiii fără alte probleme de sănătate (20 mg/kgc până la maximum 800 mg, de 4 ori pe zi) sau la adulți (800 mg de 5 ori pe zi). Rapoartele arată că aciclovirul i.v. a fost eficient și în tratamentul copiilor imunocompromiși cu varicelă.

Cea mai răspândită utilizare a aciclovirului este pentru tratarea infecțiilor genitale cu HSV. Aciclovirul oral sau i.v. sau valaciclovirul oral au scăzut durata simptomelor, au redus eliberarea virusului și au accelerat vindecarea atunci când au fost folosite pentru infecțiile genitale primare cu HSV. De asemenea, ambele administrate oral au avut un efect modest în tratamentul infecțiilor genitale recurente cu HSV. Totuși, faptul că tratamentul bolii primare sau recurente nu a redus frecvența recidivelor ulterioare ale bolii a arătat că aciclovirul este ineficient în eliminarea infecției latente. Administrarea sa orală timp de 1-6 ani sau a valaciclovirului timp de cel puțin un an a redus marcat frecvența recurențelor pe perioada terapiei. Odată întreruptă administrarea medicamentului, leziunile recidivează. Într-un studiu clinic, terapia supresivă cu valaciclovir (500 mg o dată pe zi, timp de 8 luni) a redus cu 50% transmiterea infecțiilor genitale cu HSV-2 în rândul cuplurilor discordante. S-a observat un efect modest asupra herpesului labial (reducerea duratei bolii cu o zi) când valaciclovirul a fost administrat

la detectarea primului simptom al leziunii, în doze de 2 g la fiecare 12 ore, timp de o zi. La pacienții cu SIDA, administrarea cronică sau intermitentă a aciclovirului a fost asociată cu apariția tulpinilor de HSV și VZV rezistente la acțiunea acestui medicament și cu eșecuri clinice. Cel mai frecvent mecanism de rezistență este deficitul de timidin-kinază virală. Pacienții cu infecții cu HSV sau VZV rezistente la aciclovir au răspuns frecvent la foscarnet.

Având în vedere disponibilitatea formulărilor orale și i.v., există puține indicații ale terapiei topice cu aciclovir, deși tratamentul cu aceste preparate a prezentat beneficii modeste în infecțiile genitale primare cu HSV și în infecțiile cutaneomucoase cu HSV la gazdele imunocompromise.

Per ansamblu, aciclovirul este remarcabil de bine tolerat și nu prezintă în general efecte toxice. Cel mai des întâlnit efect toxic este disfuncția renală datorată cristalizării medicamentului, în special după administrarea i.v. rapidă sau în absența hidratării corespunzătoare. Modificările la nivelul sistemului nervos central, incluzând letargia și tremorul, sunt raportate ocazional, în special la pacienții imunosupresați. Totuși rămâne neclar dacă aceste manifestări sunt legate de aciclovir, de administrarea concomitentă a altor medicamente sau de infecția subiacentă. Este excretat în principal nemetabolizat de rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Aproximativ 15% din doza de aciclovir este metabolizată la 9-[(carboximetoxi)metil]guanină sau alți metaboliți minori. Reducerea dozelor este indicată la pacienții cu Cl_{Cr} <50 mL/min. Timpul său de înjumătățire este de circa 3 ore la adulții normali, iar concentrația plasmatică maximă după administrarea în infuzie timp de o oră a unei doze de 5 mg/kgc este de 9,8 μg/mL. Aproximativ 22% din doza de aciclovir administrată oral este absorbită, iar concentrațiile plasmatice maxime de 0,3-0,9 μg/mL sunt obținute după administrarea unei doze de 200 mg. Pătrunde relativ bine în lichidul cefalorahidian (LCR), cu concentrații apropiindu-se de jumătatea celor din plasmă.

Aciclovir în doze mari determină fragmentări cromozomiale, dar administrarea sa la femeile însărcinate nu a fost asociată cu anomalii fetale. Cu toate acestea, riscurile și beneficiile potențiale trebuie evaluate atent înainte de utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Valaciclovir prezintă o biodisponibilitate de 3-5 ori mai mare decât aciclovir. Curba concentrație-timp a valaciclovirului administrat în doză de 1 g oral de 3 ori pe zi este similară cu cea a aciclovirului administrat în doze de 5 mg/kgc i.v. la fiecare 8 ore. Profilul de siguranță este similar pentru cele două medicamente, deși la pacienții imunodeprimați care au primit doze mari de valaciclovir (8 g/zi) au fost raportate purpura trombotică trombocitopenică/sindromul hemolitic-uremic. Valaciclovir este autorizat pentru tratamentul herpesului zoster, al infecțiilor genitale cu HSV inițiale sau recurente și al herpesului labial la adulții imunocompetenți, precum și pentru tratamentul supresiv al herpesului genital. Deși nu a fost analizat extensiv în alte situații clinice care au implicat infecții cu HSV sau VZV, mulți specialiști folosesc mai degrabă valaciclovir decât aciclovir oral în cazuri în care doar acesta din urmă a fost autorizat, datorită farmacocineticii superioare și orarului de administrare mult mai convenabil ale valaciclovirului.

CIDOFOVIR

Cidofovir este un analog nucleotidic fosfonat al citozinei. Este utilizat în principal pentru tratarea infecțiilor cu CMV, în special a retinitei, dar este activ împotriva unei game variate de herpesvirusuri, incluzând HSV, herpesvirusul uman (HHV) de tip 6, HHV-8 și anumite alte virusuri ADN, cum ar fi poliomavirusurile, papilomavirusurile, adenovirusurile și poxvirusurile, inclusiv virusurile variolei și vacciniei. Nu necesită fosforilarea inițială de către kinazele induse de virus. Medicamentul este fosforilat de enzimele celulei gazdă la cidofovir difosfat, un inhibitor competitiv al ADN-polimerazelor virale și, în mai mică măsură, al ADN-polimerazelor celulei gazdă. Încorporarea cidofovir difosfatului încetinește sau oprește elongarea lanțurilor de ADN în curs de sintetizare. Cidofovir este activ împotriva tulpinilor izolate de HSV rezistente la aciclovir ca urmare a absenței sau a modificării timidin-kinazei și împotriva tulpinilor izolate de CMV rezistente la ganciclovir din cauza mutațiilor fosfotransferazei UL97. Tulpinile de CMV rezistente la ganciclovir ca urmare a mutațiilor UL54 sunt de obicei rezistente și la cidofovir. Cidofovir este activ de obicei împotriva CMV rezistent la foscarnet, deși a fost raportată rezistența încrucișată cu foscarnet.

Are disponibilitate orală scăzută și este administrat intravenos. Este excretat în principal de rinichi și are un timp de înjumătățire plasmatic de 2,6 ore. Timpul de înjumătățire intracelular al cidofovir difosfatului este >48 de ore, motiv pentru care dozele recomandate sunt 5 mg/kgc o dată pe săptămână în primele două săptămâni și ulterior 5 mg/kgc o dată la două săptămâni. Efectul toxic principal este lezarea tubului renal proximal, manifestată prin creșterea creatininei serice și proteinurie. Riscul de nefrotoxicitate poate fi redus prin hidratarea salină intensă și administrarea orală concomitentă de probenecid. Pot apărea și neutropenie, erupții cutanate și fenomene de intoleranță gastrointestinală.

Cidofovir i.v. a fost aprobat pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA care prezintă intoleranță la ganciclovir sau foscarnet sau la cei la care aceste medicamente nu au avut rezultat. Într-un studiu controlat, o doză de întreținere de 5 mg/kgc pe săptămână administratată pacienților cu SIDA a redus suplimentar progresia retinitei cu CMV față de scăderea înregistrată la 3 mg/kgc. Cidofovir administrat intravitros a fost folosit pentru tratarea retinitei cu CMV, dar fiind asociat cu efecte toxice semnificative. Rapoarte neconfirmate cu privire la cidofovir i.v. au arătat că este eficient în tratamentul infecțiilor cutaneomucoase cu HSV rezistent la aciclovir. În mod similar, conform raportărilor de caz, cidofovir administrat topic este benefic pentru tratamentul infecțiilor cutaneomucoase cu HSV la pacienții infectați cu HIV. A fost descrisă utilizarea neconfirmată a cidofovirului i.v. în cazul infecțiilor diseminate cu adenovirus la pacienții imunodeprimați și în infecțiile urogenitale cu virus BK la beneficiarii de transplant renal. Totuși, eficacitatea medicamentului, dacă există, nu este stabilită în aceste circumstanțe.

FOMIVIRSEN

Fomivirsen este primul oligonucleotid antisens autorizat de FDA pentru terapia la om. Acest oligonucleotid

fosforotioat, cu lungimea de 21 de nucleotide, inhibă replicarea CMV prin interacțiunea cu ARN-ul mesager al CMV. Fomivirsen este complementar transcripțiilor mesagere ale regiunii 2 imediate-precoce majore (IE2) pentru CMV, care codează proteine ce reglează expresia genelor virale. Pe lângă mecanismul de acțiune antisens, fomivirsen poate fi activ împotriva CMV prin inhibarea adsorbției virale în celule, precum și prin inhibarea directă a replicării virale. Datorită mecanismului de acțiune diferit, este activ împotriva tulpinilor de CMV rezistente la analogi de nucleozide sau nucleotide, precum ganciclovir, foscarnet sau cidofovir.

A fost autorizat pentru a fi administrat intravitros în cadrul tratamentului retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA care nu au răspuns la sau nu pot tolera alte terapii. Injecțiile cu 330 mg pentru două doze, la interval de două săptămâni, urmate de doze de întreținere de 330 mg lunar, reduc semnificativ rata de progresie a retinitei cu CMV. Efectul toxic principal este inflamația oculară, incluzând vitrită și irită, care de obicei răspunde la glucocorticoizii cu administrare topică.

GANCICLOVIR ȘI VALGANCICLOVIR

Un analog al aciclovirului, ganciclovir este activ împotriva HSV și VZV și are activitate semnificativ mai mare împotriva CMV. Trifosfatul de ganciclovir inhibă ADN-polimeraza CMV și poate fi încorporat în ADN-ul CMV, a cărui elongație o stopează în final. În celulele infectate cu HSV și VZV, ganciclovir este fosforilat de timidin-kinazele codate de virus. În celulele infectate cu CMV este fosforilat de o kinază virală codată de gena UL97. Trifosfatul de ganciclovir este prezent în concentrații de zece ori mai mari în celulele infectate cu CMV decât în cele neinfectate. Ganciclovir este autorizat pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienții imunodeprimați și pentru prevenirea bolii cauzate de CMV la pacienții care au primit transplant. Este folosit pe scară largă pentru tratamentul altor sindroame asociate CMV, incluzând pneumonia, infecțiile esogastrointestinale, hepatita și boala „cașectizantă".

Ganciclovir este disponibil pentru administrarea i.v. sau orală. Din cauza biodisponibilității orale scăzute (5-9%), pe această cale trebuie administrate doze relativ mari (1g de 3 ori pe zi). Ganciclovirul oral a fost în mare parte înlocuit de valganciclovir, esterul L-valil al ganciclovirului. Valganciclovir este bine absorbit pe cale orală, având o biodisponibilitate de 60%, și este hidrolizat rapid la ganciclovir în intestin și în ficat. Aria de sub curbă pentru o doză de 900 mg de valganciclovir este echivalentă cu cea pentru 5 mg/kgc de ganciclovir i.v., deși concentrațiile maxime în ser sunt cu circa 40% mai scăzute pentru valganciclovir. Timpul de înjumătățire în ser este de 3,5 ore după administrarea i.v. a ganciclovirului și de 4 ore după administrarea p.o. a valganciclovirului. Ganciclovir este excretat în principal de rinichi într-o formă nemetabolizată, iar doza trebuie redusă în caz de insuficiență renală. Terapia cu ganciclovir în dozele inițiale cel mai frecvent folosite pentru administrarea i.v. (5 mg/kgc la 12 ore, timp de 14-21 de zile) poate fi înlocuită cu valganciclovir (900 mg oral de două ori pe zi) când pacientul poate tolera terapia orală. Doza de întreținere este de 5 mg/kgc i.v. zilnic sau de 5 ori pe săptămână pentru ganciclovir și de 900 mg oral o dată pe zi pentru valganciclovir. Este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu disfuncție renală. Ganciclovir intraocular, administrat prin injecție intravitroasă sau implantare intraoculară, a fost utilizat de asemenea pentru tratamentul retinitei cauzate de CMV.

Ganciclovir este eficient ca profilaxie împotriva bolii asociate CMV la persoanele care au primit transplant de organe și de măduvă osoasă. Administrat oral profilactic la pacienții cu SIDA cu numărul de limfocite T CD4+ $<100/\mu L$, a asigurat protecție împotriva apariției retinitei cu CMV. Totuși, beneficiile pe termen lung ale acestei abordări de profilaxie la pacienții cu SIDA nu au fost stabilite, iar majoritatea experților nu recomandă folosirea ganciclovirului oral pentru acest scop. Așa cum a fost menționat deja, valganciclovir a înlocuit ganciclovirul oral în situațiile în care sunt luate în considerare profilaxia sau terapia orală.

Administrarea ganciclovirului a fost asociată cu supresia accentuată a măduvei osoase, în special cu neutropenie, fapt ce îi limitează semnificativ utilizarea la mulți pacienți. Efectele toxice asupra măduvei osoase sunt potențate în prezența disfuncției renale și a administrării concomitente a altor medicamente cu efect supresor asupra măduvei osoase, cum ar fi zidovudina sau micofenolatul mofetil.

S-a observat apariția rezistenței în cazul tulpinilor de CMV obținute după terapia cu ganciclovir, în special la pacienții cu SIDA. Această rezistență poate apărea prin mutația la nivelul genei virale UL97 sau al ADN-polimerazei virale. Tulpinile rezistente la ganciclovir sunt de obicei sensibile la foscarnet (vezi mai jos) sau la cidofovir (vezi mai sus).

FAMCICLOVIR ȘI PENCICLOVIR

Famciclovir este diacetil 6-dezoxiesterul analogului de guanozină penciclovir. Este bine absorbit pe cale orală, are biodisponibilitate de 77% și este convertit rapid în penciclovir prin dezacetilare și oxidare în intestin și în ficat. Spectrul de activitate și mecanismul de acțiune ale penciclovirului sunt similare aciclovirului. Astfel, de obicei penciclovir nu este activ împotriva virusurilor rezistente la aciclovir. Totuși, unele virusuri rezistente la aciclovir cu specificitatea de substrat alterată a timidin-kinazei sau a ADN-polimerazei pot fi sensibile la penciclovir. Acest medicament este fosforilat inițial de o timidin-kinază codată de virus și ulterior de kinazele celulare, cu producerea trifosfatului de penciclovir, care inhibă HSV-1, HSV-2, VZV și EBV, precum și virusul hepatitei B (VHB). Timpul de înjumătățire în ser al penciclovirului este de două ore, dar timpul de înjumătățire intracelular al penciclovir trifosfatului este de 7-20 de ore, semnificativ mai mare decât al aciclovir trifosfatului. Acest fapt este responsabil de administrarea mai rară (de două ori pe zi) a famciclovirului comparativ cu aciclovirul. Penciclovir este eliminat în principal în urină atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară. Intervalul dintre doze recomandat de obicei trebuie ajustat în caz de insuficiență renală.

Studiile clinice la adulții imunocompetenți cu herpes zoster au arătat că famciclovir a fost superior substanței placebo în ceea ce privește dispariția leziunilor cutanate și a eliberării virusului, precum și scurtarea duratei nevralgiei postherpetice. Mai mult decât atât, administrat în doză de

500 mg la fiecare 8 ore, famciclovirul a fost cel puțin la fel de eficient ca aciclovirul administrat oral în doză de 800 mg de 5 ori pe zi. Famciclovir a fost eficient și în tratamentul herpesului zoster la pacienții imunodeprimați. Studiile clinice au demonstrat eficiența acestui medicament în supresia de până la un an a infecțiilor genitale cu HSV și în tratamentul inițial și al episoadelor recurente de herpes genital. Este eficient ca terapie pentru infecțiile cutaneomucoase cu HSV la pacienții cu infecție cu HIV. Aplicarea unei creme cu penciclovir 5% reduce durata semnelor și a simptomelor herpesului labial la pacienții imunocompetenți (cu 0,5-1 zi) și a fost autorizat de FDA pentru utilizarea în acest scop. Famciclovir este bine tolerat în general, frecvența raportată a cefaleei ocazionale, a senzației de greață și a diareei fiind similară celei raportate în grupul cu placebo. Administrarea sa în doze mari timp de doi ani a fost asociată cu creșterea incidenței adenocarcinomului mamar la femelele de șobolan, dar semnificația clinică a acestui efect este necunoscută.

FOSCARNET

Foscarnet (acidul fosfonoformic) este un compus ce conține pirofosfat și inhibă puternic herpesvirusurile, inclusiv CMV. Acest medicament inhibă ADN-polimerazele la situsul de legare al pirofosfatului la concentrații cu efect relativ minor asupra polimerazelor celulare. Foscarnet nu necesită fosforilarea pentru a-și exercita activitatea antivirală și în consecință este activ împotriva tulpinilor izolate de HSV și VZV rezistente la aciclovir ca urmare a deficiențelor timidin-kinazei, precum și împotriva majorității tulpinilor de CMV rezistente la ganciclovir. De asemenea, inhibă revers-transcriptaza HIV și este activ împotriva HIV *in vivo*.

Este puțin solubil și trebuie administrat i.v. pe injectomat într-o soluție diluată, în decurs de una-două ore. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3-5 ore și crește odată cu scăderea funcției renale, deoarece medicamentul este eliminat în principal de rinichi. S-a estimat că 10-28% din doză se poate depozita în os, unde poate persista luni. Doza inițială cea mai frecventă de foscarnet este de 60 mg/kgc la fiecare 8 ore, timp de 14-21 de zile, și este urmată de o doză de întreținere de 90-120 mg/kgc o dată pe zi.

Foscarnet este autorizat pentru tratamentul retinitei cu CMV la pacienții cu SIDA și al infecțiilor cutaneomucoase cu HSV rezistente la aciclovir. Într-un studiu clinic comparativ, medicamentul a părut să fie la fel de eficace ca ganciclovir împotriva retinitei cauzate de CMV, dar a fost asociat cu o perioadă de supraviețuire mai mare, probabil datorită activității sale împotriva HIV. Pentru tratarea retinitei cu CMV a fost folosit foscarnet intraocular. A fost utilizat și pentru tratarea infecțiilor cu VZV sau HSV rezistente la aciclovir, precum și a infecțiilor cu CMV rezistente la ganciclovir, deși a fost raportată rezistența la foscarnet la tulpinile izolate de CMV obținute în timpul terapiei. A fost folosit și pentru tratarea infecțiilor cu HHV-6 la pacienții imunodeprimați.

Efectul toxic cel mai important asociat tratamentului cu foscarnet este afectarea renală. Astfel, funcția renală trebuie monitorizată atent, în special pe parcursul fazei inițiale a terapiei. Deoarece foscarnet leagă ionii metalici bivalenți, pot apărea hipocalcemia, hipomagneziemia, hipopotasemia și hipo- sau hiperfosfatemia. Administrarea de soluții saline și infuzia lentă par să protejeze pacientul împotriva nefrotoxicității și a dezechilibrelor electrolitice. Deși au fost documentate anomalii hematologice (cel mai frecvent anemie), în general foscarnet nu este mielosupresiv și poate fi administrat concomitent cu medicamente mielosupresive precum zidovudina.

TRIFLURIDINA

Trifluridina este o nucleozidă pirimidinică activă împotriva HSV-1, HSV-2 și CMV. Trifluridina monofosfat inhibă ireversibil timidilat-sintetaza, iar trifluridina trifosfat inhibă ADN-polimeraza virală și, în măsură mai mică, pe cea celulară. Din cauza toxicității sistemice, utilizarea ei este limitată la terapia topică. Trifluridina este aprobată pentru tratamentul cheratitei cu HSV, împotriva căreia, conform studiilor, este mai eficientă decât idoxuridina topică, dar la fel de eficientă ca vidarabina topică. Medicamentul a adus beneficii unor pacienți cu cheratită cauzată de HSV care nu au răspuns la idoxuridină sau vidarabină. Aplicarea topică a trifluridinei în zonele cu infecții cutaneomucoase cauzate de HSV rezistent la aciclovir a fost de asemenea benefică în unele cazuri.

VIDARABINA

Vidarabina este un analog nucleozidic purinic cu activitate împotriva HSV-1, HSV-2, VZV și EBV. Inhibă sinteza ADN-ului viral prin metabolitul ei 5'-trifosforilat, deși mecanismele ei moleculare de acțiune precise nu sunt complet înțelese. Vidarabina administrată i.v. s-a dovedit eficientă în tratamentul encefalitei cu herpes simplex, al infecțiilor cutaneomucoase cu HSV, al herpesului zoster la pacienții imunocompromiși și al infecțiilor neonatale cu HSV. Utilizarea ei a fost înlocuită de cea a aciclovirului i.v., mai eficient și mai ușor de administrat. Producția preparatului injectabil a fost întreruptă de producător, dar vidarabina rămâne disponibilă ca unguent oftalmic, eficient în tratamentul cheratitei cu HSV.

MEDICAMENTELE ANTIVIRALE ACTIVE ÎMPOTRIVA VIRUSURILOR HEPATITICE

LAMIVUDINA

Lamivudina este un analog nucleozidic pirimidinic folosit în primul rând în terapia combinată împotriva infecției cu HIV (Cap. 93). Activitatea sa împotriva virusului hepatitei B (VHB) este atribuită inhibiției ADN-polimerazei virale. Acest medicament este autorizat și pentru tratamentul infecțiilor cronice cu VHB. În doze de 100 mg/zi administrate timp de un an la pacienții cu antigen e pentru hepatita B (AgHBe) pozitiv, lamivudina este bine tolerată și conduce la supresia nivelurilor de ADN al VHB, normalizarea nivelurilor aminotransferazelor serice la 40-75% dintre pacienți și reducerea inflamației hepatice și a fibrozei la 50-60% dintre ei. Negativarea AgHBe apare la 30% dintre pacienți. Lamivudina pare utilă și în prevenirea sau supresia infecției cu VHB asociate transplantului hepatic. Rezistența

la lamivudină se dezvoltă la 24% dintre pacienții tratați timp de un an și este asociată cu modificări la nivelul motivului YMDD al ADN-polimerazei VHB. Ca urmare a frecvenței de apariție a rezistenței, a fost înlocuită în mare parte cu medicamente mai puțin inductoare de rezistență în tratamentul infecției cu VHB.

ADEFOVIR DIPIVOXIL

Adefovir dipivoxil este promedicamentul oral al adefovirului, un analog nucleotidic aciclic al adenozin-monofosfatului, cu acțiune împotriva HBV, HIV, HSV, CMV și a poxvirusurilor. Este fosforilat de kinazele celulare la fragmentul trifosfat activ, care este un inhibitor competitiv al ADN-polimerazei VHB și conduce la stoparea lanțului după încorporarea în ADN-ul viral în curs de sinteză. Adefovir este administrat oral și este eliminat în principal de rinichi, având un timp de înjumătățire plasmatică de 5-7,5 ore. În studiile clinice, terapia cu adefovir în doză de 10 mg/zi timp de 48 de săptămâni a condus la normalizarea nivelurilor serice de alanin-aminotransferază (ALT) la 48-72% dintre pacienți și a ameliorat aspectul histologic hepatic la 53-64%. De asemenea, a condus la reducerea cu 3,5-3,9 $\log_{10}$ a numărului de copii de ADN al VHB pe ml de plasmă. Adefovir a fost eficient în tratamentul pacienților netratați anterior, precum și al celor infectați cu VHB rezistent la lamivudină. Rezistența la adefovir pare să se dezvolte mai puțin prompt decât cea la lamivudină, dar au fost raportate rate de rezistență la adefovir de 15-18% după 192 de săptămâni de tratament și ele pot ajunge la 30% după 5 ani. Acest agent este în general bine tolerat. Nefrotoxicitatea semnificativă atribuită adefovirului este rară la dozele folosite pentru tratarea infecțiilor cu VHB (10 mg/zi), dar reprezintă un efect secundar care limitează tratamentul la dozele mai mari utilizate în cazul infecțiilor cu HIV (30-120 mg/zi). În orice caz, funcția renală trebuie monitorizată la pacienții la care se administrează adefovir, chiar și în doze mai scăzute. Adefovir este aprobat doar pentru tratamentul infecției cronice cu VHB.

TENOFOVIR

Tenofovir disoproxil fumarat este un promedicament al tenofovirului, un analog nucleotidic al adenozin-monofosfatului cu activitate împotriva retrovirusurilor și a hepadnavirusurilor. La ambele tipuri de pacienți, imunocompetenți și imunocompromiși (inclusiv la cei coinfectați cu HIV și VHB), tenofovir administrat în doză de 300 mg/zi timp de 48 de săptămâni a redus replicarea VHB cu 4,6-6$\log_{10}$, a normalizat nivelurile ALT la 68-76% dintre pacienți și a îmbunătățit aspectul histopatologic hepatic la 72-74% dintre ei. Rezistența se dezvoltă rar pe parcursul terapiei cu durata ≥2 ani, iar tenofovir este activ împotriva VHB rezistent la lamivudină. Profilul de siguranță al tenofovirului este similar celui al adefovirului, dar nefrotoxicitatea nu a fost întâlnită la dozele utilizate în cadrul terapiei anti-VHB. Este autorizat pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și al celor cronice cu VHB. Pentru o discuție mai detaliată cu privire la tenofovir, vezi Cap. 93.

ENTECAVIR

Entecavir este un analog ciclopentil 2'-dezoxiguanozinic care inhibă VHB prin interacțiunea trifosfatului de entecavir cu câteva funcții ale ADN-polimerazei VHB. La o doză de 0,5 mg/zi administrată timp de 48 de săptămâni, entecavir a redus numărul de copii de ADN al VHB cu 5-6,9 $\log_{10}$, a normalizat nivelurile aminotransferazelor serice la 68-78% dintre pacienți și a îmbunătățit aspectul histopatologic la 70-72% dintre ei. Inhibă virusurile rezistente la lamivudină care au mutațiile M550I sau M550V/L526M, dar doar la concentrații serice de 20-30 de ori mai mari decât cele obținute prin administrarea dozei de 0,5 mg/zi. Astfel, pentru tratamentul pacienților infectați cu VHB rezistent la lamivudină sunt recomandate doze crescute de entecavir (1 mg/zi). Dezvoltarea rezistenței la entecavir este rară la pacienții netratați anterior, dar apare cu rate inacceptabil de mari (43% după 4 ani) la cei infectați anterior cu virus rezistent la lamivudină. Tulpinile rezistente la entecavir par să fie sensibile la adefovir și tenofovir.

Entecavir are o biodisponibilitate crescută, dar trebuie administrat pe stomacul gol deoarece alimentele interferează cu absorbția. Medicamentul este eliminat în principal în forma nemodificată de către rinichi, iar dozele trebuie ajustate la pacienții cu valori ale Cl_{Cr}<50 mL/min. Per ansamblu este bine tolerat, având un profil de siguranță similar celui al lamivudinei. La fel ca în cazul altor tratamente anti-VHB, când terapia cu entecavir este oprită, poate apărea exacerbarea hepatitei. Este autorizat pentru tratamentul hepatitei cronice B la adulți, inclusiv al infecției cu virusuri rezistente la lamivudină. Entecavir prezintă o oarecare activitate împotriva HIV-1 (concentrația eficientă medie, 0,026 la >10 μM), dar nu trebuie utilizat ca monoterapie la pacienții cu infecție cu HIV, din cauza dezvoltării potențiale a rezistenței ca urmare a mutației M184V.

TELBIVUDINA

Telbivudina este un β-L enantiomer al timidinei și este un inhibitor selectiv potent al VHB. Forma sa activă este trifosfatul de telbivudină, care inhibă ADN-polimeraza VHB și determină stoparea lanțului, dar are activitate redusă ori absentă asupra ADN-polimerazei umane. Administrarea telbivudinei în doza orală de 600 mg/zi timp de 52 de săptămâni la pacienții cu hepatită cronică B a condus la reducerea cu 5,2-6,4 $\log_{10}$ copii/mL a ADN-ului VHB, împreună cu normalizarea nivelurilor ALT la 74-77% dintre pacienți, și a îmbunătățit aspectul histopatologic la 65-67% dintre ei. VHB rezistent la telbivudină are în general rezistență încrucișată cu cel rezistent la lamivudină, dar de obicei este sensibil la adefovir. După doi ani de terapie, rezistența la telbivudină a fost observată la tulpinile izolate de la 22% dintre pacienții cu AgHBe pozitiv și la 9% dintre pacienții cu AgHBe negativ.

Telbivudina administrată oral este absorbită rapid. Deoarece este eliminată în principal prin rinichi, dozele trebuie reduse la pacienții cu valori ale Cl_{Cr}<50 mL/min. Este bine tolerată în general, dar au fost observate creșteri ale nivelurilor serice de creatin-kinază, precum și

fatigabilitate și mialgii. La fel ca în cazul altor medicamente anti-VHB, hepatita poate fi exacerbată la pacienții care întrerup terapia cu telbivudină. A fost autorizată pentru tratamentul adulților cu hepatită cronică B la care există dovezi ale replicării virale și fie niveluri persistent crescute ale aminotransferazelor serice, fie boală activă din punct de vedere histopatologic, dar nu a fost folosită pe scară largă din cauza frecvenței apariției rezistenței precizate anterior.

INTERFERONII

Interferonii (IFN) sunt citokine cu un spectru larg de efecte antivirale, precum și cu proprietăți imunomodulatoare și antiproliferative. Nu sunt disponibili pentru administrarea orală, ci trebuie administrați intramuscular (i.m.), subcutanat (s.c.) sau intravenos (i.v.). Studiile inițiale cu IFN leucocitar uman au demonstrat un efect pentru profilaxia infecțiilor cu rinovirus induse experimental la oameni și pentru tratamentul infecțiilor cu VZV la pacienții imunodeprimați. Tehnologia ADN-ului recombinat a făcut disponibili IFN α, β și γ cu puritate mare, care au fost evaluați într-o varietate de infecții virale. Rezultatele acestor studii au confirmat eficiența IFN administrat intranazal în profilaxia infecțiilor cu rinovirus, deși utilizarea acestui preparat a fost asociată cu iritația mucoasei nazale. Studiile au demonstrat de asemenea efectul benefic al IFN administrat intralezional sau sistemic asupra verucilor genitale. Efectul administrării sistemice constă în principal în reducerea dimensiunilor verucilor, iar acest mod de tratament poate fi util la persoanele cu numeroase veruci care nu pot fi tratate cu ușurință prin injecții intralezionale individuale. Totuși, leziunile recidivează frecvent după ce terapia intralezională sau sistemică cu IFN este întreruptă.

Interferonii au fost studiați extensiv pentru tratamentul infecției cronice cu VHB. Administrarea de IFN-α2b standard (5 milioane de unități zilnic sau 10 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 16-24 de săptămâni) la pacienții cu infecție cronică cu VHB stabilă a condus la dispariția markerilor de replicare virală, precum AgHBe și ADN-ul VHB, la 33-37% dintre cazuri. La 8% dintre pacienți antigenul de suprafață al VHB (AgHBs) a devenit de asemenea negativ. La majoritatea pacienților la care dispar markerii AgHBe și ADN-ul VHB, nivelurile aminotransferazelor serice revin la normal și a fost descrisă ameliorarea aspectului histopatologic pe termen scurt și lung. Printre factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la terapia standard cu IFN se numără nivelurile preterapie scăzute ale ADN-ului VHB, nivelurile preterapie crescute ale ALT serice, durata scurtă a infecției cronice cu VHB și inflamația activă hepatică decelată histopatologic. Răspunsurile nesatisfăcătoare se observă la pacienții imunodeprimați, inclusiv la cei cu infecție cu HIV.

În cazul IFN pegilați, alfa IFN este legat de polietilenglicol. Această legătură conduce la absorbție mai lentă, clearance mai scăzut și concentrații serice susținute mai mult timp, permițând astfel un orar de administrare mai convenabil, în doză unică săptămânală. În multe cazuri, IFN pegilat a înlocuit IFN standard. După 48 de săptămâni de tratament cu 180 μg de IFN-α2a pegilat, ADN-ul HBV a fost scăzut cu 4,1-4,5 $\log_{10}$ copii/mL, cu normalizarea nivelurilor serice ale ALT la 39% dintre pacienți și cu ameliorarea histologică la 38%. Ratele de răspuns au fost oarecum mai mari atunci când lamivudina a fost administrată împreună cu IFN-α2a pegilat. Efectele adverse ale IFN sunt frecvente și cuprind febră, frisoane, mialgii, fatigabilitate, neurotoxicitate (manifestată în primul rând sub forma somnolenței, a depresiei, a anxietății și a confuziei) și leucopenie. Pot apărea și autoanticorpii (de exemplu, anticorpii antitiroidieni). IFN-α2a pegilat și IFN-α2b sunt autorizați pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică B. Au fost publicate date care susțin eficacitatea tratamentului cu IFN-α2b pegilat în infecția cu VHB. Acest medicament nu a fost aprobat pentru această indicație în SUA, dar a fost aprobat pentru tratamentul infecției cronice cu VHB în alte țări.

Câteva preparate cu IFN, incluzând IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-alfacon-1 și IFN-αm1 (limfoblastoid), au fost studiate ca terapie pentru infecția cronică cu VHC. Au fost studiate variate regimuri terapeutice în monoterapie, cel mai frecvent pentru terapia standard cu IFN fiind IFN-α2b sau -α2a în doză de 3 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 12-18 luni. Adăugarea ribavirinei orale la IFN-α2b (ca terapie inițială sau după eșecul monoterapiei cu IFN) conduce la rate semnificativ mai mari de răspuns virusologic susținut și/sau de răspuns al ALT serice (40-50%) comparativ cu ratele obținute cu monoterapie. Studiile comparative arată că terapia cu IFN-α2b sau -α2a pegilat este mai eficientă decât tratamentul standard cu IFN împotriva infecției cronice cu VHC. Combinația IFN pegilat s.c. și ribavirină p.o. este mai convenabilă și pare să fie cel mai eficient regim terapeutic pentru tratamentul hepatitei cronice C. Cu acest regim combinat, au fost observate răspunsuri virusologice susținute (RVS) la 42-52% dintre pacienții cu infecție cu genotipul 1 și la 76-82% dintre cei cu infecție cu genotipul 2 sau 3. Ribavirina pare să aibă un efect antiviral scăzut în infecția cu VHC, dar ar putea acționa și printr-un efect imunomodulator în asociere cu IFN. Rezultatele optime cu ribavirină par să fie asociate cu dozarea în funcție de greutatea pacientului. Factorii prognostici pentru răspunsul favorabil cuprind vârsta sub 40 de ani, durata scurtă a infecției, nivelurile scăzute de ARN al VHC, gradul mai scăzut de afectare histopatologică și infecția cu alte genotipuri de VHC în afară de 1. IFN-alfacon, un interferon α „de consens" de sinteză, pare să producă rate de răspuns similare celor provocate de IFN-α2a sau -α2b standard în monoterapie și este de asemenea autorizat în SUA pentru tratamentul hepatitei cronice C.

Eficacitatea tratamentului cu IFN-α în hepatita cronică D rămâne nestabilit. Rapoarte neconfirmate sugerează că doze care variază de la 5 milioane de unități zilnic la 9 milioane de unități de 3 ori pe săptămână, timp de 12 luni, conduc la răspunsuri biochimice și virusologice. Rezultatele provenite din studiile mici controlate au fost contradictorii, iar răspunsurile observate nu au fost susținute în general. A fost publicat un număr limitat de cazuri legate de utilizarea IFN-α2a sau -α2b pegilat în tratamentul hepatitei D, dar unii specialiști preferă acești agenți datorită avantajelor farmacologice față de IFN standard.

INHIBITORII DE PROTEAZĂ

Această clasă de medicamente a fost creată în mod specific pentru inhibarea proteazei 3/4A (NS3/4A) a VHC. Acești agenți seamănă cu polipeptida VHC și, atunci când sunt prelucrați de proteaza virală, formează o legătură covalentă cu fragmentele de serină catalitice și îi blochează activitatea ulterioară. Cel mai avansat compus din această clasă din punct de vedere clinic este telaprevir. În studiile inițiale de fază 1 și 2, monoterapia cu telaprevir a scăzut încărcătura VHC cu 2-5 $\log_{10}$. Telaprevir în combinație cu IFN și ribavirină a crescut rata de RVS de la circa 40% la 60% atunci când au fost folosite ca terapie primară pentru infecțiile cu genotipul 1. Pentru reluarea tratamentului la pacienții infectați cu VHC la care terapia anterioară cu IFN/ribavirină a eșuat, adăugarea de telaprevir plus IFN pegilat/ribavirină a crescut rata de RVS la 51-53%. Asocierea telaprevir/IFN pegilat cu ribavirină este superioară acestei asocieri fără ribavirină. În mod tipic, o doză de încărcare orală de 1 125 mg este urmată de 750 mg oral la fiecare 8 ore, timp de 12-24 de săptămâni. Monoterapia este asociată cu dezvoltarea rapidă a rezistenței la antivirale, observarea substituțiilor în cadrul proteazei NS3, în special prin variante duble la pozițiile V35M și R155K. Terapia cu telaprevir este asociată cu apariția erupțiilor la aproximativ 50% dintre pacienți. Aceste erupții sunt severe în 5% dintre cazuri și apar frecvent la câteva săptămâni de la debutul terapiei. Datele sugerează că telaprevir are potențialul de a crește rata RVS și de a scurta durata totală a terapiei anti-VHC de la 48 la 24 de săptămâni atunci când este folosit în asociere cu IFN pegilat și ribavirină. (*N. red.* – Pentru informații actualizate, consultați *http://www.hcvguidelines.org/*.)

CAPITOLUL 84

INFECȚIILE CU VIRUSURILE HERPES SIMPLEX

Lawrence Corey

DEFINIȚIE

Virusurile herpes simplex (HSV-1, HSV-2; *Herpesvirus hominis*) produc o varietate de infecții care afectează suprafețele cutaneomucoase, sistemul nervos central (SNC) și ocazional viscerele. Recunoașterea și administrarea promptă a tratamentului reduc mortalitatea și morbiditatea asociate infecțiilor cu HSV.

AGENTUL ETIOLOGIC

Genomul HSV este format dintr-o moleculă de ADN liniar dublu catenar (greutatea moleculară ~100 ×10^6) care codează peste 90 de unități de transcripție cu 84 de proteine identificate. Structurile genomice ale celor două subtipuri de HSV sunt similare. Omologia secvențelor genomice per ansamblu dintre HSV-1 și HSV-2 este de circa 50%, în timp ce omologia proteomică este >80%. Secvențele omoloage sunt distribuite la nivelul întregii hărți genomice, iar majoritatea polipeptidelor specificate de un tip de virus sunt înrudite din punct de vedere antigenic cu polipeptidele celuilalt tip de virus. Totuși, există multe regiuni specifice unice pentru HSV-1 sau HSV-2 și mai multe dintre ele par să fie importante pentru imunitatea gazdei. Aceste regiuni cu specificitate de tip au fost folosite pentru dezvoltarea testelor serologice care diferențiază cele două subtipuri de virus. Pentru diferențierea celor două subtipuri și a tulpinilor din cadrul aceluiași subtip pot fi utilizate analiza cu endonuclează de restricție sau secvențierea ADN-ului viral. Variabilitatea secvențelor de nucleotide din tulpinile clinice de HSV-1 și HSV-2 este atât de mare încât tulpinile izolate de HSV obținute de la doi indivizi pot fi diferențiate cu ajutorul tiparelor enzimelor de restricție sau al secvențelor genomice. Mai mult decât atât, sursele conectate din punct de vedere epidemiologic, cum ar fi partenerii sexuali, perechile mamă-copil sau persoanele implicate în epidemii cu sursă comună, pot fi deduse cu ajutorul acestor tipare.

Genomul viral este împachetat într-un înveliș proteic icosaedric regulat (capsidă) compus din 162 de capsomere (vezi Fig. 82-1). Învelișul extern al virusului este o membrană cu conținut lipidic (anvelopă) dobândită prin înmugurirea capsidei care conține ADN prin membrana nucleară internă a celulei gazdă. Între capsidă și bistratul lipidic al anvelopei se află tegumentul. Replicarea virală are faze nucleare și citoplasmatice. Atașarea inițială de membrana celulară implică interacțiunea dintre glicoproteinele virale C

și B și câțiva receptori de suprafață asemănători heparan-sulfatului. Ulterior glicoproteina virală D se leagă de coreceptorii celulari care aparțin familiei proteinelor factorului de necroză tumorală, superfamiliei imunoglobulinelor (familia nectinei) sau amândurora. Ubicuitatea acestor receptori contribuie la varietatea gazdelor herpesvirusurilor. Replicarea HSV este controlată strict. După fuziune și intrarea în celulă, nucleocapsida pătrunde în citoplasmă și din virion sunt eliberate câteva proteine virale. Unele dintre acestea opresc sinteza de proteine ale gazdei (prin accentuarea degradării ARN-ului celular), în timp ce altele activează transcripția genelor precoce ale replicării HSV. Prezența produselor genelor precoce, numite *gene* α, este necesară pentru sinteza grupului ulterior de polipeptide, polipeptidele β, multe dintre acestea fiind proteine și enzime reglatoare necesare pentru replicarea ADN. În prezent multe medicamente antivirale interferează cu proteinele β, cum ar fi ADN-polimeraza virală. Pentru exprimarea celei de-a treia clase de gene ale HSV (γ) este necesară replicarea ADN-ului viral, această clasă fiind constituită din majoritatea proteinelor structurale specificate de virus.

După replicarea genomului viral și sinteza proteinelor structurale, nucleocapsidele sunt asamblate în nucleul celulei. Anveloparea se produce prin înmugurirea nucleocapsidelor prin membrana nucleară internă în spațiul perinuclear. În unele celule, replicarea virală din nucleu formează două tipuri de corpi de incluziune: corpii Feulgen-pozitivi bazofili de tip A care conțin ADN viral și corpii de incluziune eozinofili care sunt lipsiți de acid nucleic viral sau de proteine și reprezintă „o cicatrice" a infecției virale. Virionii anvelopați sunt transportați apoi prin intermediul reticulului endoplasmatic și al aparatului Golgi la suprafața celulei.

Genomurile virale sunt menținute de anumiți neuroni într-o stare de represie numită *latență*. Latența, asociată cu transcripția unui număr limitat de ARN codat viral, este responsabilă de prezența ADN-ului și a ARN-ului viral în țesutul neural în momentele în care virusul infecțios nu poate fi izolat. Menținerea și cultivarea neuronilor din ganglionii infectați latent în culturi de celule conduce la producerea de virioni infecțioși (*explantare*) și la infecția permisivă consecutivă a celulelor sensibile (*cocultivare*). Ulterior se poate produce activarea genomului viral, conducând la *reactivare*, cu tiparul normal de exprimare a genelor virale reglate, replicare și eliberarea HSV. Eliberarea virionilor din neuron este consecutivă unui proces complex de transport anterograd de-a lungul axonilor neuronali. În studiile experimentale pe animale, lumina ultravioletă, imunosupresia locală și sistemică și traumatismele de la nivelul pielii sau al ganglionilor sunt asociate cu reactivarea.

Trei gene de transcripție a ARN non-codant asociate latenței (*latency-associated transcripts* – LAT) sunt prezente în cantitate mare în nucleii neuronilor cu infecție latentă. Au fost obținute tulpini mutante prin deleția regiunii genomice care poate deveni latentă, iar eficacitatea reactivării virale ulterioare este redusă. În plus, substituția LAT a HSV-1 cu LAT a HSV-2 induce un tipar de reactivare de tip HSV-1. Așadar se pare că LAT menține mai degrabă decât determină latența. Secvențele LAT ale HSV-1 promovează supraviețuirea neuronilor cu infecție acută, probabil prin inhibarea proceselor apoptotice. Micro-ARN-ul derivat din LAT, exprimat în cantitate mare în timpul fazei de latență, pare să oprească expresia factorului cheie de neurovirulență, proteina celulei infectate 34.5 (ICP34.5), și să se lege antisens de ARN-ul mesager al ICP0 pentru a preveni expresia acestei proteine imediate-precoce, vitală pentru reactivarea HSV. Studiile efectuate pe neuroni individuali prelevați prin microdisecția ganglionilor trigeminali ai cadavrelor și folosirea reacției de polimerizare în lanț (PCR) au arătat că mult mai mulți neuroni (2-11%) decât se anticipase prin studiile bazate pe hibridizare *in situ* pentru detectarea LAT adăpostesc HSV, iar numărul de copii ADN este similar în cazul neuronilor LAT-pozitivi și LAT-negativi. Aceste date complică rolul jucat de LAT în prevenirea reactivării. În prezent mecanismele moleculare ale latenței HSV nu sunt pe deplin înțelese. La animalele de experiență și la oameni au fost evidențiate limfocite CD8+ în ganglioni, care par să influențeze procesul de reactivare, posibil prin inducerea factorilor antivirali, precum interferonul (IFN) γ. Nu sunt disponibile strategii pentru întreruperea sau menținerea latenței în neuroni.

PATOGENEZĂ

Expunerea mucoaselor sau a pielii cu excoriații la HSV permite pătrunderea virusului în celulele epidermului și ale dermului și inițierea replicării virale la acest nivel. Dobândirea infecțiilor cu HSV este în general subclinică. Indiferent dacă are sau nu răsunet clinic, contractarea HSV se asociază cu replicarea virală, suficientă pentru a permite infecția terminațiilor nervilor senzitivi sau vegetativi (autonomi). După pătrunderea în neuron, virusul (sau mai probabil nucleocapsida) este transportat prin axon la corpurile celulare din ganglioni. La oameni, intervalul de timp dintre inocularea virusului în țesutul periferic și diseminarea la ganglioni este necunoscut. În timpul fazei inițiale a infecției, replicarea virală se produce în ganglioni și în țesutul nervos contiguu. Virusul diseminează apoi la nivelul altor suprafețe cutaneomucoase prin migrarea centrifugă a virionilor infecțioși prin nervii senzitivi periferici. Acest mod de diseminare explică dimensiunea mare a suprafeței afectate, frecvența crescută a leziunilor noi distal de grupul inițial de vezicule caracteristic pacienților cu infecție primară cu HSV genitală sau oro-labială și posibilitatea de izolare a virusului din țesutul nervos aflat la distanță de neuronii care inervează zona de inoculare. Se poate produce și diseminarea prin contiguitate a virusului inoculat local, cu extinderea în continuare a bolii la nivelul mucoaselor. Studiile recente au demonstrat existența viremiei HSV, ce reprezintă un alt mecanism de extindere a infecției în corp, la 30-40% dintre persoanele cu infecție primară cu HSV-2. S-a demonstrat infecția latentă cu ambele subtipuri virale atât în ganglionii senzitivi, cât și în cei autonomi (vegetativi). În cazul infecției cu HSV-1, cel mai frecvent afectați sunt ganglionii trigeminali, deși extinderea se produce și la ganglionii cervicali superiori și inferiori. În cazul infecției genitale, cel mai des afectați sunt ganglionii aflați la rădăcina nervilor sacrați (S2-S5).

După vindecarea bolii primare, HSV infecțios nu mai poate fi cultivat din ganglioni. Totuși, infecția latentă, definită prin prezența ADN-ului viral, persistă în 2-11% dintre celulele ganglionare în regiunea anatomică a infecției inițiale. Mecanismul de reactivare din faza de latență este necunoscut. Din ce în ce mai multe studii indică faptul că răspunsul limfocitelor T ale gazdei la nivelurile ganglionar

și al mucoaselor periferice influențează frecvența și severitatea reactivării HSV. Limfocitele T specifice HSV au fost izolate din ganglionii rădăcinilor nervoase periferice. Multe dintre aceste limfocite T CD8+ sunt asociate neuronilor infectați latent cu HSV-1 din ganglionii trigeminali și pot bloca reactivarea atât prin eliberarea de IFN-γ, cât și prin degradarea prin granzima B a proteinei imediate-precoce ICP4. În plus, pare să existe o încărcătură virală în ganglioni direct proporțională cu numărul de neuroni infectați și cu frecvența reactivării, dar invers proporțională cu numărul de limfocite CD8+ prezente. Nu se cunoaște dacă stimulii care conduc la reactivare determină supresia tranzitorie a celulelor imune, suprareglează în mod independent transcripția genelor litice sau acționează prin ambele mecanisme. Totuși, odată ce virusul ajunge la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, poate evolua în două moduri: se poate produce eliberarea subclinică a virionilor sau recurența (aceasta din urmă fiind definită clinic prin vezicule cutanate și ulcerații). Din punct de vedere histologic, leziunea herpetică implică o veziculă cu perete subțire sau o ulcerație în regiunea bazală, celule mononucleate care pot conține incluziuni intranucleare, necroză și o infecție însoțită de inflamație acută. Reepitelizarea se produce atunci când replicarea virală este restricționată, aproape întotdeauna în absența cicatricei.

Analiza ADN-ului din tulpinile izolate secvențiale de HSV sau din cele din ganglionii multipli infectați de la o singură persoană a relevat în majoritatea cazurilor tipare similare sau chiar identice ale endonucleazelor de restricție sau ale secvențelor ADN. Neuronii individuali infectați cu multiple tulpini de virusuri sensibile și rezistente la medicamente la pacienții cu imunodepresie severă indică faptul că ganglionii pot fi reînsămânțați în timpul infecției cronice. Având în vedere că expunerea la eliberarea virionilor în mucoase este relativ frecventă în timpul vieții unei persoane, datele actuale sugerează că infecția exogenă cu diferite tulpini ale aceluiași subtip este posibilă, dar rară.

IMUNITATEA

Răspunsul gazdei influențează dobândirea infecției cu HSV, severitatea bolii, rezistența la dezvoltarea latenței, menținerea latenței și frecvența recurențelor. Atât reacțiile mediate de anticorpi, cât și cele mediate celular sunt importante din punct de vedere clinic. Pacienții imunocompromiși cu deficite ale imunității mediate celular prezintă infecții cu HSV mai severe și mai extinse decât cei cu deficite imunitare umorale, cum ar fi agamaglobulinemia. Ablația experimentală a limfocitelor arată că limfocitele T joacă un rol de importanță majoră în prevenirea bolii diseminate letale, deși anticorpii ajută la reducerea titrurilor virusului în țesutul nervos. Unele manifestări clinice ale HSV par să fie legate de răspunsul imun al gazdei (de exemplu, opacitățile stromale asociate cu cheratita herpetică recurentă). S-a demonstrat că glicoproteinele virale de suprafață sunt ținte ale anticorpilor care mediază neutralizarea și citoliza mediată imun (citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi). Anticorpii monoclonali specifici pentru fiecare dintre glicoproteinele virale cunoscute au oferit protecție în cadrul infecțiilor experimentale împotriva bolii neurologice ulterioare sau a latenței ganglionare. Totuși, la oameni, vaccinurile cu subunități glicoproteice au fost în mare ineficiente în ceea ce privește reducerea contractării infecției. Multiple populații de celule, printre care celulele natural killer, macrofagele și o varietate de limfocite T, precum și limfokinele produse de acestea, joacă un rol important în apărarea gazdei împotriva infecțiilor cu HSV. La animale, transferul pasiv al limfocitelor primare (expuse) furnizează protecție împotriva atacurilor virale ulterioare. Protecția maximă necesită de obicei activarea subpopulațiilor multiple de limfocite T, inclusiv limfocite T citotoxice și limfocite T responsabile de hipersensibilitatea întârziată. Acestea din urmă pot oferi protecție prin eliberarea stimulată antigenic de limfokine (de exemplu, IFN), care în schimb au efect antiviral direct și activează și intensifică acțiunea unei varietăți de celule efectoare specifice și nespecifice. Din ce în ce mai multe dovezi sugerează că răspunsurile specifice împotriva HSV ale limfocitelor T CD8+ au o importanță critică pentru eliminarea virusului din leziuni. În plus, pacienții imunodeprimați cu leziuni determinate de HSV frecvente și prelungite au mai puține limfocite T CD8+ împotriva HSV. Virionul HSV conține o varietate de gene destinate inhibării răspunsurilor gazdei. Printre acestea se numără gena numărul 12 (*US-12*), care se poate lega de proteina activatoare a transportorului celular TAP-1 și reduce capacitatea acestei proteine de a lega peptide ale HSV de antigenul leucocitar uman (HLA) de clasa I, astfel reducând recunoașterea proteinelor virale de către limfocitele T citotoxice ale gazdei. Acest efect poate fi contracarat prin adăugarea de IFN-γ, dar inversarea procesului necesită 24-48 de ore. Astfel, virusul are timp să se replice și să invadeze alte celule gazdă. Pătrunderea HSV-1 și HSV-2 inhibă câteva căi de semnalizare ale ambelor tipuri de limfocite T, CD4+ și CD8+, conducând la alterarea funcției de distrugere celulară și influențând spectrul de citokine secretate de acestea.

Studiile recente sugerează că frecvența reactivărilor HSV este mult mai mare decât se cunoștea anterior. Analiza PCR a probelor recoltate zilnic cu tampoane ano-genitale a arătat că virusul este secretat în medie în 25% dintre zile de 95% dintre pacienții cu serologie pozitivă pentru anticorpii anti-HSV-2 și care răspândesc virusul, cu variabilitate crescută între pacienți (interval 2-75%). În studiile în care s-au recoltat probe la fiecare 6 ore, 49% dintre episoadele de reactivare genitală au durat mai puțin de 12 ore, iar 29% au durat sub 6 ore. Multe dintre aceste episoade scurte de reactivare au fost asociate cu un număr de copii despre care se crede că este crescut suficient pentru a determina transmiterea la partenerii sexuali sensibili. Aceste date sugerează următorul fapt: controlul imun periferic ar putea dicta posibilitatea și severitatea recurențelor, precum și frecvența eliberării subclinice a virionilor. Există o asociere puternică între amploarea răspunsului limfocitelor T CD8+ și eliminarea virusului din leziunile genitale. Lipsa acestui răspuns, mai degrabă decât numărul scăzut de limfocite T CD4+, anticipează de asemenea recurențele frecvente și severe ale HSV-2 la pacienții infectați cu HIV-1, aflați sau nu în tratament. Limfocitele T CD8+ și CD4+ specifice pentru HSV-2 par să persiste perioade lungi (luni) în tegumentul implicat inițial în reactivarea HSV-2. Localizarea, eficiența și longevitatea limfocitelor T și poate a altor celule imune pot fi importante pentru exprimarea bolii și probabilitatea transmiterii pe parcursul timpului.

EPIDEMIOLOGIE



Studiile seroepidemiologice au documentat prezența infecțiilor cu HSV pe tot globul. Testele serologice cu preparate antigenice cu virusul întreg, precum fixarea complementului, neutralizarea, imunofluorescența indirectă, hemaglutinarea pasivă, radioimunodozarea și testele bazate pe reacția de imunoabsorbție enzimatică, sunt utile pentru diferențierea persoanelor neinfectate (seronegative) de cele cu infecție cu HSV-1 sau HSV-2 în antecedente, dar nu diferențiază în mod sigur cele două subtipuri virale. Au fost dezvoltate teste serologice care identifică anticorpii față de proteinele de suprafață cu specificitate de tip (epitopi) ale celor două subtipuri virale, acestea putând distinge fiabil între anticorpii anti-HSV-1 și anti-HSV-2. Testele cel mai frecvent folosite sunt cele care cuantifică anticorpii împotriva glicoproteinei G a HSV-1 (gG1) și HSV-2 (gG2). De asemenea, poate fi utilizat un test Western blot care detectează câteva proteine ale HSV specifice de tip.

Infecția cu HSV-1 este contractată mai frecvent și mai devreme decât cea cu HSV-2. Peste 90% dintre adulți au anticorpi împotriva HSV-1 până într-a cincea decadă de viață. La populațiile cu statut socioeconomic scăzut, majoritatea persoanelor se infectează cu HSV-1 înainte de a treia decadă de viață. Anticorpii anti-HSV-2 nu sunt detectați în mod obișnuit până la pubertate. Ratele prevalenței anticorpilor se corelează cu activitatea sexuală anterioară și variază mult între diferite grupuri populaționale. Există unele dovezi conform cărora prevalența HSV-2 a scăzut ușor în ultima decadă în SUA. Studiile serologice arată că 15-20% din populația Statelor Unite prezintă anticorpi împotriva HSV-2. În cadrul majorității testelor de rutină efectuate în clinicile de obstetrică și planificare familială, 25% dintre femei prezintă anticorpi împotriva HSV-2, deși doar 10% dintre cele seropozitive pentru HSV-2 raportează prezența leziunilor genitale în antecedente. Până la 50% dintre adulții care se prezintă la clinicile pentru boli cu transmitere sexuală au anticorpi împotriva HSV-2.

O mare varietate de studii bazate pe teste serologice au indicat o seroprevalență similară sau chiar mai mare a HSV-2 în majoritatea regiunilor din America Centrală, America de Sud și Africa. Există o sinergie din punct de vedere epidemiologic între HSV-2 și HIV-1. Infecția cu HSV-2 este asociată cu creșterea de două-patru ori a contractării HIV-1. În plus, HSV-2 se reactivează și se transmite mai frecvent la persoanele coinfectate cu HIV-1 și HSV-2 față de persoanele fără infecție cu HIV-1. Astfel, majoritatea zonelor de pe mapamond cu prevalență crescută a HIV-1 au și o prevalență mare a HSV-2. În Africa seroprevalența HSV-2 a variat de la 40% la 70% în rândul populațiilor cu antecedente obstetrice sau experimentate sexual. Ratele prevalenței anticorpilor sunt în medie cu 5-10% mai mari la femei decât la bărbați.

Câteva studii sugerează că multe cazuri de infecții genitale „asimptomatice" cu HSV-2 sunt de fapt nerecunoscute. Atunci când persoanelor seropozitive „asimptomatice" li se arată fotografii cu leziunile genitale, peste 60% identifică ulterior episoade de reactivare simptomatică. Cel mai important fapt este că aceste persoane seropozitive asimptomatice cu reactivări eliberează virusul la nivelul suprafețelor mucoase aproape la fel de frecvent ca acelea cu boală simptomatică. Rezervorul mare de purtători neidentificați de HSV-2 și reactivările asimptomatice frecvente ale virusului din tractul genital au menținut răspândirea continuă a herpesului genital pe mapamond. Infecția cu HSV-2 este un factor de risc independent pentru contractarea și transmiterea infecției cu HIV-1. În rândul persoanelor coinfectate, virionii HIV-1 pot fi răspândiți din leziunile herpetice ale regiunii genitale. Această diseminare poate facilita transmiterea HIV-1 prin contact sexual. Reactivarea HSV-2 este asociată cu un răspuns inflamator local persistent, care constă dintr-un număr crescut de limfocite T CD4+ îmbogățite cu CCR5, precum și de celule dendritice inflamatoare în submucoasa tegumentului genital. Aceste celule pot susține infecția și replicarea HIV și astfel este probabil să fie răspunzătoare de contractarea HIV de aproape trei ori mai frecventă în rândul persoanelor cu herpes genital. Din nefericire, terapia antivirală nu reduce această inflamație subclinică post-reactivare, probabil din cauza incapacității agenților antivirali actuali de a preveni eliberarea cantităților mici de antigen HSV în mucoasa genitală.

Infecțiile cu HSV se produc pe tot parcursul anului. Transmiterea poate avea loc prin contactul cu persoane care au leziuni ulcerative active sau cu persoane fără manifestări clinice ale infecției, dar care răspândesc HSV de pe suprafețele cutaneomucoase. Reactivarea HSV la nivelul tegumentului genital și al mucoaselor este frecventă. Prin prelevarea de probe o dată pe zi de la adulții imunocompetenți, HSV-2 poate fi izolat în culturi din tractul genital în 2-10% dintre zilele testate, iar ADN-ul HSV poate fi detectat în 20-30% dintre zile prin PCR. În cazul HSV-1 pentru secrețiile orale, cifrele corespondente sunt similare. Ratele de răspândire sunt cele mai crescute în timpul primilor ani de la infectare, cu eliberarea virionilor virali având loc în până la 30-50% dintre zile în această perioadă. Pacienții imunodeprimați eliberează HSV din mucoase cu frecvență chiar și mai crescută (20-80% dintre zile). Odată cu creșterea frecvenței de colectare a probelor (de exemplu, de patru ori pe zi), ratele de reactivare sunt de două-patru ori mai mari, cu multe episoade durând sub 12 ore. Aceste rate crescute ale reactivărilor cutaneomucoase sugerează că expunerea la HSV prin contactul sexual sau alt contact apropiat (sărut, folosirea în comun a paharelor și a tacâmurilor) este frecventă și ajută la explicarea răspândirii continue și a seroprevalenței crescute a infecțiilor cu HSV la nivel mondial. Ratele de reactivare au variații mari la nivel individual. În rândul pacienților HIV-pozitivi, numărul scăzut de limfocite T CD4+ și încărcătura virală mare se asociază cu rate crescute ale reactivării HSV. Chimioterapia antivirală zilnică pentru infecția cu HSV-2 poate reduce ratele de eliberare a virusului, dar nu elimină răspândirea sa, cuantificată prin PCR sau culturi.

SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CLINICE

HSV a fost izolat din aproape toate localizările viscerale și cutaneomucoase. Manifestările clinice și evoluția infecției cu HSV depind de zona anatomică implicată, de vârsta și de statusul imun al gazdei și de tipul antigenic al virusului. Infecțiile primare cu HSV (adică primele infecții fie cu HSV-1, fie cu HSV-2, în care gazdei îi lipsesc anticorpii anti-HSV din serul recoltat în fază acută) sunt însoțite

frecvent de semne și simptome sistemice. Prin comparație cu episoadele de recurență, infecțiile primare, care afectează atât mucoasele, cât și alte locuri, se caracterizează printr-o durată mai lungă a simptomelor și izolarea virusului din leziuni. Perioada de incubație variază de la una la 26 de zile (în medie, 6-8 zile). Ambele subtipuri virale pot determina infecții genitale sau oro-faciale, iar infecțiile cauzate de cele două subtipuri nu pot fi diferențiate din punct de vedere clinic. Totuși, frecvența de reactivare a infecției este influențată de localizarea anatomică și de tipul de virus. Infecțiile genitale cu HSV-2 au o probabilitate de reactivare de două ori mai mare și recidivează de 8-10 ori mai frecvent decât infecțiile genitale cu HSV-1. Dimpotrivă, infecțiile oro-labiale cu HSV-1 recidivează mai des decât acelea cu HSV-2. Răspândirea asimptomatică a virusului prezintă același tipar.

Infecțiile oro-faciale

Cele mai frecvente manifestări clinice în primul episod de infecție cu HSV-1 sunt gingivostomatita și faringita, iar în reactivarea infecției cu HSV-1, herpesul labial recidivant. Faringita și gingivostomatita cu HSV apar de obicei în urma infecției primare și sunt cel mai frecvent întâlnite în rândul copiilor și al adulților tineri. Semnele și simptomele clinice pot dura 3-14 zile și cuprind febră, stare de rău, mialgii, imposibilitatea de a mânca, iritabilitate și adenopatii cervicale. Leziunile pot afecta palatul moale și palatul dur, gingiile, limba, buzele și regiunea facială. Infecția cu HSV-1 sau HSV-2 a faringelui conduce de obicei la leziuni exsudative sau ulcerative ale faringelui posterior și/sau ale pilierilor amigdalieni. Leziunile limbii, ale mucoasei bucale sau ale gingiilor pot apărea mai târziu în evoluție într-o treime din cazuri. Febra cu durată de 2-7 zile și adenopatiile cervicale sunt frecvente. Poate fi dificilă diferențierea clinică a faringitei HSV de faringita bacteriană, infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* și ulcerațiile faringiene de etiologie neinfecțioasă (de exemplu, sindromul Stevens-Johnson). Nu există dovezi substanțiale care să sugereze că reactivarea infecției oro-labiale cu HSV se asociază cu faringita recurentă simptomatică.

Reactivarea HSV de la nivelul ganglionilor trigeminali poate fi asociată cu excreția asimptomatică a virusului în salivă, cu apariția ulcerațiilor mucoasei bucale sau a ulcerațiilor herpetice la marginea vermilionului buzelor sau pe tegumentul facial. Aproximativ 50-70% dintre pacienții seropozitivi la care se efectuează decompresia rădăcinii nervoase a nervului trigemen și 10-15% dintre cei care suportă extracții dentare dezvoltă infecție cu HSV oro-labială în medie la trei zile după aceste proceduri. Este dificilă diferențierea clinică a ulcerațiilor mucoasei bucale cauzate de HSV de ulcerațiile aftoase, traumatice sau induse de medicamente.

La pacienții imunodeprimați, infecția cu HSV se poate extinde în straturile mucoase și cutanate profunde. Pot apărea friabilitatea, necroza, sângerările, durerea severă și incapacitatea de a mânca sau a bea. Leziunile mucoasei inflamate (mucozită) cu HSV sunt similare din punct de vedere clinic cu cele cauzate de terapia medicamentoasă citotoxică, de traumatisme sau de infecțiile bacteriene ori fungice. Infecțiile cu HSV ulcerative persistente sunt printre cele mai frecvente infecții la pacienții cu SIDA. Infecțiile cu HSV și *Candida* se produc frecvent concomitent. Terapia antivirală sistemică accelerează vindecarea și ameliorează durerea infecțiilor cu HSV la nivelul mucoaselor la pacienții cu imunosupresie.

Frecvența reactivărilor HSV în timpul fazelor precoce ale transplantului sau ale chimioterapiei de inducție este crescută (50-90%), iar terapia sistemică profilactică cu agenți antivirali, precum aciclovir și penciclovir i.v. sau congenerii orali ai acestora, este folosită pentru reducerea ratelor de reactivare. Pacienții cu dermatită atopică pot dezvolta de asemenea infecții oro-faciale severe cu HSV (*eczema herpeticum*, eczema herpetiformă), care pot afecta rapid zone extinse de piele și pot disemina ocazional la organele interne. Eczema herpetiformă extensivă se remite prompt prin administrarea de aciclovir i.v. Eritemul polimorf poate fi de asemenea asociat infecțiilor cu HSV (vezi Fig. 11-25). Unele date sugerează că infecția cu HSV este evenimentul declanșator în 75% dintre cazurile de eritem polimorf cutanat. Antigenul HSV a fost evidențiat atât în complexele imune circulante, cât și în probele de biopsie din leziunile cutanate ale acestor persoane. Pacienții cu eritem polimorf sever asociat HSV sunt candidați pentru terapia antivirală orală cronică supresoare.

HSV-1 și virusul varicelo-zosterian (VZV) au fost implicate în etiologia paraliziei Bell (paralizia flască a porțiunii mandibulare a nervului facial). Unele studii (dar nu toate) au documentat rezoluția mai rapidă a paraliziei faciale în cazul inițierii prompte a terapiei antivirale, cu sau fără glucocorticoizi. Totuși, alte studii au indicat un beneficiu mic. Astfel nu există un consens cu privire la eficiența medicamentelor antivirale în monoterapie, a glucocorticoizilor în monoterapie sau a celor două tratamente în asociere pentru tratamentul paraliziei Bell.

Infecțiile genitale

Primul episod de herpes genital primar este caracterizat de febră, cefalee, stare generală alterată și mialgii. Durerea, pruritul, disuria, secrețiile vaginale și uretrale și limfadenopatia inghinală sensibilă la palpare sunt simptomele locale predominante. Sunt caracteristice leziunile bilaterale întinse, la nivelul organelor genitale externe **(Fig. 84-1)**. Leziunile pot fi prezente în diferite stadii, incluzând vezicule, pustule sau ulcere eritematoase dureroase. Colul uterin și uretra sunt afectate la peste 80% dintre femeile cu primul episod de infecție. Primele episoade de herpes genital la pacienții cu infecție anterioară cu HSV-1 se asociază cu simptome sistemice la puțini pacienți și vindecarea mai rapidă decât în cazul herpesului genital primar. ADN-emia subclinică a fost depistată la aproximativ 30% dintre cazurile de herpes genital primar adevărat. Evoluția clinică a primului episod acut de herpes genital este similară în cazul infecțiilor cu HSV-1 și HSV-2. Totuși, ratele de recurență a bolii genitale diferă în funcție de subtipul viral: la 12 luni, la pacienții cu primul episod de infecție cu HSV-2 și HSV-1, au fost de de 90%, respectiv de 55% (numărul mediu de recurențe fiind de 4, respectiv <1). Ratele de recurență pentru infecțiile genitale cu HSV-2 variază semnificativ interindividual și de-a lungul timpului la aceeași persoană. HSV a fost izolat din uretra și urina bărbaților și femeilor fără leziuni genitale externe. Secreția mucoidă incoloră și disuria sunt caracteristici ale uretritei cu HSV simptomatice. HSV a fost izolat de la nivelul uretrei la 5% dintre femeile cu polachidisurie. Ocazional, infecțiile tractului genital cu HSV se manifestă prin endometrită și salpingită la femei și prin prostatită la bărbați. Aproximativ 15% dintre cazurile de infecție cu HSV-2 sunt asociate cu sindroame clinice neînsoțite de leziuni, cum ar fi meningita aseptică, cervicita sau uretrita. O abordare mai



FIGURA 84-1
Herpes genital: infecție vulvară primară cu ulcerații multiple, extrem de dureroase, reliefate, confluente, superficiale la nivelul vulvei edemațiate și al perineului. Micțiunea este frecvent foarte dureroasă. Limfadenopatia inghinală asociată este frecventă. *(Retipărit cu permisiunea K Wolff, RA Johnson, D Summond: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, ed. a 5-a, New York, McGraw-Hill, 2005.)*

completă a diagnosticului diferențial al herpesului genital este prezentată în Cap. 30.

Ambele virusuri, HSV-1 și HSV-2, pot determina infecții rectale și perianale simptomatice sau asimptomatice. Proctita cu HSV este asociată în general cu raporturile sexuale anale. Totuși, răspândirea perianală subclinică a HSV este depistată la femeile și bărbații care afirmă că nu au avut raporturi sexuale anale. Acest fenomen este datorat stabilirii latenței în dermatomul sacral, consecutivă unei infecții anterioare a tractului genital, cu reactivarea ulterioară în celulele epiteliale din regiunea perianală. Aceste reactivări sunt frecvent subclinice. Simptomele de proctită cu HSV sunt durere anorectală, secreții anorectale, tenesme rectale și constipație. Sigmoidoscopia evidențiază leziuni ulcerative pe 10 cm distali ai mucoasei rectale. Biopsiile rectale relevă ulcerații ale mucoasei, necroză, infiltrate cu polimorfonucleare și limfocite în lamina propria și ocazional celule multinucleate cu incluziuni intranucleare. Leziunile herpetice perianale se găsesc și la pacienții imunosupresați care primesc terapie citotoxică. Leziunile herpetice perianale extensive și/sau proctita cu HSV sunt frecvente în rândul pacienților cu infecție cu HIV.

Panarițiul herpetic

Panarițiul herpetic – infecția degetului cu HSV – se poate produce ca o complicație a herpesului primar oral sau genital prin inocularea virusului printr-o breșă în suprafața epidermului sau prin introducerea directă a virusului la nivelul mâinii în cadrul unei expuneri profesionale sau de alt tip. Printre semnele și simptomele clinice se numără edemul cu debut brusc, eritemul și sensibilitatea la palpare, localizate la nivelul degetului infectat. Se observă leziunile veziculoase sau pustuloase la vârful degetului, care nu pot fi deosebite din punct de vedere clinic de cele produse de infecția bacteriană piogenă. Febra, limfadenita și limfadenopatiile epitrohleare și axilare sunt frecvente. Infecția poate recidiva. Diagnosticul prompt este esențial pentru evitarea terapiei chirurgicale inutile și potențial dăunătoare și/sau a transmiterii. De obicei este recomandată chimioterapia antivirală (vezi mai jos).

Herpes gladiatorum

HSV poate infecta aproape orice zonă a pielii. La luptători au fost descrise infecții cutaneomucoase cu HSV ale toracelui, urechilor, feței și mâinilor. Transmiterea lor este facilitată de traumatismele pielii produse în timpul luptelor. Câteva epidemii recente au ilustrat importanța diagnosticului și a terapiei prompte pentru limitarea răspândirii acestei infecții.

Infecțiile oculare

Infecția cu HSV oculară este cea mai frecventă cauză de cecitate corneeană în SUA. Cheratita cauzată de HSV se manifestă prin durere cu debut brusc, vedere neclară, chemozis, conjunctivită și leziuni dendritice caracteristice ale corneei. Utilizarea glucocorticoizilor locali poate exacerba simptomatologia și poate conduce la afectarea structurilor profunde ale ochiului. Debridarea, tratamentul antiviral topic și/sau terapia cu IFN accelerează vindecarea. Totuși recurențele sunt frecvente, iar structurile oculare mai profunde pot fi afectate prin mecanisme imunopatologice. Cheratita stromală cauzată de HSV pare să fie legată de distrugerea dependentă de limfocitele T a țesutului corneean profund. Se consideră că un factor al acestei infecții este un epitop al HSV-1 autoreactiv cu antigenii corneeni țintiți de limfocitele T. Corioretinita, de obicei o manifestare a infecției cu HSV diseminate, se poate produce la nou-născuți sau la pacienții cu infecție cu HIV. HSV și VZV pot determina retinită necrozantă acută, manifestare rară, dar severă.

Infecțiile sistemului nervos central și periferic

HSV este responsabil de 10-20% din toate cazurile de encefalită virală sporadică în SUA. Incidența anuală estimată este de 2,3 cazuri la un milion de locuitori. Cazurile apar pe tot parcursul anului, iar distribuția vârstei pare să fie bifazică, cu vârfuri în grupele de vârstă 5-30 de ani și peste 50 de ani. HSV-1 determină peste 95% dintre cazuri.

Patogeneza encefalitei cauzate de HSV variază. La copii și la adulții tineri infecția primară cu HSV poate conduce la encefalită. Se presupune că virusul exogen pătrunde în SNC prin diseminare neurotropă din periferie prin intermediul bulbului olfactiv. Totuși majoritatea adulților cu encefalită cauzată de HSV prezintă dovezi clinice sau serologice ale

infecției cutaneomucoase cu HSV-1 înainte de debutul simptomelor SNC. În circa 25% dintre cazurile examinate tulpinile de HSV-1 din orofaringe și din țesutul cerebral ale aceluiași pacient diferă. Astfel, unele cazuri pot apărea în urma reinfecției cu altă tulpină de HSV-1 care ajunge în SNC. Pentru a explica replicarea activă a HSV în zone localizate ale SNC la persoane ale căror tulpini izolate din ganglioni și SNC sunt similare, au fost propuse două teorii. Reactivarea infecției latente cu HSV-1 din rădăcinile nervilor trigemeni sau vegetativi poate fi asociată cu diseminarea virusului în SNC prin intermediul nervilor care inervează fosa craniană mijlocie. Prezența ADN-ului de HSV a fost demonstrată prin hibridizarea ADN în țesutul cerebral obținut la autopsie, chiar și în cazul adulților sănătoși. Astfel, reactivarea infecției SNC aflate în stadiul de latență de mult timp poate fi un alt mecanism responsabil pentru dezvoltarea encefalitei cu HSV.

Studiile recente au identificat existența polimorfismului genetic pentru două gene separate în rândul familiilor cu frecvență crescută a encefalitei cu HSV. Celulele mononucleare din sângele periferic al acestor pacienți (predominant copii) par să secrete niveluri scăzute de IFN ca răspuns la HSV. Aceste observații sugerează că unele cazuri de encefalită cu HSV sporadică pot fi legate de factori determinanți genetici ai gazdei.

Tabloul clinic caracteristic al encefalitei cu HSV cuprinde febra cu debut brusc și semnele și simptomele neurologice de focar, în special în lobul temporal **(Fig. 84-2)**. Este dificilă diferențierea clinică a encefalitei cu HSV de alte encefalite virale, infecții localizate sau procese neinfecțioase. Creșterea proteinorahiei, leucocitoza (predominant limfocite) și creșterea numărului de eritrocite în LCR din cauza necrozei hemoragice sunt frecvente. Deși biopsia cerebrală a fost standardul de aur pentru diagnosticarea encefalitei cauzate de HSV, un test PCR cu sensibilitate și specificitate crescute pentru detectarea ADN-ului de HSV în LCR a înlocuit în mare măsură biopsia pentru diagnosticarea infecției SNC. Deși titrurile de anticorpi anti-HSV în LCR și în ser cresc în majoritatea cazurilor de encefalită cu HSV, creșterea se produce rar mai devreme de 10 zile de la debutul bolii și astfel, în general, sunt utile doar retrospectiv, nu și pentru stabilirea diagnosticului clinic precoce. Demonstrarea prezenței antigenilor, a ADN-ului sau a replicării HSV în țesutul cerebral obținut prin biopsie are o sensibilitate mare și o rată a complicațiilor mică. Examinarea acestui tip de țesut oferă și oportunitatea cea mai bună de a recunoaște cauze alternative, potențial tratabile, de encefalită. Medicația antivirală cu aciclovir reduce rata mortalității cauzate de encefalita cu HSV. Totuși, chiar și în cazul administrării terapiei, sechelele neurologice sunt frecvente, în special în rândul persoanelor cu vârsta de peste 50 de ani. Majoritatea experților recomandă administrarea de aciclovir i.v. la pacienții cu presupusă encefalită cu HSV până la confirmarea diagnosticului sau până la stabilirea unui diagnostic alternativ. Toate cazurile confirmate trebuie tratate cu aciclovir i.v. (30 mg/kgc pe zi în trei prize, timp de 14-21 de zile). După terminarea tratamentului a fost raportată recidiva clinică a encefalitei, cu necesitatea reluării terapiei. Din acest motiv, unii experți în domeniu preferă tratamentul inițial cu durata de 21 de zile, iar mulți dintre aceștia continuă terapia până când ADN-ul HSV a fost eliminat din LCR.

ADN-ul HSV a fost depistat în LCR la 3-15% dintre persoanele care s-au prezentat la spital cu meningită aseptică. Meningita cu HSV, întâlnită de obicei în asociere cu infecția

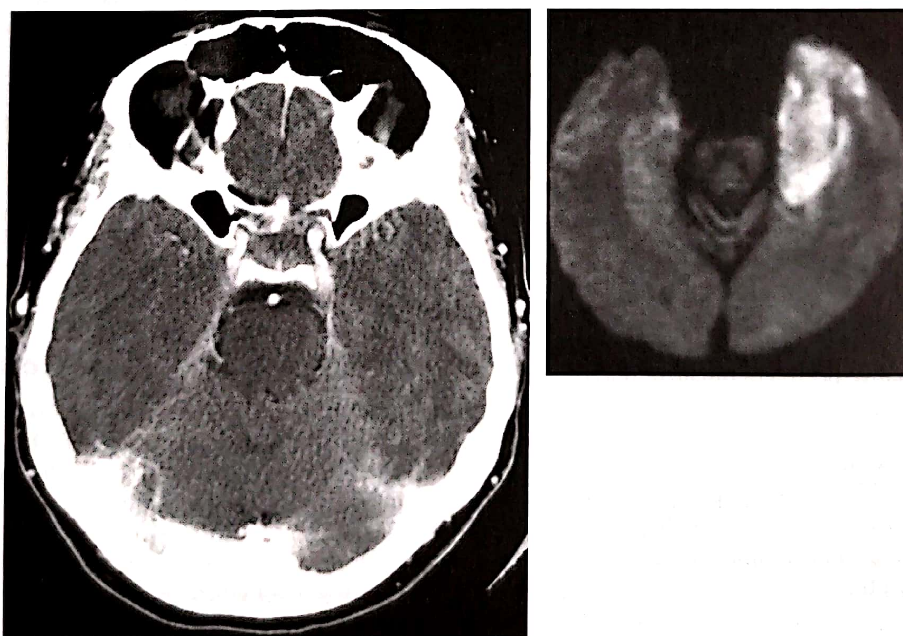


FIGURA 84-2
Tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică ponderată prin difuziune a creierului unui pacient cu encefalită de lob temporal stâng cu virusul herpes simplex.

genitală primară cu HSV, este o boală acută, autolimitată, care se manifestă prin febră, cefalee şi fotofobie uşoară şi durează 2-7 zile. Pleiocitoza limfocitară în LCR este caracteristică. Sechelele neurologice ale meningitei cu HSV sunt rare. HSV este cea mai frecventă cauză identificată de meningită limfocitară recurentă (meningita Mollaret). Demonstrarea prezenţei anticorpilor împotriva HSV în LCR sau persistenţa ADN-ului HSV în LCR pot stabili diagnosticul. La persoanele cu recurenţe frecvente de meningită cu HSV, terapia antivirală zilnică a redus frecvenţa acestor episoade.

A fost raportată disfuncţia sistemului nervos vegetativ, în special a regiunii sacrale, în asociere cu infecţiile cu HSV şi cu VZV. Poate fi afectată sensibilitatea sau pot apărea parestezii la nivelul feselor sau al regiunii perineale, retenţie de urină, constipaţie, pleiocitoză în LCR şi impotenţă la bărbaţi. Simptomele par să se remită lent pe parcursul câtorva zile sau săptămâni. Ocazional, hipoestezia şi/sau senzaţia de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare pot persista mai multe luni. Rareori, infecţia cu HSV poate fi urmată de mielită transversă, care se manifestă prin paralizie simetrică rapid progresivă a membrelor inferioare sau prin sindromul Guillain-Barré. În mod similar, afectarea sistemului nervos periferic (paralizia Bell) sau polinevrita craniană pot fi legate de reactivarea infecţiei cu HSV-1. Hipoestezia tranzitorie la nivelul regiunii cutanate inervate de nervul trigemen şi disfuncţia sistemului vestibular (cuantificată prin electronistagmografie) sunt semne predominante ale bolii. Nu se cunoaşte până în prezent dacă chimioterapia antivirală poate înlătura aceste semne sau le poate atenua frecvenţa şi severitatea.

Infecţiile viscerale

Infecţia cu HSV a viscerelor apare de obicei în urma viremiei, iar afectarea multiplă de organ este frecventă. Totuşi, ocazional, manifestările clinice ale infecţiei cu HSV se localizează doar la nivelul esofagului, al plămânului sau al ficatului. Esofagita cu HSV poate apărea: prin răspândirea directă a infecţiei orofaringiene cu HSV la nivelul esofagului sau *de novo,* prin reactivarea şi diseminarea HSV în mucoasa esofagiană prin nervul vag. Simptomele predominante ale esofagitei cu HSV sunt odinofagia, disfagia, durerea substernală şi scăderea ponderală. Apar multiple ulceraţii ovale pe fond eritematos, însoţite sau nu de pseudomembrane albe parcelare. Cel mai frecvent afectată este porţiunea distală a esofagului. În cazul afectării întinse, friabilitatea difuză se poate extinde în întregul esofag. Examenul endoscopic şi cel baritat nu pot diferenţia în mod sigur esofagita cauzată de HSV de esofagita cu *Candida* sau de ulceraţiile esofagiene produse de ingestia de lichide fierbinţi, de radiaţii sau de substanţe corozive. Probele cele mai utile pentru diagnostic sunt reprezentate de secreţiile prelevate endoscopic în vederea efectuării examenului citologic, a culturilor sau a detectării ADN prin PCR. De obicei chimioterapia sistemică antivirală reduce severitatea şi durata simptomelor şi conduce la vindecarea ulceraţiilor esofagiene.

Pneumonita cauzată de HSV este rară, cu excepţia pacienţilor imunodeprimaţi sever, şi se poate dezvolta în urma extinderii traheobronşitei herpetice în parenchimul pulmonar. De obicei se produce o pneumonită necrozantă focală. Poate avea loc şi diseminarea hematogenă a virusului de la nivelul afecţiunii cutaneomucoase orale sau genitale, conducând la pneumonită interstiţială bilaterală. Agenţii patogeni bacterieni, fungici sau parazitari sunt prezenţi frecvent în pneumonita cauzată de HSV. Rata de mortalitate pentru pneumonia cauzată de HSV netratată la pacienţii imunodeprimaţi este crescută (>80%). HSV a fost izolat şi din tractul respirator inferior la persoanele cu sindromul de detresă respiratorie acută şi la cele intubate timp îndelungat. Majoritatea experţilor în domeniu consideră că prezenţa HSV în aspiratele traheale în aceste situaţii se datorează reactivării HSV la nivelul regiunii traheale şi traheitei localizate la persoanele care necesită intubare mult timp. Aceşti pacienţi trebuie evaluaţi pentru a decela extinderea infecţiei cu HSV în parenchimul pulmonar. Nu au fost realizate studii controlate pentru evaluarea impactului agenţilor antivirali folosiţi împotriva HSV asupra mortalităţii şi morbidităţii asociate sindromului de detresă respiratorie acută. Este neclar rolul jucat de infecţia cu HSV a tractului respirator inferior în ratele globale de morbiditate şi de mortalitate asociate cu aceste afecţiuni. HSV este o cauză rară de hepatită la pacienţii imunocompetenţi. Infecţia cu HSV hepatică se manifestă prin febră, creşteri importante ale nivelurilor bilirubinei şi aminotransferazelor serice şi leucopenie (<4 000 leucocite/μL). Poate apărea şi coagularea intravasculară diseminată.

Alte complicaţii raportate ale infecţiei cu HSV sunt artrita monoarticulară, necroza suprarenaliană, trombocitopenia idiopatică şi glomerulonefrita. Infecţia diseminată cu HSV este rară la pacienţii imunocompetenţi. La pacienţii imunocompromişi, cu arsuri sau malnutriţi, HSV diseminează ocazional, cu afectarea altor organe interne precum glandele suprarenale, pancreasul, intestinul subţire şi cel gros şi măduva osoasă. Rareori, infecţia primară cu HSV în sarcină diseminează şi poate fi asociată cu decesul atât al mamei, cât şi al copilului. Aceste evenimente rare sunt asociate în general cu contractarea infecţiei primare în cel de-al treilea trimestru. Infecţia diseminată cu HSV este detectată cel mai eficient prin prezenţa ADN-ului de HSV în plasmă sau în sânge.

Infecţiile neonatale cu HSV

Dintre toate populaţiile infectate cu HVS, nou-născuţii (sugarii cu vârsta sub 6 săptămâni) înregistrează frecvenţa cea mai mare de infecţie viscerală şi/sau a SNC. În absenţa terapiei, rata globală de deces din cauza herpesului neonatal este de 65%. Sub 10% dintre nou-născuţii cu infecţie a SNC se dezvoltă normal. Deşi leziunile cutanate reprezintă semnul asociat bolii cel mai frecvent recunoscut, mulţi sugari nu dezvoltă deloc leziuni sau acest fapt se întâmplă în fazele avansate ale bolii. De obicei infecţia neonatală este contractată perinatal prin contactul la naştere cu secreţiile genitale infectate. S-au raportat cazuri de sugari cu infecţie congenitală. În majoritatea seriilor de cazuri, 30% dintre infecţiile neonatale cu HSV sunt cauzate de HSV-1 şi 70% sunt cauzate de HSV-2. Riscul de a dezvolta infecţie neonatală cu HSV este de 10 ori mai mare pentru un copil născut de o mamă care a contractat HSV de curând comparativ cu alţi copii. Infecţiile neonatale cu HSV-1 pot fi contractate şi prin contact postnatal cu membrii apropiaţi ai familiei care prezintă infecţie oro-labială cu HSV-1, simptomatică sau asimptomatică, ori prin transmiterea nosocomială în cadrul spitalului. Toţi nou-născuţii cu diagnosticul prezumtiv de herpes trebuie trataţi cu aciclovir i.v. Chimioterapia

antivirală cu aciclovir i.v. în doză mare (60 mg/kgc pe zi) a scăzut rata de mortalitate prin herpes neonatal la 15%. Totuși, ratele de morbiditate, în special în rândul copiilor cu infecție cu HSV-2 cu afectarea SNC, sunt încă foarte crescute.

HSV în sarcină

În SUA, 22% dintre toate femeile însărcinate și 55% dintre gravidele de culoare non-hispanice sunt seropozitive pentru HSV-2. Totuși riscul de transmitere de la mamă la copil în perioada perinatală este maxim atunci când infecția este contractată aproape de momentul nașterii de către femeile anterior seronegative pentru HSV. Manifestările clinice ale herpesului genital recurent, printre care frecvența infecțiilor subclinice comparativ cu infecțiile clinice, durata persistenței leziunilor, durerea și simptomele constituționale, sunt similare la femeile însărcinate și la cele neînsărcinate. Recurențele cresc ca frecvență pe parcursul sarcinii. Totuși, atunci când femeile sunt seropozitive pentru HSV-2 la debutul sarcinii, nu se întâlnesc efecte neonatale (inclusiv asupra greutății la naștere sau a vârstei gestaționale). Infecțiile aflate la primul episod în sarcină au consecințe mai severe pentru mamă și copil. La mamă se produce ocazional diseminarea la nivelul organelor interne în timpul celui de-al treilea trimestru, dar pot apărea și nașterea prematură sau retardul de creștere intrauterină. Contractarea infecției primare în timpul sarcinii, indiferent dacă este implicat HSV-1 sau HSV-2, prezintă riscul transmiterii transplacentare a virusului la copil și poate conduce la avort spontan, deși acesta este relativ rar. Majoritatea experților în domeniu recomandă tratamentul antiviral al infecțiilor genitale cu HSV nou dobândite în timpul sarcinii cu aciclovir (400 mg de trei ori pe zi) sau valaciclovir (500-1 000 mg de două ori pe zi), timp de 7-10 zile. Totuși efectul acestui tratament asupra transmiterii este necunoscut. Rata de prevalență a HSV-2 crescută în sarcină și incidența scăzută a bolii neonatale (un caz la 6 000-20 000 de nașteri) arată că doar câțiva copii au risc pentru contractarea HSV. În consecință, nașterea prin cezariană nu este justificată la toate femeile cu boală genitală recurentă. Deoarece transmiterea intrapartum a infecției este responsabilă pentru majoritatea cazurilor, doar la femeile care răspândesc HSV în momentul nașterii trebuie luată în considerare nașterea prin operație cezariană. Câteva studii au arătat că nu există corelație între recurența răspândirii virusului înainte de naștere și răspândirea virusului la termen. Astfel, monitorizarea virusologică săptămânală și amniocenteza nu sunt recomandate.

Frecvența transmiterii de la mamă la copil este semnificativ mai mare în rândul femeilor care se infectează cu HSV în apropierea nașterii (30-50%) comparativ cu cele la care infecția cu HSV-2 se reactivează la momentul nașterii (<1%). Deși anticorpii materni împotriva HSV-2 sunt protectori, anticorpii anti-HSV-1 oferă protecție scăzută sau nulă împotriva infecției neonatale cu HSV-2. Infecția genitală primară cu HSV-1 conduce la un risc de transmitere deosebit de crescut în timpul sarcinii și este responsabilă pentru o proporție tot mai mare din cazurile de HSV neonatal. Mai mult decât atât, în timpul reactivării, HSV-1 pare să se transmită mai des decât HSV-2 la nou-născut. La doar 2% dintre femeile seropozitive pentru HSV-2 se izolează virusul din secrețiile cervicale la momentul nașterii, iar doar 1% dintre copiii expuși în acest fel dezvoltă infecția, probabil datorită efectului protector al anticorpilor transferați de la mamă și titrurilor virale mai scăzute în timpul reactivării. În pofida frecvenței scăzute a transmiterii HSV în această situație, 30-50% dintre copiii cu HSV neonatal se nasc din mame cu herpes genital stabilit.

Izolarea HSV din tampoanele cervicovaginale recoltate la momentul nașterii este cel mai mare factor de risc pentru transmiterea intrapartum a HSV (riscul relativ = 346). Totuși, se descriu în literatură și cazuri de transmitere intrapartum în care culturile au fost negative, iar testele PCR au fost pozitive. Infecția nouă cu HSV [raportul cotelor – *odds ratio* (OR) = 49], izolarea HSV-1 comparativ cu HSV-2 (OR = 35), detectarea HSV la nivel cervical comparativ cu cea la nivel vulvar (OR = 15), folosirea electrozilor montați pe scalpul fetal (OR = 3,5) și vârsta tânără a mamei conferă un risc suplimentar de transmitere, în timp ce nașterea prin cezariană are rol protector (OR = 0,14). Examenul clinic are o valoare predictivă scăzută în ceea ce privește absența răspândirii virusului, iar testul PCR depășește cu mult culturile în privința sensibilității și a vitezei. În consecință, detectarea prin tehnici PCR a virusului la debutul travaliului trebuie folosită în cadrul procesului decizional în cazul femeilor cu anticorpi anti-HSV-2. Datorită faptului că nașterea prin cezariană pare să fie un mijloc eficient de a reduce transmiterea materno-fetală, pacientele cu herpes genital recurent trebuie încurajate să vină la spital mai devreme la momentul nașterii, pentru examinarea atentă a organelor genitale externe și a colului, precum și pentru recoltarea unei probe în vederea izolării virusului. Femeile fără dovada prezenței leziunilor ar trebui să nască pe cale vaginală. Prezența leziunilor active pe col sau pe organele genitale externe reprezintă o indicație pentru nașterea prin cezariană.

Dacă s-a produs expunerea în cadrul primului episod de infecție (de exemplu, dacă testele serologice arată că mama este seronegativă sau dacă mama este seropozitivă pentru HSV-1, iar la naștere se izolează HSV-2), mulți experți în domeniu recomandă inițierea la copil a terapiei antivirale cu aciclovir i.v. Trebuie cel puțin recoltate probe pentru culturi virale și PCR de la nivelul gâtului, al nazofaringelui, al ochilor și al rectului acestor copii, imediat și la intervale de 5-10 zile. Letargia, leziunile cutanate și febra trebuie evaluate cu promptitudine. Toți copiii la care se izolează HSV la 24 de ore de la naștere trebuie tratați cu aciclovir i.v. în dozele recomandate.

DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticarea infecțiilor cu HSV sunt utile atât criteriile clinice, cât și cele de laborator. Diagnosticul clinic poate fi stabilit cu precizie atunci când sunt prezente leziuni veziculare multiple caracteristice pe un fond eritematos. Totuși, ulcerațiile herpetice pot semăna cu ulcerațiile cutanate de altă etiologie. Infecțiile cu HSV ale mucoaselor se pot manifesta și sub forma uretritei și a faringitei neînsoțite de leziuni cutanate. Astfel, se recomandă teste de laborator pentru confirmarea diagnosticului și ghidarea terapiei. Colorarea probelor obținute prin raclajul de la baza leziunilor folosind colorația Wright, Giemsa (tehnica Tzanck) sau Papanicolau, pentru detectarea celulelor gigante sau a incluziunilor intranucleare din infecția cu *Herpesvirus*, este o procedură descrisă cu acuratețe; totuși, puțini clinicieni sunt experimentați în aceste tehnici, sensibilitatea frotiurilor este

scăzută (<30% pentru tampoanele prelevate de la nivelul mucoaselor), iar aceste metode citologice nu diferențiază infecția cu HSV de cea cu VZV.

Metodele de laborator cele mai eficiente pentru confirmarea infecției cu HSV sunt detectarea virusului, a antigenilor virali sau a ADN-ului viral în proba obținută prin raclaj de la nivelul leziunilor. Detectarea ADN-ului HSV prin PCR este cea mai sensibilă tehnică de laborator pentru depistarea infecțiilor mucoase sau viscerale cu HSV și ar trebui utilizată atunci când este disponibilă. HSV determină un efect citopatic, perceptibil într-o varietate de sisteme de culturi de celule, care poate fi identificat în decurs de 48-96 de ore după inoculare. Metodele de amplificare a culturilor cu colorarea ulterioară pentru antigenul HSV au scurtat durata necesară pentru identificarea HSV la <24 de ore. Sensibilitatea tuturor metodelor de detecție depinde de stadiul leziunilor (cu sensibilitate mai mare în cazul leziunilor veziculare decât în cazul celor ulcerative), dacă pacientul se află la primul episod de boală sau este o recurență (sensibilitatea fiind mai mare în cazul primului episod) și dacă proba provine de la un pacient imunodeprimat sau imunocompetent (cantitatea de antigen sau de ADN fiind mai mare în cazul pacienților imunodeprimați). Testele de laborator de confirmare permit subtiparea virusului, informațiile cu privire la subtip putând să fie utile din punct de vedere epidemiologic și să ajute la anticiparea frecvenței reactivărilor după primul episod de infecție oro-labială sau genitală cu HSV.

Probele de ser recoltate în faza acută și în faza de convalescență pot fi utile pentru demonstrarea seroconversiei în timpul infecțiilor primare cu HSV-1 sau HSV-2. Totuși puține teste disponibile precizează titrurile, iar creșterile valorilor index nu reflectă primul episod la toți pacienții. Testele serologice bazate pe proteine cu specificitate de tip ar trebui folosite pentru identificarea purtătorilor asimptomatici de HSV-1 sau HSV-2. Nu este disponibilă nicio metodă fiabilă de detecție a IgM pentru diagnosticarea infecției acute cu HSV.

Câteva studii au arătat că persoanele cu infecție cu HSV-2 inițial nedepistată pot fi instruite să identifice reactivările simptomatice. Persoanele seropozitive pentru HSV-2 trebuie instruite cu privire la reactivările subclinice în mucoasele ascunse vederii (de exemplu, colul uterin, uretra, regiunea perianală) sau în ulcerațiile microscopice care pot fi asimptomatice. Transmiterea infecției în timpul acestor reactivări este clar stabilită. Persoanele seropozitive pentru HSV-2 trebuie educate cu privire la posibilitatea crescută de răspândire asimptomatică a virusului și la rolul pe care prezervativul (masculin sau feminin) ar putea să-l joace în reducerea transmiterii. S-a dovedit că terapia antivirală cu valaciclovir (500 mg pe zi în priză unică) reduce posibilitatea transmiterii HSV-2 între partenerii sexuali.

TRATAMENT Infecțiile cu virusul herpes simplex

Multe aspecte ale infecțiilor cu HSV cutaneomucoase sau viscerale sunt influențate de chimioterapia antivirală. În cazul infecțiilor cutaneomucoase, aciclovirul și compușii înrudiți, famciclovir și valaciclovir, au fost componenta principală a terapiei. Câțiva agenți antivirali sunt disponibili pentru administrarea topică în infecțiile oculare cu HSV: idoxuridină, trifluorotimidină, vidarabină topică și cidofovir. În cazul encefalitei cauzate de HSV și al herpesului neonatal, tratamentul de elecție este aciclovir i.v.

Toți agenții antivirali autorizați pentru utilizarea împotriva HSV inhibă ADN-polimeraza virală. Una dintre clasele de medicamente, al cărei reprezentat tipic este aciclovirul, este formată din compuși care constituie substratul pentru enzima virală timidin-kinaza (TK). Aciclovir, ganciclovir, famciclovir și valaciclovir sunt fosforilați selectiv la forma monofosfat în celulele infectate cu virus. Enzimele celulare transformă forma monofosfat a medicamentului în trifosfat, care ulterior este încorporat în lanțul ADN-ului viral. Aciclovir este medicamentul cel mai frecvent folosit pentru tratamentul infecțiilor cu HSV și este disponibil sub formă de preparate cu administrare intravenoasă, orală și topică. Valaciclovir, esterul valil al aciclovirului, prezintă o biodisponibilitate mai mare decât aciclovirul și astfel poate fi administrat mai puțin frecvent. Famciclovir, preparatul oral de penciclovir, este eficient clinic pentru tratamentul unei varietăți de infecții cu HSV-1 și HSV-2. Ganciclovir este activ împotriva ambelor tipuri de infecții, cu HSV-1 și cu HSV-2. Totuși, este mai toxic decât aciclovir, valaciclovir și famciclovir și în general nu este recomandat pentru tratamentul infecțiilor cu HSV. Unele cazuri raportate, dar neconfirmate sugerează că ganciclovir ar putea fi de asemenea mai puțin eficient decât aciclovir pentru tratamentul infecțiilor cu HSV. Toți cei trei compuși recomandați (aciclovir, valaciclovir și famciclovir) s-au dovedit eficienți în scurtarea duratei simptomelor și a persistenței leziunilor din infecțiile cutaneomucoase cu HSV, atât la pacienții imunocompromiși, cât și la cei imunocompetenți (**Tabelul 84-1**). Preparatele i.v. și orale previn reactivarea HSV la pacienții imunocompromiși seropozitivi în timpul instituirii chimioterapiei sau în perioada imediat următoare transplantului de organe sau de măduvă osoasă. Terapia supresivă cronică administrată zilnic reduce frecvența reactivărilor bolii în rândul pacienților cu herpes genital sau labial frecvent. Doar valaciclovirul a fost introdus în studii clinice care au demonstrat reducerea transmiterii infecției cu HSV-2 între partenerii sexuali. Aciclovirul i.v. (30 mg/kgc pe zi, administrat în perfuzie de 10 mg/kgc timp de o oră, la intervale de 8 ore) este eficient pentru reducerea ratelor de morbiditate și de mortalitate ale encefalitei cu HSV. Inițierea precoce a terapiei este un factor de importanță critică pentru prognostic. Efectul advers principal asociat cu administrarea aciclovirului i.v. este insuficiența renală tranzitorie, de obicei cauzată de cristalizarea compusului în parenchimul renal. Această reacție adversă poate fi evitată dacă medicamentul este administrat lent timp de o oră și dacă pacientul este hidratat corespunzător. Datorită faptului că nivelurile de aciclovir din LCR sunt în medie doar 30-50% din nivelurile plasmatice, doza de aciclovir folosită pentru infecțiile SNC este de 30 mg/kgc pe zi, dublă față de 15 mg/kgc pe zi, doza folosită pentru tratamentul bolii cutaneomucoase și viscerale. Pentru infecția neonatală cu HSV sunt folosite doze și mai mari de aciclovir i.v. (60 mg/kgc pe zi în trei prize).

TABELUL 84-1

CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ A INFECȚIEI CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (HSV)

I. Infecțiile cu HSV cutaneomucoase

A. Infecțiile la pacienții imunosupresați

1. *Episoade primare sau recurente acute simptomatice*: Aciclovir i.v. (5 mg/kgc la 8 ore) sau aciclovir oral (400 mg de 4 ori/zi), famciclovir (500 mg de două-trei ori/zi) sau valaciclovir (500 mg de două ori/zi) sunt eficiente. Durata tratamentului poate varia între 7 și 14 zile.
2. *Supresia reactivării bolii (genitală sau oro-labială)*: Aciclovir i.v. (5 mg/kgc la 8 ore) sau valaciclovir oral (500 mg de două ori/zi) sau aciclovir oral (400 mg de 3-5 ori/zi) previn recăderile în perioada imediată (30 de zile) după transplant. Prevenția pe termen lung a reactivării HSV este utilizată frecvent la pacienții cu imunosupresie continuă. La pacienții cu transplant de măduvă osoasă sau transplant renal, valaciclovir oral (2 g/zi) este de asemenea eficient în prevenirea infecției cu CMV. Valaciclovir oral în doza de 4 g/zi a fost asociat cu purpura trombotică trombocitopenică după utilizarea îndelungată la pacienții HIV-pozitivi. La persoanele infectate cu HIV, aciclovir oral (400-800 mg de două ori/zi), valaciclovir (500 mg de două ori/zi) sau famciclovir (500 mg de două ori/zi) sunt eficiente în reducerea reactivărilor clinice și subclinice ale HSV-1 și HSV-2.

B. Infecțiile la pacienții imunocompetenți

1. *Herpes genital*
   a. *Primul episod*: Aciclovir oral (200 mg de 5 ori/zi sau 400 mg de 3 ori/zi), valaciclovir (1 g de două ori/zi) sau famciclovir (250 mg de două ori/zi) timp de 7-14 zile sunt eficiente. Aciclovir i.v. (5 mg/kgc la 8 ore, timp de 5 zile) se administrează în cazul formei severe de boală sau al complicațiilor neurologice, precum meningita aseptică.
   b. *Herpes genital recurent simptomatic*: Se preferă scheme terapeutice de scurtă durată (1-3 zile) datorită costului scăzut, probabilității aderenței și caracterului convenabil. Aciclovir oral (800 mg de 3 ori/zi, timp de două zile), valaciclovir (500 mg de două ori/zi, timp de 3 zile) sau famciclovir (750 mg sau 1 000 mg de două ori/zi, timp de o zi, 1 500 mg în doză unică sau 500 mg doză de încărcare, urmată de 250 mg la 12 ore, timp de 3 zile) au eficacitate în scurtarea duratei leziunilor. Alte opțiuni sunt aciclovir oral (200 mg de 5 ori/zi), valaciclovir (500 mg de două ori/zi) și famciclovir (125 mg de două ori/zi, timp de 5 zile).
   c. *Supresia herpesului genital recurent*: Aciclovir oral (400-800 mg de două ori/zi) sau valaciclovir (500 mg/zi). Pacienții cu peste 9 episoade/an ar trebui să utilizeze valaciclovir oral (1 g/zi sau 500 mg de două ori/zi) sau famciclovir (250 mg de două ori/zi sau 500 mg de două ori/zi).
2. *Infecțiile cu HSV oro-labiale*
   a. *Primul episod*: Aciclovir oral (200 mg de 4-5 ori/zi); poate fi utilizată o suspensie de aciclovir oral (600 mg/m^2 de 4 ori/zi). Famciclovir oral (250 mg de două ori/zi) sau valaciclovir (1g de două ori/zi) au fost folosite în clinică.
   b. *Episoadele recurente*: Dacă este inițiată la debutul prodromului, terapia în doză unică sau terapia de o zi reduce eficient durerea și grăbește vindecarea. Schemele includ famciclovir oral (1 500 mg în doză unică sau 750 mg de două ori/zi, timp de o zi) sau valaciclovir (2 g în doză unică sau 2 g de două ori/zi, timp de o zi). Terapia autoinițiată cu penciclovir cremă, 6 aplicări/zi, grăbește în mod eficient vindecarea herpesului oro-labial. Și aciclovir cremă grăbește vindecarea.
   c. *Supresia reactivării herpesului oro-labial*: Dacă este început înainte de expunere și este continuat pe toată durata expunerii (frecvent 5-10 zile), aciclovir oral (400 mg de două ori/zi) previne reactivarea infecției cu HSV recurente asociate cu expunerea solară intensă.
3. *Profilaxia chirurgicală a infecției cu HSV orale sau genitale*: Câteva intervenții chirurgicale precum peelingul cu laser, decompresia rădăcinii nervului trigemen și chirurgia discului lombar au fost asociate cu reactivarea HSV. Aciclovir i.v. (3-5 mg/kgc la 8 ore) sau aciclovir oral (800 mg de două ori/zi), valaciclovir (500 mg de două ori/zi) sau famciclovir (250 mg de două ori/zi) reduc eficient reactivarea. Tratamentul ar trebui început cu 48 de ore înaintea intervenției și continuat timp de 3-7 zile după.
4. *Panarițiul herpetic*: Aciclovir oral (200 mg de 5 ori/zi; alternativ: 400 mg de 3 ori/zi) timp de 7-10 zile.
5. *Proctita cu HSV*: Aciclovir oral (400 mg de 5 ori/zi) este eficient în scurtarea evoluției infecției. La pacienții imunosupresați sau la cei cu infecții severe poate fi util aciclovir i.v. (5 mg/kgc la 8 ore).
6. *Infecțiile herpetice oculare*: În cheratita acută sunt eficiente tratamentele topice cu trifluorotimidină, vidarabină, idoxuridină, aciclovir, penciclovir și interferon. Posibil să fie necesară debridarea. Steroizii topici pot agrava boala.

II. Infecțiile cu HSV ale SNC

A. *Encefalita cu HSV*: Aciclovir i.v. (10 mg/kgc la 8 ore; 30 mg/kgc/zi) timp de 10 zile sau până când ADN-ul HSV nu mai este detectat în LCR.

B. *Meningita aseptică datorată HSV*: Nu există studii privind terapia antivirală sistemică. Dacă este necesar tratamentul, se recomandă aciclovir i.v. (15-30 mg/kgc/zi).

C. *Radiculopatia vegetativă (autonomă)*: Nu există studii științifice. Majoritatea experților recomandă tratamentul de probă cu aciclovir i.v.

III. Infecțiile neonatale cu HSV: Aciclovir oral (60 mg/kgc/zi, divizat în 3 doze). Durata recomandată a tratamentului este de 21 de zile. Se recomandă monitorizarea recăderilor. Supresia continuă cu suspensie de aciclovir oral timp de 3-4 luni este recomandată de unii experți.

(continuare)

TABELUL 84-1

CHIMIOTERAPIA ANTIVIRALĂ A INFECȚIEI CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (HSV) (*CONTINUARE*)

IV. Infecțiile cu HSV viscerale

A. *Esofagita cu HSV*: Se recomandă aciclovir i.v. (15 mg/kgc/zi). La unii pacienți cu forme ușoare de imunosupresie este eficientă terapia orală cu valaciclovir sau famciclovir.

B. *Pneumonita cu HSV*: Nu există studii verificate. Se recomandă aciclovir i.v. (15 mg/kgc/zi).

V. Infecțiile cu HSV diseminate: Nu există studii verificate. Se poate încerca aciclovir i.v. (5 mg/kgc la 8 ore). Poate fi necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt dovezi clare care să ateste că acest tratament reduce riscul de deces.

VI. Eritemul polimorf asociat cu HSV: Observații anecdotice sugerează că aciclovir oral (400 mg de două-trei ori/zi) sau valaciclovir (500 mg de două ori/zi) inhibă evoluția eritemului polimorf.

VII. Infecțiile cu HSV rezistente la aciclovir: Foscarnet i.v. (40 mg/kgc la 8 ore) până la vindecarea leziunilor. Nu sunt precizate clar durata optimă a tratamentului și utilitatea continuării acestuia în vederea inhibării leziunilor. Unii pacienți pot beneficia de aplicarea cutanată de trifluorotimidină sau de gel cu cidofovir 5%.

Din ce în ce mai frecvent, pentru tratamentul infecțiilor cutaneomucoase recurente cu HSV-1 sau HSV-2 la pacienții imunocompetenți se folosesc cure de terapie cu durată mai scurtă. Terapia cu durata de o zi cu famciclovir și valaciclovir este eficientă din punct de vedere clinic, mai convenabilă și în general mai ieftină decât curele terapeutice mai lungi (Tabelul 84-1). Aceste regimuri terapeutice cu durată mică trebuie utilizate doar la persoanele imunocompetente.

SUPRESIA HERPESULUI CUTANEOMUCOS Depistarea frecvenței crescute a reactivărilor subclinice oferă un motiv întemeiat pentru utilizarea terapiei antivirale cu administrare zilnică pentru supresia reactivărilor HSV, în special la persoanele cu reactivări clinice frecvente (de exemplu, la cei cu infecție genitală cu HSV contractată recent). Persoanele imunodeprimate, inclusiv cele cu infecție cu HIV, pot beneficia de asemenea de terapia antivirală zilnică. Studiile recente au demonstrat eficiența terapiei zilnice cu aciclovir și valaciclovir pentru reducerea frecvenței reactivărilor HSV în rândul persoanelor HIV-pozitive. Schemele de tratament folosite cuprind aciclovir (400-800 mg de două ori pe zi), famciclovir (500 mg de două ori pe zi) și valaciclovir (500 mg de două ori pe zi). Într-un studiu cu persoane infectate cu HIV, valaciclovir în doză de 4 g zilnic a fost asociat cu purpura trombotică trombocitopenică. În plus, tratamentul zilnic al HSV-2 reduce titrul de ARN al HIV în plasmă (scădere cu 0,5-log) și în mucoasa genitală (scădere cu 0,33-log).

SCĂDEREA TRANSMITERII HSV LA PARTENERII SEXUALI S-a demonstrat că valaciclovir în priză unică zilnică de 500 mg reduce transmiterea HSV-2 între partenerii sexuali. Ratele de transmitere sunt mai mari dacă aceasta se produce de la bărbați la femei și în rândul persoanelor cu reactivări HSV-2 frecvente. Screeningul serologic poate fi folosit pentru identificarea cuplurilor la risc. Terapia zilnică cu valaciclovir pare să fie mai eficientă decât cea cu famciclovir în reducerea răspândirii subclinice a virusului.

REZISTENȚA LA ACICLOVIR Au fost identificate tulpini de HSV rezistente la aciclovir. Majoritatea acestora prezintă o modificare a specificității de substrat pentru fosforilarea aciclovirului. Astfel, de obicei se întâlnește rezistența încrucișată la famciclovir și valaciclovir. Ocazional apare o tulpină izolată cu o modificare a specificității TK ce este este sensibilă la famciclovir, dar rezistentă la aciclovir. La unii pacienți infectați cu virus cu deficit de TK dozele mai mari de aciclovir se asociază cu remiterea leziunilor. La alții boala clinică progresează în pofida terapiei în doză mare. Aproape toate cazurile de rezistență la aciclovir cu semnificație clinică se întâlnesc la pacienții imunocompromiși, iar tulpinile de HSV-2 sunt rezistente mai frecvent decât cele de HSV-1. Un studiu al Centrelor pentru Prevenirea și Controlul Bolilor arată că aproximativ 5% dintre tulpinile de HSV-2 provenite de la persoanele HIV-pozitive exprimă un oarecare grad de rezistență *in vitro* la aciclovir. Dintre tulpinile de HSV-2 izolate de la pacienții imunocompetenți din clinicile pentru boli cu transmitere sexuală, sub 0,5% prezintă sensibilitate scăzută la aciclovir *in vitro*. Lipsa modificărilor semnificative ale frecvenței de depistare a acestor tulpini în ultimii 20 de ani reflectă probabil rata scăzută de transmitere a tulpinilor mutante cu deficit de TK. Izolarea HSV din leziunile persistente în pofida dozelor și a nivelurilor sangvine adecvate de aciclovir trebuie să ridice suspiciunea de rezistență la aciclovir. Terapia cu medicamentul antiviral foscarnet este folositoare în cazurile cu rezistență la aciclovir (Cap. 83). Din cauza efectelor toxice și a costurilor, acest medicament este rezervat de obicei pacienților cu infecții cutaneomucoase extinse. Cidofovir este un analog nucleotidic și există sub formă de fosfonat sau monofosfat. Majoritatea tulpinilor de HSV cu deficit de TK sunt sensibile la cidofovir. Unguentul cu cidofovir accelerează vindecarea leziunilor provocate de virusurile rezistente la aciclovir. Nu au fost raportate studii clinice controlate corespunzător cu privire la administrarea sistemică a cidofovirului. Tulpinile variante cu adevărat negative pentru TK par să prezinte o capacitate scăzută de răspândire

ca urmare a neurovirulenței alterate. Această proprietate este importantă pentru prezența relativ rară a acestor tulpini la populațiile imunocompetente, chiar și în cazul utilizării în creștere a medicamentelor antivirale.

PROFILAXIE

Succesul eforturilor depuse pentru controlul bolii produse de HSV la nivel de populație prin intermediul chimioterapiei antivirale supresive și/sau al programelor educative este limitat. Metodele contraceptive de barieră (în special prezervativele) scad probabilitatea de transmitere a infecției cu HSV, în special în timpul perioadelor de eliminare asimptomatică a virusului. Atunci când leziunile sunt prezente, infecția cu HSV se poate transmite prin contact interepidermic, deși a fost folosit prezervativul. Cu toate acestea, datele disponibile sugerează că folosirea cu regularitate a prezervativului este un mijloc eficient pentru reducerea riscului de transmitere a infecției genitale cu HSV-2. Terapia antivirală cronică zilnică cu valaciclovir poate fi de asemenea parțial eficientă în reducerea contractării HSV-2, în special în rândul femeilor sensibile. Nu există studii de eficacitate pentru compararea administrării valaciclovirului cu folosirea prezervativului. Majoritatea experților în domeniu recomandă ambele metode. Necesitatea unui vaccin pentru prevenirea contractării infecției cu HSV este mare, în special având în vedere rolul jucat de HSV-2 în amplificarea dobândirii și a transmiterii HIV-1.

O parte semnificativă dintre cazurile de HSV neonatal ar putea fi prevenite prin reducerea dobândirii HSV de către femei în cel de-al treilea trimestru de sarcină. Infecția neonatală cu HSV poate surveni prin dobândirea infecției de către mamă în apropierea termenului nașterii sau prin reactivarea infecției la naștere la mamele deja infectate. Astfel, strategiile pentru scăderea numărului de infecții neonatale cu HSV sunt complexe. Unii experți recomandă ca terapia antivirală cu aciclovir sau valaciclovir să fie administrată la femeile infectate cu HSV-2 în ultima parte a sarcinii ca mijloc de reducere a frecvenței reactivărilor HSV-2 în momentul nașterii. Nu sunt disponibile date care să susțină eficacitatea acestei abordări. Mai mult decât atât, raportul tratament-profilaxie crescut transformă această abordare de sănătate publică într-una nesigură, chiar dacă poate scădea frecvența nașterilor prin cezariană asociate infecției cu HSV.

CAPITOLUL 85

INFECȚIILE CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTERIAN

Richard J. Whitley

DEFINIȚIE

Virusul varicelo-zosterian (VZV) determină două boli distincte din punct de vedere clinic: varicelă (vărsat de vânt) și herpes zoster (zona zoster). Varicela este o infecție ubicuitară și extrem de contagioasă, care în general se manifestă ca o boală benignă a copilăriei, caracterizată prin erupție veziculară eritematoasă. Odată cu reactivarea VZV latent, produsă cel mai frecvent după cea de-a șasea decadă de viață, herpesul zoster se prezintă sub forma erupției veziculare la nivelul unui dermatom, asociată de obicei cu durere intensă.

ETIOLOGIE

Asocierea clinică dintre varicelă și herpes zoster este cunoscută de aproape 100 de ani. La începutul secolului XX s-au demonstrat similitudini între caracteristicile histopatologice ale leziunilor cutanate din varicelă și din herpes zoster. Virusurile izolate de la pacienții cu varicelă și herpes zoster produceau modificări similare în culturile celulare, mai precis apariția incluziunilor intranucleare eozinofilice și a celulelor gigantice mononucleate. Aceste rezultate au sugerat că virusurile erau similare din punct de vedere biologic. Analiza cu endonucleaze de restricție a ADN-ului viral de la un pacient cu varicelă care a dezvoltat ulterior herpes zoster a confirmat că virusurile responsabile pentru aceste manifestări clinice distincte sunt identice din punct de vedere molecular.

VZV este un membru al familiei Herpesviridae și prezintă caracteristici structurale comune celorlalți membri, cum ar fi anvelopa lipidică ce înconjoară o nucleocapsidă cu simetrie icosaedrică, diametrul total de 180-200 nm și o moleculă de ADN dublu catenar localizată central, cu lungimea de circa 125 000 de perechi de baze.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Infecția primară

Transmiterea se produce rapid pe cale respiratorie, fiind urmată de replicarea virusului localizată într-o regiune nedefinită (probabil în nazofaringe), care conduce la diseminarea la nivelul sistemului reticuloendotelial și în final la apariția viremiei. Prezența viremiei la pacienții cu varicelă este reflectată de caracterul difuz și diseminat al leziunilor cutanate și poate fi verificată în anumite cazuri prin izolarea VZV din sânge sau în mod obișnuit prin detectarea ADN-ului viral în sânge ori în leziuni prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Veziculele afectează corionul și dermul, cu modificări degenerative caracterizate de balonizare, prezența celulelor gigantice multinucleate și a incluziunilor eozinofilice intranucleare. Infecția poate afecta vase sangvine localizate din piele, cu necroză și hemoragie epidermică. Odată cu evoluția bolii, lichidul vezicular devine tulbure, ca urmare a recrutării leucocitelor polimorfonucleare și a prezenței celulelor degenerate și a fibrinei. În final veziculele se rup și eliberează lichidul (care conține virusul infectant) sau sunt resorbite treptat.

Infecția recurentă

Mecanismul de reactivare a VZV care conduce la herpes zoster este necunoscut. Se presupune că virusul infectează ganglionii rădăcinilor dorsale în timpul varicelei, unde rămâne latent până este reactivat. Examenul histopatologic al ganglionilor rădăcinilor dorsale reprezentative în timpul zonei zoster active evidențiază hemoragie, edem și infiltrat limfocitar.

Replicarea activă a VZV în alte organe, precum plămânul și creierul, se poate produce în timpul varicelei sau al herpesului zoster, dar este rară la gazda imunocompetentă. Afectarea pulmonară este caracterizată prin pneumonită interstițială, formarea celulelor gigantice multinucleate, incluziuni intranucleare și hemoragie pulmonară. Din punct de vedere histopatologic, în infecțiile sistemului nervos central (SNC) se evidențiază leziuni perivasculare similare celor întâlnite în rujeolă și în alte encefalite virale. Necroza hemoragică focală cerebrală, caracteristică encefalitei cauzate de virusul herpes simplex (HSV), este rară în infecția cu VZV.

EPIDEMIOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Varicela

Omul este singurul rezervor cunoscut pentru VZV. Varicela este foarte contagioasă, având o rată de atac de cel puțin 90% în rândul persoanelor sensibile (seronegative). Sunt infectate în mod egal persoanele de ambele sexe și toate rasele. Virusul este endemic în populația generală. Totuși, devine epidemic în rândul persoanelor sensibile în timpul vârfurilor sezoniere, mai precis la sfârșitul iernii și la începutul primăverii în zona temperată. Multe dintre cunoștințele noastre cu privire la istoria naturală și la incidența bolii preced aprobarea vaccinului anti-varicelă din 1995. Copiii cu vârste între 5 și 9 ani sunt cel mai frecvent afectați și reprezintă 50% din toate cazurile. Majoritatea celorlalte cazuri se înregistrează la copiii cu vârste cuprinse între 1 și 4 ani și între 10 și 14 ani. Aproximativ 10% din populația Statelor Unite cu vârsta de peste 15 ani este sensibilă la infecție. Vaccinarea anti-VZV pe parcursul celui de-al doilea an de viață a schimbat dramatic epidemiologia infecției, conducând la scăderea semnificativă a incidenței anuale a varicelei.

Perioada de incubație pentru varicelă variază între 10 și 21 de zile, dar în general este de 14-17 zile. Ratele de atac secundare la rudele sensibile din gospodărie este de 70-90%. Pacienții sunt contagioși începând cu aproximativ 48 de ore înainte de debutul erupției veziculoase, în timpul perioadei de formare a veziculelor (care în general durează 4-5 zile) și până când toate veziculele se transformă în cruste.

Varicela se manifestă clinic prin erupție, febră scăzută și stare generală alterată, cu toate că unii pacienți prezintă un prodrom cu una-două zile înainte de apariția exantemului. La pacientul imunocompetent varicela este de obicei o boală benignă asociată cu fatigabilitate și cu temperaturi de 37,8-39,4°C (100-103°F) pe parcursul a 3-5 zile. Leziunile cutanate reprezintă semnul distinctiv al infecției și cuprind maculopapule, vezicule și cruste în diferite stadii de evoluție (**Fig. 85-1**). Aceste leziuni evoluează de la maculopapule la vezicule în decurs de câteva ore-zile, apar pe trunchi și pe față și se răspândesc rapid în alte zone ale corpului. Majoritatea sunt mici și au o bază eritematoasă cu diametrul de 5-10 mm; ele apar în valuri succesive pe parcursul a două-patru zile. Leziunile pot fi prezente și pe mucoasa faringelui și/sau a vaginului. Severitatea bolii variază de la o persoană la alta. Unele persoane pot prezenta puține leziuni, în timp ce altele pot avea până la 2 000. Copiii mai mici tind să aibă mai puține vezicule decât pacienții mai în vârstă.

Cazurile secundare și terțiare în cadrul familiilor se asociază cu un număr relativ crescut de vezicule. Pacienții imunocompromiși, atât copiii, cât și adulții, în special cei



FIGURA 85-1
Leziuni de varicelă în diferite stadii de evoluție: vezicule pe un fond eritematos, vezicule ombilicate și cruste.

cu leucemie, prezintă leziuni (frecvent cu o bază hemoragică) mai numeroase și care se vindecă mai lent decât cele ale pacienților imunocompetenți. Persoanele imunocompromise au de asemenea un risc mai mare de complicații viscerale, care se produc în 30-50% dintre cazuri și sunt fatale în 15% dintre cazuri în absența terapiei antivirale.

Cea mai frecventă complicație infecțioasă a varicelei este suprainfecția bacteriană secundară a pielii, cauzată de obicei de *Streptococcus pyogenes* sau de *Staphylococcus aureus*, inclusiv de tulpini meticilino-rezistente. Infecțiile cutanate apar în urma excoriațiilor produse prin gratajul leziunilor. Preparatele colorate Gram din leziunile tegumentare facilitează clarificarea etiologiei leziunilor eritematoase și pustuloase atipice.

Cea mai frecventă localizare extracutanată a varicelei la copii este SNC. Sindromul de ataxie cerebeloasă acută și sindromul de iritație meningiană apar în general la circa 21 de zile de la debutul erupției și rareori se dezvoltă în faza preeruptivă. Lichidul cefalorahidian (LCR) conține limfocite și are proteinorahie crescută. Afectarea SNC este o complicație benignă a infecției cu VZV la copii și în general nu necesită spitalizare. Pot apărea și meningita aseptică, encefalita, mielita transversă și sindromul Guillain-Barré. Sindromul Reye a fost raportat la copiii tratați concomitent cu aspirină. Encefalita este raportată la 0,1-0,2% dintre copiii cu varicelă. Cu excepția terapiei de suport, nicio terapie specifică (de exemplu, administrarea de aciclovir) nu s-a dovedit eficientă în tratamentul pacienților cu afectarea SNC.

Pneumonia variceloasă, cea mai severă complicație a varicelei, se dezvoltă mai frecvent la adulți (în până la 20% dintre cazuri) decât la copii și are o evoluție severă în special la femeile însărcinate. Pneumonia cauzată de VZV se dezvoltă de obicei la 3-5 zile de la debutul bolii și se manifestă prin tahipnee, tuse, dispnee și febră. Cianoza, durerea toracică de tip pleuritic și hemoptizia sunt frecvente. Radiologic, boala produce infiltrate nodulare și pneumonită interstițială. Rezoluția pneumonitei se produce în paralel cu ameliorarea erupției cutanate, dar pacienții pot prezenta febră persistentă și afectarea funcției pulmonare timp de câteva săptămâni.

Printre celelalte complicații ale varicelei se numără miocardita, leziunile corneene, nefrita, artrita, diateza hemoragică, glomerulonefrita acută și hepatita. Afectarea hepatică, diferită de cea din sindromul Reye și de obicei asimptomatică, este frecventă în varicelă și în general este caracterizată de niveluri crescute ale enzimelor hepatice, în special ale aspartat- și alanin-aminotransferazelor.

Varicela perinatală se asociază cu o rată crescută de mortalitate când mama dezvoltă boala în cele 5 zile dinainte de naștere sau în decurs de 48 de ore postpartum. Deoarece nou-născutul nu primește anticorpi protectori transplacentar și are un sistem imunitar imatur, boala poate fi foarte severă. Rata de mortalitate raportată este de până la 30% în acest grup. *Varicela congenitală*, care se manifestă clinic prin hipoplazia membrelor, leziuni cutanate cicatriceale și microcefalie la naștere, este extrem de rară.

Herpes zoster

Herpesul zoster (zona zoster) este o boală sporadică apărută prin reactivarea VZV latent din ganglionii rădăcinilor dorsale. Majoritatea pacienților cu herpes zoster nu au istoric de expunere recentă la alte persoane cu infecție cu VZV. Afecțiunea apare la toate vârstele, dar vârful incidenței (5-10 cazuri la 1 000 de locuitori) se înregistrează în rândul persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani. Datele sugerează că în Statele Unite apar anual 1,2 milioane de cazuri. Herpesul zoster recurent este extrem de rar, cu excepția gazdelor imunocompromise, în special a celor cu SIDA.

Afecțiunea se manifestă clinic printr-o erupție veziculoasă unilaterală la nivelul unui dermatom, însoțită frecvent de dureri puternice. Dermatoamele cuprinse între T3 și L3 sunt afectate cel mai frecvent. Dacă este afectată ramura oftalmică a nervului trigemen, se dezvoltă *herpesul zoster oftalmic*. Nu se cunosc factorii responsabili de reactivarea VZV. La copii reactivarea este de obicei benignă, în timp ce la adulți poate fi debilitantă din cauza durerii. Debutul bolii este marcat de durerea la nivelul dermatomului, care poate precede cu 48-72 de ore apariția leziunilor. Apare o erupție maculo-papuloasă care devine rapid veziculoasă (**Fig. 85-2**). La gazda normală aceste leziuni rămân puține la număr și continuă să se dezvolte timp de 3-5 zile. Durata totală a bolii este în general de 7-10 zile. Totuși, pot trece și 2-4 săptămâni până pielea revine la normal.

Pacienții cu herpes zoster pot transmite infecția persoanelor seronegative, care dezvoltă varicelă. La puțini pacienți a fost raportată localizarea caracteristică a durerii la nivelul unui dermatom în prezența dovezilor serologice de herpes zoster, dar în absența leziunilor cutanate, afecțiune denumită *zoster sine herpetica*. Atunci când sunt afectate ramuri ale nervului trigemen, leziunile pot apărea pe față, în cavitatea bucală, la ochi sau pe limbă. *Herpesul zoster oftalmic* este de obicei o boală debilitantă, care poate conduce la



FIGURA 85-2
Imagine detaliată a leziunilor de herpes zoster diseminat. Observați leziunile în diferite stadii de evoluție, inclusiv pustule și cruste. *(Fotografie obținută prin amabilitatea lui Lindsey Baden; cu permisiune.)*

orbire în absența terapiei antivirale. În *sindromul Ramsay Hunt* durerea și veziculele apar în canalul auditiv extern, iar pacienții își pierd simțul gustativ în cele două treimi anterioare ale limbii, cu apariția paraliziei faciale ipsilaterale. Este afectat ganglionul geniculat din ramura senzitivă a nervului facial.

Atât la gazdele normale, cât și la cele imunocompromise, cea mai debilitantă complicație a herpesului zoster este durerea asociată nevritei acute și nevralgiei postherpetice. Nevralgia postherpetică este rară la tineri. Însă cel puțin 50% dintre pacienții cu herpes zoster cu vârsta peste 50 de ani acuză un oarecare grad de durere la nivelul dermatomului afectat timp de câteva luni după dispariția leziunilor cutanate. Modificările sensibilității la nivelul dermatomului sunt frecvente, conducând la hipoestezie sau la hiperestezie.

Afectarea SNC se poate produce ulterior zonei zoster localizate. Mulți pacienți fără semne de iritație meningiană prezintă pleiocitoză a LCR și creșteri moderate ale proteinorahiei. Meningoencefalita simptomatică se manifestă prin cefalee, febră, fotofobie, meningită și vărsături. O manifestare rară a afectării SNC este angeita granulomatoasă cu hemiplegie contralaterală, care poate fi diagnosticată prin arteriografie cerebrală. Printre celelalte manifestări neurologice se numără mielita transversă, însoțită sau nu de paralizie motorie.

Similar varicelei, herpesul zoster are o evoluție mai severă la pacienții imunocompromiși decât la cei imunocompetenți. Leziunile continuă să apară timp de peste o săptămână și, în majoritatea cazurilor, formarea crustelor nu se definitivează decât după trei săptămâni de la debut. Pacienții cu boală Hodgkin și cu limfoame non-Hodgkin au riscul cel mai mare de agravare a herpesului zoster, diseminarea cutanată **(Fig. 85-3)** producându-se la circa 40% dintre ei. La pacienții cu diseminare cutanată riscul de apariție a pneumonitei, a meningoencefalitei, a hepatitei și a altor complicații severe este mai mare cu 5-10%. Totuși, chiar și la pacienții imunocompromiși, rareori herpesul zoster diseminat este fatal.

Primitorii de transplant de celule stem hematopoietice prezintă un risc deosebit de crescut de infecție cu VZV. Dintre toate cazurile de infecții cu VZV post-transplant, 30% se produc în decurs de un an (50% dintre acestea în primele 9 luni), iar 45% dintre pacienții afectați au diseminare cutanată sau viscerală. Rata mortalității în acest caz este de 10%. Nevralgia postherpetică, cicatricele și suprainfecția bacteriană sunt deosebit de frecvente la pacienții la care infecția cu VZV se produce în decurs de 9 luni de la transplant. În rândul pacienților infectați, boala grefă contra gazdă crește probabilitatea de diseminare și/sau de deces.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

(Vezi și Cap. 11) Diagnosticul varicelei nu este dificil. Erupția caracteristică și istoricul de expunere recentă trebuie să conducă la un diagnostic prompt. Alte infecții virale care pot mima tabloul clinic din varicelă sunt infecția diseminată cu HSV la pacienții cu dermatită atopică și leziunile veziculo-papuloase asociate uneori cu infecția cu virusul Coxsackie, cu echovirus sau cu rujeola atipică.



FIGURA 85-3
Herpes zoster la un pacient cu infecție HIV, care se manifestă prin vezicule hemoragice și pustule pe fond eritematos, distribuite la nivelul unui dermatom.

Totuși aceste erupții au mai frecvent aspect morbiliform cu o componentă hemoragică decât aspect vezicular sau veziculo-pustulos. Rickettsioza variceliformă (Cap. 79) poate fi confundată cu varicela. Totuși prima poate fi diferențiată precoce prin detectarea leziunii de inoculare la locul mușcăturii de căpușă și apariția cefaleei mult mai pronunțate. Testele serologice sunt de asemenea utile pentru diferențierea rickettsiozei variceliforme de varicelă și pot confirma sensibilitatea la pacienții la care istoricul de varicelă este nesigur. Îngrijorarea cu privire la variolă a crescut recent din cauza amenințărilor bioterorismului (Cap. 7). Leziunile din variolă sunt mai mari decât cele din varicelă și la un moment dat toate se află în același stadiu de evoluție.

Leziunile veziculare unilaterale cu tipar de dermatom trebuie să conducă rapid la diagnosticul de herpes zoster, deși a fost raportată prezența bolii și în absența erupției. Infecțiile cu HSV și cu virusul Coxsackie pot determina leziuni veziculare pe aria unui dermatom. În acest caz obținerea diagnosticului corect poate fi facilitată de teste de diagnostic virusologice și de colorațiile fluorescente cu anticorpi monoclonali ale produselor obținute prin raclajul leziunilor. În stadiul prodromal al herpesului zoster, diagnosticul poate fi deosebit de dificil și poate fi stabilit doar după apariția leziunilor sau prin evaluare serologică retrospectivă.

EXAMENE DE LABORATOR

Confirmarea fără echivoc a diagnosticului este posibilă doar prin izolarea VZV în culturi de celule sensibile, prin demonstrarea seroconversiei sau a creșterii de cel puțin patru ori a titrului de anticorpi între probele de ser recoltate în faza acută și în faza de convalescență ori prin detectarea ADN-ului de VZV prin PCR. Orientarea rapidă a

diagnosticului poate fi obținută prin colorarea Tzanck a frotiurilor obținute prin raclajul de la baza leziunilor, în încercarea de a demonstra prezența celulelor gigante multinucleate. Totuși, sensibilitatea acestei metode este scăzută (~60%). Tehnica PCR pentru detectarea ADN-ului viral în lichidul vezicular este disponibilă într-un număr mic de laboratoare de diagnostic. Colorațiile prin imunofluorescență directă a celulelor de la baza leziunilor sau detectarea antigenilor virali prin alte teste (precum testul cu imunoperoxidază) sunt de asemenea utile, deși nu sunt disponibile pe piață. Testele serologice utilizate cel mai frecvent pentru evaluarea răspunsului gazdei sunt detectarea prin imunofluorescență a anticorpilor împotriva antigenilor membranari ai VZV, testul anticorpilor fluorescenți față de antigenul membranar (FAMA), reacția de hemaglutinare imună și reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA). Testele FAMA și ELISA par să aibă sensibilitatea cea mai crescută.

TRATAMENT Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian

Tratamentul varicelei la gazda imunocompetentă are ca scop prevenirea complicațiilor evitabile. Trebuie păstrată igiena riguroasă, prin îmbăiere zilnică. Suprainfecția bacteriană cutanată poate fi evitată prin igiena leziunilor tegumentare și tăierea unghiilor scurt. Pruritul poate fi ameliorat prin preparate topice sau prin administrarea medicamentelor antipruriginoase. Băile cu apă călduță și compresele umede amelioreaza mai eficient pruritul decât loțiunile care usucă. Administrarea aspirinei la copiii cu varicelă trebuie evitată din cauza asocierii derivaților de aspirină cu apariția sindromului Reye. Pentru tratamentul adolescenților și al adulților cu varicelă cu durata ≥24 de ore se recomandă aciclovir (800 mg oral de 5 ori pe zi), valaciclovir (1g de 3 ori pe zi) sau famciclovir (250 mg de 3 ori pe zi), timp de 5-7 zile. Valaciclovir este autorizat pentru folosirea la copii și la adolescenți; famciclovir este recomandat, dar nu este autorizat pentru tratamentul varicelei. În mod similar, terapia cu aciclovir poate aduce beneficii copiilor cu vârsta sub 12 ani dacă este inițiată precoce în cursul bolii (<24 de ore) în doze de 20 mg/kgc la fiecare 6 ore. Avantajele de ordin farmacocinetic ale agenților de generația a doua, valaciclovir și famciclovir, sunt descrise în Cap. 83.

Compresele cu acetat de aluminiu pot avea atât un efect de curățare, cât și unul de ameliorare asupra leziunilor din herpesul zoster. Terapia orală antivirală cu aciclovir, valaciclovir sau famciclovir aduce beneficii pacienților cu herpes zoster, prin accelerarea vindecării leziunilor și rezoluția durerii asociate. Aciclovir, medicament în prezent neprotejat de brevet, este administrat în doză de 800 mg de 5 ori pe zi, timp de 7-10 zile. Famciclovir, promedicamentul penciclovirului, este cel puțin la fel de eficient ca aciclovirul în doză de 500 mg oral de 3 ori pe zi, timp de 7 zile. Valaciclovir, promedicamentul aciclovirului, care de asemenea nu mai este protejat de brevet, accelerează vindecarea și dispariția durerilor asociate mai rapid decât aciclovir. Doza de valaciclovir este de 1g oral de 3 ori pe zi, timp de 5-7 zile. Prin comparație cu aciclovirul, atât famciclovir, cât și valaciclovir oferă avantajul administrării mai rare.

La persoanele imunocompromise (de exemplu, pacienții transplantați, pacienții cu procese maligne limfoproliferative), varicela și herpesul zoster, inclusiv boala diseminată, trebuie tratate, cel puțin la debut, cu aciclovir i.v., ce scade frecvența complicațiilor viscerale, dar nu este eficient în vindecarea leziunilor sau dispariția durerii . Doza de aciclovir este de 10 mg/kgc la fiecare 8 ore, timp de 7 zile. În cazul gazdelor imunocompromise cu risc scăzut, terapia orală cu valaciclovir sau famciclovir pare să aducă beneficii. Dacă este fezabil din punct de vedere medical, este recomandată scăderea dozelor tratamentului imunosupresiv concomitent cu administrarea aciclovirului i.v.

Pacienții cu pneumonie variceloasă necesită frecvent suport ventilator. Persoanele cu herpes zoster oftalmic trebuie îndrumate imediat pentru efectuarea unui consult oftalmologic. Tratamentul pentru această boală constă în administrarea analgezicelor pentru durerea severă și în folosirea atropinei. Aciclovir, valaciclovir și famciclovir accelerează vindecarea. Necesitatea instituirii tratamentului cu glucocorticoizi trebuie stabilită de oftalmolog.

Tratamentul nevritei acute și/sau al nevralgiei postherpetice poate fi dificil. Suplimentar folosirii judicioase a analgezicelor, care variază de la derivate non-narcotice la cele narcotice, s-au raportat rezultate pozitive asupra ameliorării durerii prin administrarea medicamentelor precum gabapentină, pregabalină, clorhidrat de amitriptilină, lidocaină (plasturi) și clorhidrat de flufenazină. Într-un studiu, terapia cu glucocorticoizi administrată precoce în cursul herpesului zoster localizat a accelerat marcat ameliorarea calității vieții cu revenirea la activitățile uzuale și oprirea medicației analgezice. Doza de prednison administrată oral a fost de 60 mg/zi în zilele 1-7, 30 mg/zi în zilele 8-14 și 15 mg/zi în zilele 15-21. Această schemă de tratament este potrivită doar persoanelor vârstnice relativ sănătoase care se prezintă cu durere moderată sau severă. La pacienții cu osteoporoză, diabet zaharat, glicozurie sau hipertensiune această terapie ar putea să fie inadecvată. Glucocorticoizii nu trebuie folosiți în absența terapiei antivirale concomitente.

PROFILAXIE

Pentru prevenirea infecțiilor cu VZV sunt folosite trei metode. Prima este vaccinarea cu vaccinul anti-varicelă cu virus viu atenuat (Oka), recomandată pentru toți copiii cu vârsta peste 1 an (până la vârsta de 12 ani) care nu au avut varicelă și pentru adulții seronegativi pentru VZV. Sunt recomandate două doze pentru toți copiii: prima doză administrată la vârsta de 12-15 luni, iar a doua, la vârsta de 4-6 ani. Persoanele seronegative pentru VZV cu vârsta peste 13 ani trebuie să primească două doze de vaccin separate de un interval de cel puțin o lună. Vaccinul este sigur și eficace. Cazurile sporadice reprezintă forme ușoare

și pot apărea în urma răspândirii virusului din vaccin la contacții sensibili. Vaccinarea universală a copiilor a condus la scăderea incidenței varicelei în comunitățile santinelă. Mai mult decât atât, inactivarea virusului din vaccin scade semnificativ apariția herpesului zoster după transplantul de celule stem hematopoietice. La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani, un vaccin anti-VZV cu conținut viral de 18 ori mai mare decât al vaccinului Oka a scăzut cu 51% incidența herpesului zoster, cu 61% povara bolii și cu 66% incidența nevralgiei postherpetice. În consecință, Comitetul Consultativ pentru Practicile de Imunizare a recomandat să li se administreze vaccinul persoanelor din această grupă de vârstă pentru a reduce frecvența herpesului zoster și severitatea nevralgiei postherpetice.

A doua metodă este reprezentată de administrarea imunoglobulinelor împotriva virusului varicelo-zosterian (IgVZ) persoanelor sensibile, cu risc crescut de a dezvolta complicații ale varicelei și cu expunere semnificativă la virus. Acest produs trebuie administrat în decurs de 96 de ore (preferabil 72 de ore) de la expunere. Indicațiile pentru administrarea IgVZ sunt ilustrate în **Tabelul 85-1**. IgVZ sunt disponibile în cadrul unui protocol al unui nou medicament experimental de la FFF Enterprises (SUA – tel. 800-843-7477).

De asemenea, terapia antivirală poate fi administrată ca profilaxie persoanelor cu risc crescut pentru care nu se recomandă vaccinul sau care au depășit intervalul de 96 de ore de la contactul direct. Deși studiile inițiale au utilizat aciclovir, se pot anticipa beneficii similare și cu valaciclovir sau famciclovir. Terapia este instituită la 7 zile după expunerea semnificativă. În această perioadă gazda se află în mijlocul perioadei de incubație. Această abordare, dacă nu previne în totalitate apariția bolii, scade semnificativ severitatea ei.

TABELUL 85-1

RECOMANDĂRI PENTRU ADMINISTRAREA IgVZ

Criteriile de expunere

1. Contactul cu o persoană cu varicelă sau herpes zoster
   a. Domestic: rezidență în aceeași locuință
   b. Partener de joacă: contactul direct în timpul jocului în spațiu închis
   c. În spital
      Varicelă: același salon cu două-patru paturi, paturi alăturate într-un salon mare, contactul direct cu un pacient sau un membru al personalului contagios, vizita unei persoane contagioase
      Zoster: contactul apropiat (de exemplu, atingere sau îmbrățișare) cu o persoană contagioasă
   d. Nou-născut: debutul varicelei la mamă cu ≤5 zile înaintea nașterii sau la ≤48 de ore după naștere; IgVZ nu sunt indicate dacă mama are herpes zoster
2. Pacienții trebuie să primească IgVZ cât se poate de repede, dar nu mai târziu de 96 de ore după expunere.

Candidații (cu expunere semnificativă dovedită) cuprind:

1. Copiii sensibili imunocompromiși fără istoric de varicelă sau vaccinare anti-varicelă
2. Femeile însărcinate sensibile
3. Nou-născuții cu mame la care varicela a debutat în intervalul de 5 zile înainte de naștere sau în decurs de 48 de ore postpartum
4. Sugarii născuți prematur spitalizați (≥28 de săptămâni de gestație) ale căror mame nu prezintă un istoric sigur de varicelă sau dovezi serologice ale protecției împotriva varicelei
5. Sugarii născuți prematur spitalizați (<28 de săptămâni de gestație sau greutatea la naștere ≤1 000 g), indiferent de istoricul matern de varicelă sau de statusul serologic al virusului varicelo-zosterian

CAPITOLUL 86

INFECȚIILE CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR, INCLUSIV MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Jeffrey I. Cohen

DEFINIȚIE

Virusul Epstein-Barr (EBV) reprezintă cauza mononucleozei infecțioase (MI) heterofil-pozitive, caracterizată prin febră, odinofagie, limfadenopatii și limfocitoză atipică. La om EBV este asociat și cu câteva tumori, printre care carcinomul nazofaringian, limfomul Burkitt, boala Hodgkin și, la pacienții cu deficiențe imune, limfomul cu celule B. EBV face parte din familia Herpesviridae, iar cele două tipuri de EBV cu prevalență mare în natură nu pot fi diferențiate prin testele serologice convenționale.

EPIDEMIOLOGIE



Infecțiile cu EBV apar pe tot globul. Frecvența cea mai crescută se înregistrează în copilăria timpurie, cu al doilea maxim în adolescența târzie. Până la vârsta adultă, mai mult de 90% dintre persoane au fost infectate și prezintă anticorpi împotriva virusului. MI este în general o boală a adulților tineri. În rândul populațiilor cu un statut socioeconomic precar și în regiunile din lume cu standarde de igienă deficitare (de exemplu, țările în curs de dezvoltare), EBV tinde să producă infecții la copiii cu vârste mai mici, iar MI este rară. În zonele în care se practică măsuri de igienă mai riguroase, infecția cu EBV este deseori contractată în timpul vieții adulte, iar MI are prevalență mai crescută.

EBV se transmite prin contactul cu secrețiile orale. Virusul este transmis frecvent de la adulții asimptomatici la copii și în rândul adulților tineri prin intermediul salivei, în timpul sărutului. Transmiterea prin contact mai puțin apropiat este rară. EBV a mai fost transmis prin transfuzii de sânge și prin transplant de măduvă osoasă. Mai mult de 90% dintre persoanele seropozitive asimptomatice răspândesc virusul prin secrețiile orofaringiene, excreția acestuia fiind crescută la pacienții imunocompromiși și la cei cu MI.

PATOGENEZĂ

EBV se transmite prin secrețiile salivare. Virusul infectează epiteliul orofaringelui și glandele salivare și este răspândit ulterior de aceste celule. În timp ce limfocitele B se pot infecta prin contactul cu celulele epiteliale, studiile sugerează că limfocitele din criptele amigdaliene pot fi infectate direct. Virusul diseminează ulterior în circulația sangvină. Proliferarea și expansiunea limfocitelor B infectate cu EBV împreună cu limfocitele T reactive în timpul MI conduc la creșterea în volum a țesutului limfoid. Activarea policlonală a limfocitelor B conduce la producerea de anticorpi față de celulele gazdă și proteinele virale. În timpul fazei acute a MI, aproximativ una din fiecare 100 de limfocite B din sângele periferic este infectată cu EBV. După vindecare, 1-50 de limfocite B dintr-un milion sunt infectate. În timpul MI, raportul limfocite T CD4+/CD8+ este inversat. Procentajul de limfocite T CD4+ scade, în timp ce există expansiuni clonale semnificative ale limfocitelor T CD8+, iar până la 40% dintre limfocitele T CD8+ sunt îndreptate împotriva antigenilor EBV în timpul infecției acute. Limfocitele B cu memorie, și nu celulele epiteliale, reprezintă rezervorul pentru EBV în organism. Atunci când pacienții sunt tratați cu aciclovir, eliberarea virusului din orofaringe se oprește, dar virusul persistă în limfocitele B.

Receptorul pentru EBV (CD21) de pe suprafața limfocitelor B este de asemenea receptor pentru componenta C3d a complementului. Infecția cu EBV a celulelor epiteliale conduce la replicarea virală și la producerea virionilor. Când limfocitele B sunt infectate cu EBV *in vitro*, se transformă și pot prolifera la nesfârșit. În timpul infecției latente a limfocitelor B, se exprimă *in vitro* doar antigenii nucleari ai EBV (EBNA), proteinele membranare latente (LMP) și mici fragmente de ARN ale EBV. Limfocitele B transformate de EBV secretă imunoglobuline și doar o mică parte dintre aceste celule produc virus.

Imunitatea celulară este mai importantă decât cea umorală pentru controlarea infecției cu EBV. În faza inițială a infecției, limfocitele T supresoare, celulele natural killer (NK) și limfocitele T citotoxice nespecifice au un rol important în controlul proliferării limfocitelor B infectate cu EBV. Nivelurile markerilor activării limfocitelor B și ale interferonului seric (IFN) γ sunt crescute. Mai târziu în cursul infecției sunt generate limfocite T citotoxice cu restricționate de HLA (HLA – antigenul leucocitar uman), care recunosc EBNA și LMP și distrug celulele infectate cu EBV. Studiile au demonstrat că una dintre proteinele tardive exprimate în timpul replicării EBV, *BRCF1*, este un omolog al interleukinei 10 și poate inhiba producția de IFN-γ de către celulele mononucleare *in vitro*.

Dacă imunitatea mediată de limfocitele T este compromisă, limfocitele B infectate cu EBV pot începe să prolifereze. Atunci când EBV se asociază cu limfomul, proliferarea indusă de virus reprezintă doar una dintre multiplele etape ale procesului de transformare neoplazică. În cazul multor tumori care conțin EBV, LMP-1 mimează membri ai familiei de receptori ai factorului de necroză tumorală (de exemplu, CD40), transmițând semnale de creștere și proliferare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Semne și simptome

Majoritatea infecțiilor cu EBV la sugari și la copiii mici fie sunt asimptomatice, fie se manifestă sub forma faringitei ușoare cu sau fără amigdalită. Din contră, până la 75% dintre infecțiile la adolescenți se prezintă ca MI. MI la persoanele în vârstă se manifestă frecvent nespecific, cu febră prelungită, fatigabilitate, mialgii și stare generală alterată. Prin contrast, prezența limfadenopatiilor, a splenomegaliei și a limfocitelor atipice este relativ rară la pacienții vârstnici.

Perioada de incubație pentru MI la adulții tineri este de 4-6 săptămâni. Prodromul cu fatigabilitate, stare de rău și mialgii poate dura una-două săptămâni înaintea debutului febrei, al odinofagiei și al limfadenopatiilor. În general febra are valori scăzute și este prezentă cel mai frecvent în primele două săptămâni în cursul evoluției bolii; totuși, poate persista peste o lună. Semnele și simptomele frecvente sunt enumerate împreună cu frecvența lor în **Tabelul 86-1**. Limfadenopatiile și faringita predomină în primele două săptămâni de boală, în timp ce splenomegalia este mai accentuată în a doua și a treia săptămână. Limfadenopatia este cel mai frecvent prezentă la ganglionii cervicali posteriori, dar poate fi generalizată. Adenopatiile sunt frecvent simetrice și sensibile la palpare, dar neaderente la planurile subiacente. Faringita este deseori semnul predominant și poate fi acompaniată de hipertrofia amigdaliană însoțită de exsudat similar celui din faringita streptococică. La circa 5% dintre cazuri apare o erupție morbiliformă sau papuloasă, de obicei pe trunchi și pe membrele superioare **(Fig. 86-1)**. Majoritatea pacienților tratați cu ampicilină dezvoltă o erupție maculoasă, fără valoare predictivă pentru viitoare reacții adverse la peniciline. Au fost descrise și eritemul nodos și eritemul polimorf. Majoritatea pacienților

TABELUL 86-1
SEMNELE ȘI SIMPTOMELE MONONUCLEOZEI INFECȚIOASE

MANIFESTARE	PROCENTAJUL MEDIU AL PACIENȚILOR (INTERVALUL)
Simptome	
Odinofagie	75 (50–87)
Stare generală alterată	47 (42–76)
Cefalee	38 (22–67)
Dureri abdominale, greață sau vărsături	17 (5–25)
Frisoane	10 (9–11)
Semne	
Limfadenopatii	95 (83–100)
Febră	93 (60–100)
Faringită sau amigdalită	82 (68–90)
Splenomegalie	51 (43–64)
Hepatomegalie	11 (6–15)
Erupție	10 (0–25)
Edem periorbital	13 (2–34)
Enantem palatin	7 (3–13)
Icter	5 (2–10)

sunt simptomatici timp de două-patru săptămâni, dar starea de rău și dificultățile de concentrare pot persista câteva luni.

Analize de laborator

Numărul de leucocite este crescut în general și atinge valori de 10 000-20 000/μL în a doua sau a treia săptămână de boală. Limfocitoza este pusă în evidență de obicei, cu >10% limfocite atipice. Acestea din urmă sunt limfocite cu dimensiuni crescute cu citoplasmă abundentă, vacuole și membrană celulară cu indentații **(Fig. 86-2)**. În rândul limfocitelor atipice predomină limfocitele CD8+. Neutropenia ușoară și trombocitopenia sunt frecvente în timpul primei luni de boală. Funcția hepatică este anormală în peste 90% dintre cazuri. Nivelurile serice ale transaminazelor și ale fosfatazei alcaline sunt ușor crescute în general. Concentrația serică a bilirubinei este mărită în aproximativ 40% dintre cazuri.

Complicații

Majoritatea cazurilor de MI sunt autolimitate. Decesele se produc foarte rar și cel mai frecvent sunt cauzate de complicații la nivelul sistemului nervos central (SNC), de ruptura splenică, de obstrucția căilor respiratorii superioare sau de suprainfecție bacteriană.

Când se dezvoltă complicații la nivelul SNC, acestea apar în timpul primelor două săptămâni ale infecției cu EBV; la unii pacienți, în special copii, ele reprezintă singurele manifestări clinice ale MI. Anticorpii heterofili și limfocitele atipice pot fi absente. Meningita și encefalita sunt cele mai frecvente afecțiuni neurologice, iar pacienții se pot prezenta cu cefalee, meningism sau ataxie cerebeloasă. Au fost descrise și hemiplegia cu debut acut și psihoza. Lichidul cefalorahidian (LCR) conține în principal limfocite, ocazional cu limfocite atipice. Majoritatea cazurilor se vindecă fără sechele neurologice. Infecția acută cu EBV a fost asociată și cu: paralizii de nervi cranieni (în special cu afectarea nervului cranian VII), sindromul Guillain-Barré, mielita transversă acută și nevrita periferică.

Anemia hemolitică autoimună apare la aproximativ 2% dintre pacienți în primele două săptămâni. În majoritatea cazurilor, anemia este Coombs-pozitivă, cu aglutinine la rece îndreptate împotriva antigenului eritrocitar. Majoritatea pacienților cu hemoliză au anemie ușoară care persistă



FIGURA 86-1
Erupție la un pacient cu mononucleoză infecțioasă cauzată de virusul Epstein-Barr. *(Prin amabilitatea dr. Maria Turner; cu permisiune).*

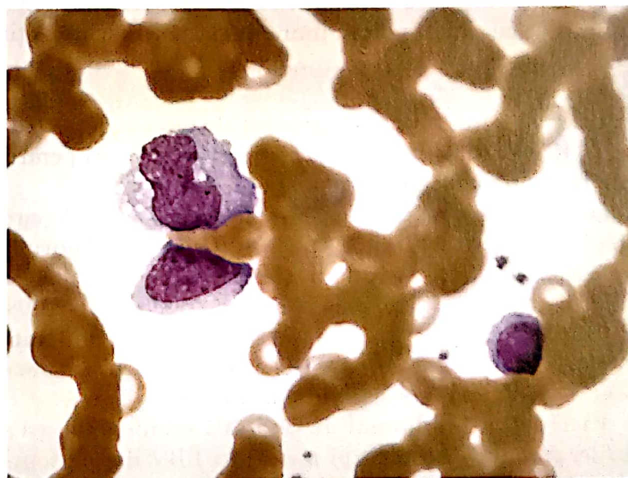


FIGURA 86-2
Limfocite atipice provenite de la un pacient cu mononucleoză infecțioasă cauzată de virusul Epstein-Barr.

una-două luni, dar unii prezintă afectare severă cu hemoglobinurie și icter. Răspunsul nespecific prin producția de anticorpi poate cuprinde și factorul reumatoid, anticorpi antinucleari, anticorpi anti-mușchi neted, anticorpi antitrombocitari și crioglobuline. MI a fost asociată cu aplazia eritrocitară și cu limfohistiocitoza hemofagocitară. Ruptura splenică se produce în mai puțin de 0,5% dintre cazuri, este mai frecventă la bărbați decât la femei și se poate manifesta prin dureri abdominale, durere reflectată în umăr sau afectare hemodinamică.

Hipertrofia țesutului limfoid amigdalian sau adenoidian poate conduce la obstrucția căilor aeriene superioare, aceasta putând fi provocată și de inflamația sau edemul epiglotei, faringelui sau uvulei. Aproximativ 10% dintre pacienții cu MI dezvoltă faringită streptococică după dispariția odinofagiei inițiale.

Printre complicațiile rare asociate cu infecția acută cu EBV se numără hepatita (care poate fi fulminantă), miocardita sau pericardita cu modificări electrocardiografice, pneumonia cu revărsat pleural, nefrita interstițială, ulcerațiile genitale și vasculita.

Bolile asociate EBV, altele decât MI

Boala limfoproliferativă asociată EBV a fost descrisă la pacienții cu deficite imune congenitale sau dobândite, printre care cei cu cauze multiple și severe de imunodepresie, pacienții cu SIDA și primitorii de transplant de măduvă osoasă sau de organe cu tratament cu medicamente imunosupresoare (în special ciclosporină). Limfocitele B infectate cu EBV proliferează și infiltrează ganglionii limfatici și multiple organe, iar pacienții se prezintă cu febră și limfadenopatii sau simptome gastrointestinale. Analizele de anatomie patologică relevă hiperplazia limfocitelor B sau limfom mono- sau policlonal. Sindromul limfoproliferativ X-linkat (boala Duncan) este o afecțiune recesivă a băieților tineri care au un răspuns normal față de infecții în copilărie, dar dezvoltă boli limfoproliferative fatale după infecția cu EBV. Proteina asociată cu majoritatea cazurilor de acest sindrom (SAP) se leagă de o proteină care mediază interacțiunea dintre limfocitele B și T. Majoritatea pacienților cu acest sindrom mor din cauza MI acute. Alții dezvoltă hipogamaglobulinemie, limfoame maligne cu limfocite B, anemie aplastică sau agranulocitoză. O boală similară acesteia a fost asociată cu mutații ale proteinelor XIAP sau ITK. Mai mult decât atât, MI s-a dovedit fatală pentru unii pacienți fără anomalii imune preexistente.

Leucoplazia păroasă orală **(Fig. 86-3)** este o manifestare precoce a infecției cu HIV la adulți (Cap. 93). Majoritatea pacienților prezintă leziuni reliefate, neregulate, albe pe limbă (și ocazional pe mucoasa bucală), care conțin ADN de EBV. Copiii infectați cu HIV pot dezvolta pneumonită interstițială limfoidă, iar ADN-ul EBV este depistat frecvent în țesutul pulmonar al acestor pacienți.

Pacienții cu sindromul de oboseală cronică pot avea titruri crescute de anticorpi împotriva EBV, dar nu semnificativ mai mari decât cele ale adulților sănătoși seropozitivi pentru EBV. Deși unii pacienți prezintă stare de rău și fatigabilitate care pot persista câteva săptămâni sau luni după MI, infecția persistentă cu EBV nu este o cauză a sindromului de oboseală cronică. Infecția cu EBV cronică activă este foarte rară și este diferită de sindromul de oboseală cronică. Pacienții afectați prezintă boală cu durata de peste 6 luni, cu niveluri crescute ale ADN-ului EBV în sânge, titruri foarte mari ale anticorpilor anti-EBV și semne ale afectării viscerale, printre care hepatosplenomegalie, limfadenopatii, pneumonită, uveită sau afectare neurologică.



FIGURA 86-3
Leucoplazia păroasă orală se manifestă frecvent sub forma plăcilor albe pe suprafața laterală a limbii și este asociată cu infecția cu virusul Epstein-Barr.

EBV este asociat cu câteva procese maligne. Aproximativ 15% dintre cazurile de limfom Burkitt din SUA și 90% dintre cele din Africa sunt asociate EBV. Pacienții africani cu limfom Burkitt au niveluri crescute ale anticorpilor împotriva EBV, iar țesutul tumoral conține de obicei ADN viral. În Africa malaria ar putea afecta imunitatea celulară față de EBV și induce activarea policlonală a limfocitelor B, cu expansiunea limfocitelor B infectate cu EBV. Aceste modificări pot accentua proliferarea limfocitelor B, cu niveluri crescute de ADN al EBV în sânge, astfel crescând posibilitatea de translocare *c-myc*, semnul distinctiv al limfomului Burkitt. Limfomul Burkitt care conține EBV poate apărea și la pacienții cu SIDA.

Carcinomul nazofaringian anaplazic este frecvent în sudul Chinei și este asociat în mod uniform cu EBV, țesutul afectat conținând ADN viral și antigeni. Pacienții cu carcinom nazofaringian au frecvent titruri crescute de anticorpi față de EBV. Nivelurile crescute ale ADN-ului EBV plasmatic înaintea terapiei sau nivelurile detectabile ale ADN-ului EBV după radioterapie se corelează cu scăderea ratelor de supraviețuire per ansamblu și a ratelor de supraviețuire în absența recidivelor la pacienții cu carcinom nazofaringian.

EBV a fost asociat cu boala Hodgkin, în special cu tipul cu celularitate mixtă. Pacienții cu boala Hodgkin au frecvent titruri crescute de anticorpi împotriva EBV. La aproximativ jumătate dintre cazurile din Statele Unite, în celulele Reed-Sternberg sunt depistați ADN-ul și antigenii virali. Riscul de boală Hodgkin EBV-pozitivă este semnificativ crescut la adulții tineri după MI cu seropozitivitate pentru EBV. Aproximativ 50% dintre limfoamele non-Hodgkin la pacienții cu SIDA sunt pozitive pentru EBV.

EBV este prezent în limfocitele B din leziunile pacienților cu granulomatoză limfomatoidă. În unele cazuri

ADN-ul EBV a fost detectat în tumori ale pacienților imunocompetenți cu limfom nazal angiocentric cu celule NK/T, limfom cu celule T, carcinom gastric și limfom al SNC. Studiile au demonstrat prezența ADN-ului viral în leiomiosarcoame provenite de la pacienții cu SIDA și în tumori ale mușchiului neted provenite de la pacienții care au primit transplant. În principiu, toate limfoamele SNC la pacienții cu SIDA se asociază cu EBV. Studiile au demonstrat că istoricul de MI și nivelurile crescute de anticorpi împotriva EBV înainte de debutul bolii sunt mai frecvente la persoanele cu scleroză multiplă decât la populația generală, fiind necesare studii suplimentare cu privire la o posibilă relație cauzală.

DIAGNOSTIC

Testele serologice

Testul heterofil este utilizat pentru diagnosticul MI la copii și adulți **(Tabelul 86-2)**. În cadrul testării pentru depistarea acestor anticorpi, serul uman este absorbit cu rinichi de porcușor de Guineea, iar titrul heterofil este definit drept cea mai crescută diluție a serului care aglutinează eritrocitele de oaie, cal sau vacă. Anticorpii heterofili nu interacționează cu proteinele EBV. Un titru de ≥40 de ori mai mare stabilește diagnosticul de infecție acută cu EBV la un pacient cu simptomatologie compatibilă cu MI și limfocite atipice. Testele pentru detectarea anticorpilor heterofili sunt pozitive la 40% dintre pacienții cu MI în timpul primei săptămâni de boală și la 80-90% în timpul celei de-a treia săptămâni. În consecință, ar putea fi necesară repetarea testării, în special dacă testul inițial este efectuat precoce. Testele rămân de obicei pozitive timp de 3 luni de la debutul bolii, dar anticorpii heterofili pot persista până la un an. Acești anticorpi nu sunt detectabili la copiii cu vârsta sub 5 ani, la vârstnici sau la pacienții fără simptome tipice pentru MI. Testul monospot pentru anticorpii heterofili disponibil pe piață este oarecum mai sensibil decât testul heterofil clasic. Testul monospot are sensibilitate de 75% și specificitate de 90% comparativ cu testele serologice specifice pentru EBV. Rezultatele fals-pozitive ale testului monospot sunt mai frecvente în rândul persoanelor cu boală a țesutului conjunctiv, limfom, hepatită virală și malarie.

Testele serologice specifice pentru EBV sunt folosite la pacienții suspectați de infecție acută cu EBV care nu prezintă anticorpi heterofili și la pacienții cu infecții atipice (Tabelul 86-2). Titrurile de anticorpi IgM și IgG față de antigenul capsidic viral (VCA) sunt crescute în serul a peste 90% dintre pacienți la debutul bolii. Determinarea anticorpilor IgM anti-VCA este cea mai utilă pentru diagnosticul MI acute deoarece titrurile sunt crescute doar în primele două-trei luni de boală. Din contră, anticorpii IgG anti-VCA nu sunt utili de obicei pentru diagnosticul MI, dar sunt utilizați frecvent pentru evaluarea expunerii la EBV în antecedente deoarece persistă pe toată durata vieții. Seroconversia anticorpilor anti-EBNA este de asemenea folositoare pentru diagnosticul infecției acute cu EBV. Anticorpii împotriva EBNA devin detectabili relativ târziu (la 3-6 săptămâni de la debutul simptomelor) în aproape toate cazurile de infecție acută cu EBV și persistă pe viață. Acești anticorpi pot lipsi la pacienții cu imunodepresie și la pacienții cu infecție cu EBV cronică activă.

Și titrurile altor anticorpi pot fi crescute în MI, dar aceste creșteri sunt mai puțin utile pentru stabilirea diagnosticului. Anticorpii împotriva antigenilor precoce (EA) sunt detectabili la 3-4 săptămâni de la debutul simptomelor la pacienții cu MI. Aproximativ 70% dintre persoanele cu MI prezintă anticorpi EA-D în timpul bolii, iar prezența anticorpilor EA-D este probabilă în special la pacienții cu boală relativ severă. Acești anticorpi persistă de obicei doar 3-6 luni. Nivelurile de anticorpi EA-D sunt crescute și la pacienții cu carcinom nazofaringian sau cu infecție cu EBV cronică activă. Anticorpii EA-R sunt detectați doar ocazional la pacienții cu MI, dar sunt descoperiți frecvent în titruri crescute la pacienții cu limfom Burkitt african sau cu infecție cronică activă cu EBV. Anticorpii de tip IgA împotriva antigenilor EBV s-au dovedit utili pentru identificarea pacienților cu carcinom nazofaringian și a persoanelor cu risc crescut de boală.

TABELUL 86-2

CARACTERISTICILE SEROLOGICE ALE BOLILOR ASOCIATE EBV

	REZULTATUL TESTULUI INDICAT					
		ANTI-VCA		ANTI-EA		
BOALĂ	HETEROFILI	IgM	IgG	EA-D	EA-R	ANTI-EBNA
Mononucleoza infecțioasă acută	+	+	++	+	–	–
Convalescență	±	–	+	–	±	+
Infecție în antecedente	–	–	+	–	–	+
Reactivare din cauza imunodeficienței	–	–	++	+	+	±
Limfomul Burkitt	–	–	+++	±	++	+
Carcinom nazofaringian	–	–	+++	++	±	+

Abrevieri: EA, antigen precoce; anticorp EA-D, anticorp față de antigenul precoce cu tipar difuz în nucleul și citoplasma celulelor infectate; anticorp EA-R, anticorp față de antigenul precoce, limitat la citoplasmă; EBNA, antigenul nuclear Epstein-Barr; VCA, antigenul capsidic viral.
Sursa: Adaptat după M Okano et al: Clin Microbiol Rev 1:300, 1988.

Alte teste

Detectarea ADN-ului, a ARN-ului sau a proteinelor EBV a jucat un rol important în demonstrarea asocierii virusului cu diferite malignități. Reacția de polimerizare în lanț a fost folosită pentru detectarea ADN-ului EBV în LCR al unor pacienți cu SIDA și limfoame și pentru monitorizarea nivelului de ADN al EBV în sângele pacienților cu boală limfoproliferativă. Detectarea nivelurilor crescute de ADN al EBV în sânge în primele săptămâni de MI poate fi utilă când rezultatele testelor serologice sunt echivoce. Cultura EBV din exsudatul faringian sau din sânge nu este utilă pentru diagnosticul infecției acute, deoarece EBV persistă în mod frecvent în orofaringe și în limfocitele B ale persoanelor infectate pe toată durata vieții.

Diagnostic diferențial

În timp ce aproximativ 90% dintre cazurile de MI sunt cauzate de EBV, 5-10% dintre cazuri sunt provocte de citomegalovirus (CMV), el fiind cea mai frecventă cauză de mononucleoză heterofil-negativă. Cauzele mai puțin frecvente de MI și diferențele față de MI cauzată de EBV sunt ilustrate în Tabelul 86-3.

TRATAMENT Boala asociată EBV

Tratamentul MI constă în măsuri de susținere, cu repaus și analgezice. Efortul fizic excesiv în timpul primei luni trebuie evitat pentru a reduce probabilitatea de ruptură splenică, ce necesită splenectomie. Terapia cu glucocorticoizi nu este indicată în cazul MI necomplicate și de fapt poate predispune la suprainfecție bacteriană. Prednisonul (40-60 mg/zi timp de două-trei zile, cu scăderea progresivă a dozei pe parcursul a una-două săptămâni) a fost folosit pentru: prevenirea obstrucției căilor aeriene la pacienții cu hipertrofie amigdaliană severă; tratamentul anemiei hemolitice autoimune, al limfohistiocitozei hemofagocitare și al trombocitopeniei severe. Glucorticoizii au fost administrați și anumitor pacienți cu stare de rău accentuată și cu febră și celor cu afectare neurologică sau cardiacă severă.

Aciclovirul nu a prezentat un impact clinic semnificativ în tratamentul MI în studiile controlate. Într-un studiu, asocierea dintre aciclovir și prednison nu a avut un efect semnificativ asupra duratei simptomatologiei MI.

Aciclovir, în doză de 400-800 mg de cinci ori pe zi, a fost eficient pentru tratamentul leucoplaziei păroase orale, în pofida recidivelor frecvente. Sindromul limfoproliferativ cauzat de EBV post-transplant (Cap. 13) nu răspunde în general la terapia antivirală. Când este posibil, terapia trebuie orientată spre scăderea imunosupresiei. Anticorpii față de CD20 (rituximab) au fost eficienți în unele cazuri. Administrarea în perfuzie a limfocitelor de la donator este eficientă frecvent la pacienții care au primit transplant de celule stem, deși poate apărea boala grefă contra gazdă. Administrarea

TABELUL 86-3
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎN MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

	SEMNUL SAU SIMPTOMUL				
ETIOLOGIE	FEBRĂ	ADENOPATIE	ODINOFAGIE	LIMFOCITE ATIPICE	DIFERENȚE FAȚĂ DE MONONUCLEOZA CAUZATĂ DE EBV
EBV	+	+	+	+	—
CMV	+	±	±	+	Vârsta mai mare la prezentare, durata mai mare a febrei
HIV	+	+	+	±	Erupție difuză, ulcerații orale/genitale, meningită aseptică
Toxoplasmoză	+	+	±	±	Splenomegalie mai puțin pronunțată, contact cu pisici sau carne crudă
HHV-6	+	+	+	+	Vârsta mai mare la prezentare
Faringită streptococică	+	+	+	–	Splenomegalie absentă, fatigabilitate diminuată
Hepatită virală	+	±	–	±	Niveluri mai crescute ale aminotransferazelor
Rubeolă	+	+	±	±	Erupție maculo-papuloasă, splenomegalie absentă
Limfom	+	+	+	+	Ganglioni imobili pe planurile subiacente, nedureroși
Medicamente[a]	+	+	–	±	Apare la orice vârstă

[a] Cel mai frecvent fenitoină, carbamazepină, sulfonamide sau minociclină. CMV, virusul citomegalic, EBV, virusul Epstein-Barr; HHV, herpesvirusul uman.

limfocitelor T citotoxice specifice pentru EBV a fost folosită pentru prevenirea bolii limfoproliferative cauzate de EBV la pacienții cu risc crescut, precum și pentru tratamentul bolii. De asemenea au fost utilizate administrarea de IFN-α, chimioterapia citotoxică și radioterapia (în special pentru leziunile din SNC). Perfuziile cu limfocite T citotoxice specifice pentru EBV de tip autolog au condus la rezultate promițătoare în cadrul studiilor mici la pacienții cu carcinom nazofaringian și boala Hodgkin. Tratamentul câtorva pacienți cu sindrom limfoproliferativ X-linkat cu anticorpi împotriva CD20 a fost încununat de succes; în absența acestei terapii, cazurile ar fi reprezentat probabil infecții acute cu EBV fatale.

PROFILAXIE

Izolarea pacienților cu MI nu este necesară. Un vaccin îndreptat împotriva glicoproteinei principale a EBV a redus frecvența MI, dar nu a modificat rata infecțiilor asimptomatice.

CAPITOLUL 87

CITOMEGALOVIRUSUL ȘI HERPESVIRUSURILE UMANE DE TIPURILE 6, 7 ȘI 8

Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUSUL

DEFINIȚIE

Citomegalovirusul (CMV), izolat inițial la pacienții cu boală congenitală cu incluziuni citomegalice, este recunoscut în prezent ca un agent patogen important care afectează toate grupele de vârstă. Pe lângă faptul că induce malformații congenitale severe, CMV determină un spectru larg de afecțiuni la copiii mari și la adulți, care variază de la infecția clinică asimptomatică la sindromul mononucleozic la persoanele sănătoase și la boala diseminată la pacienții imunocompromiși. CMV uman face parte dintr-un grup de virusuri cu specificitate de specie care determină boli similare la diferite animale. Toate aceste virusuri se asociază cu producerea de celule caracteristice cu dimensiuni crescute, fapt care a condus la denumirea de *citomegalovirus*.

CMV, un β-herpesvirus, are ADN dublu catenar, patru tipuri de ARNm, o capsidă proteică și o anvelopă lipoproteică. La fel ca alte herpesvirusuri, CMV prezintă simetrie icosaedrică, se replică în nucleul celulei și poate conduce la o infecție litică și productivă sau la o infecție latentă. CMV poate fi diferențiat de alte herpesvirusuri prin anumite proprietăți biologice, precum spectrul de gazde și tipul de efecte citopatologice. Replicarea virală este asociată cu producerea incluziunilor intranucleare mari și a celor citoplasmatice mai mici. CMV pare să se replice într-o varietate de tipuri celulare *in vivo*, în timp ce în culturile de celule crește preferențial în fibroblaste. Deși există puține dovezi conform cărora CMV este oncogen *in vivo*, virusul poate transforma fibroblastele rareori și au fost identificate fragmente de transformare genomică.

EPIDEMIOLOGIE



CMV este distribuit la nivel mondial. Dintre nou-născuții din SUA, 1% sunt infectați cu CMV, iar procentele sunt mai mari în multe țări mai puțin dezvoltate. Traiul în comunități și igiena personală deficitară facilitează răspândirea ușoară. Infecțiile perinatale sau în copilăria timpurie sunt frecvente. CMV poate fi prezent în laptele matern, în salivă, în fecale și în urină. Transmiterea CMV a fost pusă în evidență la copiii mici la grădiniță și a fost decelat traseul transmiterii de la copilul infectat la mama însărcinată și apoi la făt. Când un copil infectat introduce CMV într-o familie, seroconversia se produce la 50% dintre membrii sensibili ai familiei în decurs de 6 luni.

CMV nu se trasmite rapid prin contactul obișnuit, ci mai degrabă necesită contact apropiat repetat sau prelungit pentru transmitere. În adolescența târzie și la adulții tineri, CMV se transmite frecvent pe cale sexuală, fiind frecvent portajul asimptomatic în secrețiile cervicale sau în spermă. Anticorpii împotriva CMV sunt prezenți cu niveluri detectabile la

o mare proporție de bărbați și femei cu viață sexuală activă și care ar putea fi purtătorii mai multor tulpini simultan. Transfuziile de sânge integral sau anumite produse sangvine care conțin leucocite viabile pot transmite CMV, cu frecvență de 0,14-10% per unitate transfuzată.

Odată infectată cu CMV, o persoană este în general purtătoare pe viață. De obicei infecția rămâne asimptomatică. Totuși sindroamele de reactivare a CMV se dezvoltă frecvent când imunitatea mediată de limfocitele T este compromisă – de exemplu, după transplantul de organe, în asociere cu neoplasmele limfoide și cu anumite deficite imune dobândite (în special infecția cu HIV; Cap. 93) sau la pacienții în stare critică din secțiile de terapie intensivă. Majoritatea infecțiilor primare cu CMV la pacienții care au primit transplant de organe (Cap. 13) sunt transmise prin grefa însăși. La pacienții care au primit transplant și sunt seropozitivi pentru CMV infecția provine din reactivarea virusului latent sau, mai rar, prin reinfectarea cu o nouă tulpină. Infecția cu CMV poate fi asociată și cu diverse boli, precum stenoza de arteră coronară și gliomul malign, dar aceste asocieri necesită dovezi suplimentare.

PATOGENEZĂ

Infecția congenitală cu CMV poate apărea prin infecția primară sau prin reactivarea infecției la mamă. Totuși, afecțiunea clinică a fătului sau a nou-născutului este legată aproape în exclusivitate de infecția maternă primară (**Tabelul 87-1**). Factorii care determină severitatea infecției congenitale sunt necunoscuți. Capacitatea deficitară de a produce anticorpi precipitanți și de a declanșa răspunsuri ale limfocitelor T față de CMV se asociază cu boala relativ severă.

Infecția primară cu CMV în copilăria târzie sau la vârsta adultă se asociază frecvent unui răspuns amplu al limfocitelor T, care poate contribui la apariția unui sindrom mononucleozic similar celui întâlnit după infecția cu virusul Epstein-Barr (Cap. 86). Semnul distinctiv al infecției de acest tip este apariția limfocitelor atipice în sângele periferic; acestea sunt predominant limfocite T CD8+ activate. Activarea policlonală a limfocitelor B de către CMV contribuie la producerea factorului reumatoid și a altor autoanticorpi în timpul mononucleozei.

Odată dobândit, CMV persistă pe termen nedefinit în țesuturile gazdei. Localizările infecției persistente cuprind probabil mai multe tipuri de celule și diferite organe. Transmiterea prin intermediul transfuziilor de sânge și al transplantului de organe este cauzată de infecțiile latente din aceste țesuturi. Studiile efectuate la autopsie sugerează că glandele salivare și intestinul ar putea fi localizări ale infecției latente.

Dacă răspunsul mediat de limfocitele T este compromis ca urmare a bolii sau a imunosupresiei iatrogene, virusul latent poate fi reactivat și poate determina sindroame variate. Stimularea antigenică cronică asociată imunosupresiei (de exemplu, după transplant) pare să reprezinte cadrul ideal pentru activarea CMV și apariția bolii induse de virus. Anumiți factori puternic supresori ai imunității mediate de limfocitele T (de exemplu, globulina anti-timocite) se asociază cu o rată crescută a sindroamelor clinice cauzate de CMV, care pot fi consecutive infecției primare sau reactivării. CMV în sine poate contribui la scăderea suplimentară a capacității de răspuns a limfocitelor T, care deseori precede suprainfecțiile cu alte microorganisme patogene oportuniste, precum *Pneumocystis*. CMV și *Pneumocystis* sunt găsiți frecvent concomitent la pacienții imunosupresați cu pneumonie interstițială severă.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Celulele infectate cu CMV *in vivo*, despre care se presupune că sunt celule epiteliale infectate, sunt de două-patru

TABELUL 87-1

BOALA DETERMINATĂ DE CMV LA GAZDA IMUNODEPRIMATĂ

POPULAȚIA	FACTORII DE RISC	PRINCIPALELE SINDROAME	TRATAMENT	PROFILAXIE
Făt	Infecție primară la mamă/primele luni de sarcină	Boala cu incluziuni citomegalice	Ganciclovir pentru nou-născuții simptomatici	Evitarea expunerii; posibil tratamentul mamei cu imunoglobuline împotriva CMV în timpul sarcinii
Primitor de transplant de organ	Seropozitivitatea donatorului și/sau a primitorului; tratament imunosupresiv; gradul crescut de respingere	Leucopenie febrilă; pneumonie; afectare gastrointestinală	Ganciclovir sau valganciclovir	Alegerea potrivită a donatorului; profilaxie sau terapie preventivă cu gangiclovir sau valganciclovir
Primitor de transplant de măduvă osoasă	Boala grefă contra gazdă; vârsta înaintată a primitorului; primitor seropozitiv; viremia	Pneumonie; afectare gastrointestinală	Ganciclovir plus imunoglobuline împotriva CMV	Alegerea potrivită a donatorului; profilaxie sau terapie preventivă cu ganciclovir sau valganciclovir
Persoană cu SIDA	<100 limfocite T CD4+/μL; seropozitivitatea pentru CMV	Retinită; afectare gastrointestinală; afectare neurologică	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet sau cidofovir	Valganciclovir oral

ori mai mari decât celulele din proximitate și conțin frecvent o incluziune intranucleară de 8-10 μm, poziționată excentric și înconjurată de un halou clar, aspect asemănător „ochiului de bufniță". Ocazional se observă incluziuni citoplasmatice granulare mai mici. Celulele citomegalice se găsesc într-o mare varietate de organe, printre care glandele salivare, plămânul, ficatul, rinichiul, intestinul, pancreasul, glandele suprarenale și sistemul nervos central.

Răspunsul inflamator celular la infecție este format din plasmocite, limfocite și monocite-macrofage. Reacțiile granulomatoase apar ocazional, în special în ficat. Reacțiile imunopatologice pot contribui la boala produsă de CMV. Complexele imune au fost depistate la copiii infectați, câteodată în asociere cu glomerulopatiile asociate CMV. Glomerulopatia cu complexe imune a fost observată și la pacienții infectați cu CMV după transplantul renal.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția congenitală cu CMV

Infecțiile fetale variază de la infecțiile inaparente la cele severe și diseminate. Boala incluziunilor citomegalice apare la aproximativ 5% dintre feții infectați și este întâlnită aproape exclusiv la copiii ai căror mame dezvoltă infecția primară în timpul sarcinii. Cele mai frecvente manifestări sunt peteșiile, hepatosplenomegalia și icterul (60-80% dintre cazuri). Microcefalia însoțită sau nu de calcificări cerebrale, retardul de creștere intrauterină și prematuritatea sunt raportate în 30-50% dintre cazuri. Herniile inghinale și corioretinita sunt mai puțin frecvente. Printre modificările parametrilor biologici se numără creșterea alanin-aminotransferazei serice, trombocitopenia, creșterea bilirubinei conjugate în ser, hemoliza și creșterea proteinorahiei. Prognosticul pentru sugarii cu infecție severă este rezervat. Rata de mortalitate este de 20-30% și puțini copii supraviețuiesc fără deficiențe intelectuale sau auditive, evidente mai târziu în copilărie. Diagnosticul diferențial al bolii incluziunilor citomegalice la sugari cuprinde sifilisul, rubeola, toxoplasmoza, infecția cu virusul herpes simplex sau cu enterovirus și sepsisul de cauză bacteriană.

Majoritatea infecțiilor congenitale cu CMV sunt nemanifeste clinic la naștere. Dintre sugarii infectați asimptomatici, 5-25% dezvoltă anomalii semnificative psihomotorii, auditive, oculare sau dentare în decursul următorilor câțiva ani.

Infecția perinatală cu CMV

Nou-născutul poate contracta infecția cu CMV la naștere prin trecerea prin canalul pelvigenital infectat sau prin contactul postnatal cu laptele matern ori cu alte secreții materne infectate. Dintre copiii alăptați la sân timp de peste o lună de mamele seropozitive, 40-60% devin infectați. Transmiterea iatrogenă se produce prin transfuzia sangvină neonatală. Riscul de transmitere scade prin screeningul produselor sangvine înaintea transfuziei la sugarii seronegativi cu greutate scăzută la naștere sau la gravidele seronegative.

Marea majoritate a copiilor infectați în timpul nașterii sau postpartum rămân asimptomatici. Totuși, pneumonita interstițială extinsă a fost asociată cu infecția cu CMV dobândită perinatal, în special la sugarii prematuri, și ocazional a fost acompaniată de infecția cu *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* sau *Ureaplasma urealyticum*. Pot fi întâlnite și creșterea deficitară în greutate, adenopatiile, erupțiile, hepatita, anemia și limfocitoza atipică, iar excreția CMV persistă frecvent timp de câteva luni sau chiar ani.

Mononucleoza cauzată de CMV

Cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu CMV la gazdele imunocompetente după perioada neonatală este un sindrom mononucleozic negativ pentru anticorpii heterofili, care se poate dezvolta spontan sau după transfuzia produselor de sânge care conțin leucocite. Deși sindromul apare la orice vârstă, cel mai frecvent afectează adulții tineri cu viață sexuală activă. Având perioada de incubație cuprinsă între 20 și 60 de zile, boala durează în general două-șase săptămâni și este caracterizată de febră înaltă prelungită, câteodată însoțită de frisoane, fatigabilitate accentuată și stare generală alterată. Mialgiile, cefaleea și splenomegalia sunt frecvente, dar în mononucleoza determinată de CMV, spre deosebire de cea produsă de virusul Epstein-Barr, faringita exsudativă și limfadenopatiile cervicale sunt rare. Ocazional pacienții dezvoltă erupție rubeoliformă, frecvent după administrarea de ampicilină sau alte antibiotice. Pneumonia interstițială sau segmentară, miocardita, pleurita, artrita și encefalita sunt manifestări mai rare. În rare cazuri, sindromul Guillain-Barré este o complicație a mononucleozei determinate de CMV. Modificarea caracteristică de laborator este limfocitoza în sângele periferic, cu peste 10% limfocite atipice. Numărul total de leucocite poate fi scăzut, normal sau crescut semnificativ. Deși icterul important este rar, nivelurile aminotransferazelor serice și ale fosfatazei alcaline sunt moderat crescute frecvent. Anticorpii heterofili sunt absenți. Totuși modificările imunologice tranzitorii sunt frecvente și pot cuprinde prezența crioglobulinelor, a factorului reumatoid, a aglutininelor la rece și a anticorpilor antinucleari. În cazuri rare anemia hemolitică, trombocitopenia și granulocitopenia încetinesc recuperarea.

Majoritatea pacienților se vindecă fără sechele, cu toate că astenia postvirală poate persista mai multe luni. Excreția CMV în urină, în secrețiile genitale și/sau în salivă persistă frecvent câteva luni sau câțiva ani. Rareori infecția cu CMV este fatală la gazdele imunocompetente, iar supraviețuitorii pot prezenta episoade recurente de febră și stare de rău, câteodată asociate cu disfuncția sistemului nervos vegetativ (de exemplu, puseuri de transpirații profuze sau de eritem).

Infecția cu CMV la gazdele imunocompromise

(Tabelul 87-1) CMV pare să fie cel mai frecvent și important agent patogen viral care determină complicații posttransplant de organe (Cap. 13). La primitorii de transplant de rinichi, cord, plămân sau ficat, CMV induce sindroame variate, printre care febră și leucopenie, hepatită, pneumonită, esofagită, gastrită, colită și retinită. Boala determinată de CMV poate fi un factor de risc independent pentru compromiterea grefei și deces. Perioada cu riscul maxim este cuprinsă între una și patru luni posttransplant, deși retinita poate fi o complicație tardivă. Probabilitatea de dezvoltare a bolii și nivelurile de replicare virală sunt

mai crescute în general după infecția primară decât după reactivare. În plus, studiile moleculare arată că primitorii de transplant seropozitivi sunt sensibili la reinfecția cu CMV variabil genotipic, primit de la donator, iar această infecție conduce frecvent la dezvoltarea bolii. Infecția reactivată, deși frecventă, are o probabilitate mai mică decât infecția primară de a fi importantă din punct de vedere clinic. Riscul de dezvoltare a bolii clinice este legat de diverși factori, precum gradul de imunodepresie, utilizarea anticorpilor împotriva receptorilor limfocitelor T, lipsa administrării profilaxiei anti-CMV și infecția concomitentă cu alți agenți patogeni. Organul transplantat reprezintă în mod special o țintă vulnerabilă a infecției cu CMV. Astfel, există o tendință de producere a hepatitei cu CMV după transplantul hepatic și a pneumonitei cauzate de CMV după transplantul de plămân.

Pneumonia cauzată de CMV apare la 15-20% dintre pacienții care au primit transplant de măduvă osoasă. Rata de fatalitate este de 84-88%, cu toate că riscul dezvoltării bolii severe poate fi redus prin administrarea profilaxiei sau a terapiei preventive cu medicamente antivirale. Riscul atinge valoarea maximă la 5-13 săptămâni după transplant, iar printre factorii de risc identificați se numără anumite tipuri de terapie imunosupresivă, boala grefă contra gazdă acută, vârsta înaintată, viremia și seropozitivitatea pretransplant.

CMV este un agent patogen important la pacienții cu infecție cu HIV avansată (Cap. 93), la care poate cauza retinită sau boală diseminată, în special dacă numărul de limfocite T CD4+ periferice scade sub 50-100/μL. Pe măsură ce a fost îmbunătățit tratamentul infecției cu HIV subiacente, incidența infecțiilor severe determinate de CMV (de exemplu a retinitei) a scăzut. Totuși în timpul primelor săptămâni după instituirea terapiei antiretrovirale active pot apărea puseuri de retinită cu CMV secundare sindromului de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS).

Sindroamele produse de CMV la gazdele imunocompromise debutează deseori prin febră prelungită, stare de rău, anorexie, fatigabilitate, transpirații nocturne și artralgii sau mialgii. În timpul acestor episoade pot apărea anomalii ale funcției hepatice, leucopenie, trombocitopenie și limfocitoză atipică. Apariția tahipneei, a hipoxemiei și a tusei neproductive semnalează afectarea respiratorie. Radiografia pulmonară evidențiază frecvent infiltrate interstițiale sau reticulonodulare bilaterale care debutează în periferia lobilor inferiori și se răspândesc central și superior. Afectările localizate segmentare, nodulare sau alveolare sunt mai rare. Diagnosticul diferențial cuprinde infecția cu *Pneumocystis*, alte infecții virale, bacteriene sau fungice, hemoragia pulmonară și leziunile secundare iradierii sau terapiei cu medicamente citotoxice.

Afectarea gastrointestinală determinată de CMV poate fi localizată sau extensivă și afectează aproape în exclusivitate gazdele imunocompromise. Ulcerațiile esofagului, stomacului, intestinului subțire sau colonului pot conduce la hemoragii și perforație. Infecția cu CMV poate conduce la exacerbări ale colitei ulcerative de fond. Hepatita apare frecvent, în special după transplantul hepatic, în literatura de specialitate fiind descrise și colecistita alitiazică și afectarea glandelor suprarenale.

CMV este o cauză rară de meningoencefalită la persoanele fără alte probleme de sănătate. La pacienții cu SIDA se întâlnesc două forme de encefalită cu CMV. Prima este similară encefalitei cu HIV și se manifestă sub forma demenței progresive, iar cealaltă este o ventriculoencefalită caracterizată de deficite ale nervilor cranieni, nistagmus, dezorientare, letargie și ventriculomegalie. La pacienții imunocompromiși CMV poate determina și poliradiculopatie progresivă, frecvent reversibilă dacă este recunoscută și tratată prompt.

Retinita produsă de CMV este o cauză importantă de cecitate la pacienții imunocompromiși, în special la cei cu SIDA avansat (Cap. 93). Leziunile precoce sunt reprezentate de zone mici, albe, opace, de necroză retiniană granulară care se extind centrifug și sunt acompaniate ulterior de hemoragii, de afectarea vaselor sangvine și de edem retinian (**Fig. 87-1**). Retinopatia cu CMV trebuie diferențiată de cea cauzată de alte infecții, precum toxoplasmoza, candidoza și infecția cu virusul herpes simplex.

Infecțiile fatale cauzate de CMV sunt asociate frecvent cu viremia persistentă și cu afectarea mai multor organe. Infiltratele pulmonare progresive, pancitopenia, hiperamilazemia și hipotensiunea sunt manifestări caracteristice întâlnite frecvent în asociere cu suprainfecția terminală bacteriană, fungică sau cu protozoare. Adeseori la autopsie sunt documentate necroza extensivă cu incluziuni de CMV a glandelor suprarenale, precum și afectarea multor altor organe produsă de CMV.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de infecție cu CMV nu poate fi pus fiabil doar pe baza manifestărilor clinice. Abordarea recomandată este reprezentată de izolarea CMV sau de detectarea antigenilor ori a ADN-ului virusului în probele clinice adecvate. Excreția virusului sau viremia este detectată prompt prin culturile realizate din probe adecvate pe fibroblaste umane în monostrat. Dacă titrurile CMV sunt crescute, așa cum se întâmplă frecvent în infecția congenitală diseminată sau la pacienții cu SIDA, efectele citopatice caracteristice pot fi



FIGURA 87-1
Infecția cu citomegalovirus la un pacient cu SIDA se poate manifesta printr-o zonă arcuată de retinită cu hemoragii și edem al discului optic. CMV este localizat frecvent la periferia retinei, dincolo de zona vizibilă prin oftalmoscopie directă.

detectate în decurs de câteva zile. Totuși, în unele situații (de exemplu, sindromul mononucleozic determinat de CMV) titrurile virale sunt scăzute, fiind necesare câteva săptămâni pentru apariția efectelor citopatice. Multe laboratoare accelerează stabilirea diagnosticului printr-o metodă rapidă pe cultură de celule (*shell vial assay*), ce implică centrifugarea și o tehnică imunocitochimică de detecție pe bază de anticorpi monoclonali față de un antigen al CMV imediat-precoce. Izolarea virusului din urină sau din salivă nu reprezintă o dovadă de sine stătătoare a infecției acute, deoarece excreția virusului se poate produce timp de luni sau ani după boală. Depistarea viremiei este un factor predictiv mai bun al infecției acute.

Detectarea antigenilor CMV (pp65) în leucocitele din sângele periferic sau a ADN-ului CMV în sânge sau în țesuturi poate grăbi diagnosticul. Aceste teste se pot pozitiva cu câteva zile mai devreme decât culturile. Cea mai sensibilă metodă pentru a detecta CMV în sânge sau în alte fluide poate fi amplificarea ADN-ului CMV prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Detecția prin PCR a ADN-ului CMV în sânge poate fi un factor predictiv pentru progresia bolii, în special la gazdele imunodeprimate, iar detectarea prin PCR a ADN-ului CMV în lichidul cefalorahidian este utilă pentru diagnosticul encefalitei sau al poliradiculopatiei cauzate de CMV. Totuși au fost observate variații considerabile între diferite teste și laboratoare.

O gamă variată de teste serologice detectează creșteri ale titrurilor de anticorpi față de antigenii CMV. Un nivel crescut al anticorpilor poate fi detectat până la 4 săptămâni de la infecția primară, iar titrurile rămân crescute frecvent timp de câțiva ani după infecție. Din acest motiv, determinarea de anticorpi într-o singură probă nu are valoare pentru evaluarea caracterului acut al infecției. Detectarea IgM specifice pentru CMV este utilă câteodată pentru diagnosticul infecției recente sau active. Totuși, factorul reumatoid circulant poate conduce ocazional la rezultate fals-pozitive ale testelor pentru IgM.

TRATAMENT Infecția cu citomegalovirus

Pentru prevenirea infecției cu CMV la pacienții cu risc înalt sunt utile câteva măsuri. Utilizarea sângelui provenit de la donatori seronegativi sau a sângelui care a fost congelat, decongelat și deglicerolizat scade semnificativ rata de transmitere asociată transfuziilor. Determinarea serologiei CMV în cazul transplantului de organe sau de măduvă osoasă, cu folosirea exclusivă a organelor provenite de la donatori seronegativi la primitori seronegativi, scade frecvența infecției primare după transplant. În cadrul unui studiu controlat cu placebo, un vaccin care conține glicoproteina B a CMV a scăzut numărul de infecții în rândul a 464 de femei seronegative pentru CMV. Acest rezultat întărește ipoteza conform căreia acest vaccin experimental va reduce infecțiile congenitale, dar această abordare trebuie validată de studii ulterioare.

Rapoartele au arătat că imunoglobulinele împotriva CMV (1) au redus frecvența sindroamelor asociate CMV și a suprainfecțiilor fungice sau parazitare în rândul primitorilor seronegativi de transplant renal și (2) au prevenit infecția congenitală cu CMV la nou-născuții ale căror mame au avut infecție primară în timpul sarcinii. Studiile în rândul primitorilor de transplant de măduvă osoasă au avut rezultate contradictorii. Administrarea profilactică de aciclovir sau valaciclovir poate scădea frecvența infecției și a bolii determinate de CMV la anumiți primitori seronegativi de transplant renal, deși niciunul dintre medicamente nu este eficient pentru tratamentul afecțiunii cu CMV active.

Ganciclovir este un derivat de guanozină cu acțiune considerabil mai crescută împotriva CMV decât congenerul aciclovir. După conversia intracelulară realizată de o fosfotransferază codată de regiunea genică UL97 a CMV, ganciclovir trifosfat este un inhibitor selectiv al ADN-polimerazei CMV. Câteva studii clinice au demonstrat rate de răspuns de 70-90% în rândul pacienților cu SIDA cărora li se administrează ganciclovir pentru retinită sau colită cu CMV. În infecțiile severe (de exemplu, pneumonie cu CMV la primitorii de transplant de măduvă osoasă), ganciclovir este asociat frecvent cu imunoglobulina împotriva CMV. Ca agent profilactic sau supresiv (preventiv), ganciclovir poate fi util la primitorii de transplant de organ sau de măduvă osoasă (de exemplu, la cei seropozitivi pentru CMV înainte de transplant sau la cei care au culturi pozitive pentru CMV ulterior). La mulți pacienți cu SIDA, număr persistent scăzut de limfocite T CD4+ și boală dată de CMV apar rapid recidivele clinice și virusologice dacă tratamentul cu ganciclovir este întrerupt. În consecință, la acești pacienți sunt recomandate regimurile terapeutice prelungite de întreținere. Rezistența la ganciclovir este frecventă la pacienții tratați peste 3 luni și de obicei este legată de mutații ale genei UL97 a CMV.

Valganciclovir este un promedicament cu biodisponibilitate orală, metabolizat rapid la ganciclovir în intestin și în ficat. Aproximativ 60-70% din doza orală de valganciclovir se absoarbe. O doză de 900 mg administrată oral conduce la niveluri sangvine ale ganciclovirului similare celor obținute prin administrarea i.v. a unei doze de 5 mg/kgc. Valganciclovirul oral pare să fie la fel de eficient ca ganciclovirul i.v. atât pentru tratamentul de inducție, cât și pentru cel de întreținere. Mai mult decât atât, profilurile de efecte adverse și ratele de apariție a rezistenței sunt similare pentru ambele medicamente.

Tratamentul cu ganciclovir sau valganciclovir pentru retinita cu CMV constă într-o cură de inducție de 14-21 de zile (5 mg/kgc i.v. de două ori pe zi pentru ganciclovir sau 900 mg de două ori pe zi pentru valganciclovir), urmată de terapia de întreținere prelungită, în doze de 5 mg/kgc zilnic sau de 6 mg/kgc 5 zile pe săptămână pentru ganciclovir i.v. și 900 mg de valganciclovir oral în priză unică zilnică. Neutropenia în sângele periferic apare la 16-29% dintre pacienții tratați, dar poate fi ameliorată de factorul de stimulare a coloniilor granulocitare sau de factorul de stimulare a coloniilor granulocito-macrofagice. Întreruperea terapiei de întreținere trebuie luată în considerare la pacienții cu SIDA care pe durata administrării terapiei antiretrovirale au o creștere susținută (3-6 luni) a numărului de limfocite T CD4+ de peste 100/μL.

Pentru tratamentul retinitei cu CMV, ganciclovir poate fi administrat și printr-o pilulă cu eliberare lentă suturată în ochi. Deși acest dispozitiv intraocular asigură o protecție locală bună, nu influențează boala localizată la ochiul contralateral sau cea diseminată, fiind posibilă dezlipirea precoce de retină. Asocierea terapiei intraoculare și sistemice poate fi mai eficientă decât doar implantul intraocular.

Foscarnet (fosfonoformat sodic) inhibă ADN-polimeraza CMV. Deoarece acest agent nu necesită fosforilare pentru a fi activ, este eficient și împotriva majorității tulpinilor izolate rezistente la ganciclovir. Foscarnet este mai puțin tolerat decât ganciclovir și are efecte toxice considerabile, printre care disfuncție renală, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipocalcemie, ulcerații genitale, disurie, greață și parestezii. Mai mult decât atât, administrarea sa necesită folosirea unui injectomat și monitorizare clinică atentă. Efectele sale toxice pot fi reduse prin hidratare agresivă și ajustarea dozelor pentru disfuncția renală. Utilizarea foscarnetului trebuie evitată în cazurile în care încărcarea salină nu poate fi tolerată (de exemplu, în cardiomiopatie). Schema de inducție aprobată este de 60 mg/kgc la 8 ore, timp de două săptămâni, deși cea cu 90 mg/kgc la 12 ore este la fel de eficientă și fără efecte toxice mai pronunțate. Perfuziile de întreținere trebuie să furnizeze 90-120 mg/kgc în priză unică zilnică. Nu este disponibil niciun preparat oral. Pe parcursul terapiei îndelungate, virusul poate dezvolta rezistență la foscarnet.

Cidofovir este un analog nucleotidic cu un timp de înjumătățire mare intracelular, care permite administrarea i.v. intermitentă. Schemele de inducție de 5 mg/kgc săptămânal, timp de două săptămâni, sunt urmate de terapia de întreținere de 3-5 mg/kgc la fiecare două săptămâni. Poate determina nefrotoxicitate severă prin lezarea celulelor tubilor proximali, dependentă de doză. Totuși acest efect advers poate fi oarecum diminuat de hidratarea cu soluție salină și probenecid.

Nu este stabilit dacă abordarea recomandată la gazdele imunodeprimate seropozitive pentru CMV este profilaxia universală sau terapia preventivă. Ambele medicamente, ganciclovir și valganciclovir, au fost folosite cu succes pentru profilaxia și terapia preventivă la primitorii de transplant. La pacienții cu infecție cu HIV în stadiu avansat (numărul limfocitelor T CD4+ $<50/\mu L$), unii experți în domeniu au susținut profilaxia orală cu ganciclovir sau valganciclovir. Totuși, efectele adverse, lipsa beneficiului dovedit, posibilitatea inducerii rezistenței virale și costurile crescute au împiedicat acceptarea pe scară largă a acestei terapii. Studiile în desfășurare evaluează terapia preventivă cu ganciclovir sau valganciclovir, bazată pe detectarea viremiei CMV prin antigenemie sau prin tehnici PCR.

HERPESVIRUSURILE UMANE DE TIPURILE 6, 7 ȘI 8

Herpesvirusul uman (HHV) de tipul 6 a fost izolat prima oară în 1986 din leucocitele din sângele periferic a șase persoane cu diferite boli limfoproliferative. Virusul este răspândit pe tot globul și în prezent sunt recunoscute două variante distincte din punct de vedere genetic (HHV-6A și HHV-6B). HHV-6 pare să fie transmis prin salivă și posibil prin secrețiile genitale.

Infecția cu HHV-6 se produce frecvent în timpul copilăriei, pe măsură ce dispar anticorpii materni. Maximul dobândirii infecției este la grupa de vârstă 9-21 de luni. Până la 24 de luni ratele de seropozitivitate ating 80%, iar rudele mai în vârstă par să fie sursa de transmitere a infecției. Se poate produce și infecția congenitală, 1% dintre nou-născuți fiind infectați cu HHV-6; a fost descrisă infecția placentară cu HHV-6. Majoritatea copiilor infectați postnatal dezvoltă simptome: febră, agitație și diaree. O mică parte dezvoltă exantem subit (*roseola infantum*; vezi Fig. 11-5), o boală frecventă caracterizată de febră și exantem ulterior. În plus, 10-20% dintre convulsiile febrile fără erupție din timpul copilăriei sunt cauzate de HHV-6. După infecția inițială, HHV-6 persistă în celulele mononucleare din sângele periferic, precum și în sistemul nervos central, în glandele salivare și în tractul genital feminin.

La grupele de vârstă mai mare HHV-6 a fost asociat cu sindroame mononucleozice, encefalită focală și, la gazdele imunocompromise, cu pneumonită, hepatită cu celule gigantice sincițiale și boală diseminată. La primitorii de transplant infecția cu HHV-6 se poate asocia cu sindroame similare și cu disfuncția grefei. Encefalita limbică acută asociată HHV-6 a fost raportată la primitorii de transplant și se manifestă prin pierderi de memorie, confuzie, convulsii, hiponatremie și aspecte modificate ale electroencefalogramei sau ale rezultatelor IRM. Încărcătura plasmatică crescută de ADN al HHV-6 la primitorii de transplant de celule stem se asociază cu donatori cu nepotriviri la nivel alelic, cu folosirea glucocorticoizilor, cu grefarea tardivă a monocitelor și a trombocitelor, cu apariția encefalitei limbice și cu creșterea ratelor de mortalitate din toate cauzele. La fel ca în cazul multor altor virusuri, HHV-6 a fost implicat în patogeneza sclerozei multiple, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a face diferența între asociere și etiologie.

HHV-7 a fost izolat în 1990 în limfocitele T din sângele periferic al unui bărbat sănătos în vârstă de 26 de ani. Virusul este contractat frecvent în timpul copilăriei, deși la o vârstă mai înaintată decât HHV-6. HHV-7 este prezent de obicei în salivă, care se presupune că este sursa principală de infecție; și laptele matern poate conține virusul. Viremia poate fi asociată cu infecția primară sau cu reactivarea. Cele mai frecvente manifestări clinice ale infecțiilor cu HHV-7 în copilărie sunt febra și convulsiile. Unii copii prezintă semne și simptome respiratorii sau gastrointestinale. HHV-7 a fost asociat cu pitiriazisul rozat, dar dovezile sunt insuficiente pentru a indica o relație de cauzalitate.

Infecțiile cu HHV-6, HHV-7 și CMV pot coexista la primitorii de transplanturi, fiind dificilă stabilirea rolului fiecărui agent în sindroamele clinice individuale. HHV-6 și HHV-7 par să fie sensibile la ganciclovir și foscarnet, deși lipsesc dovezile sigure cu privire la răspunsul clinic.

Secvențe unice de ADN similare herpesvirusurilor au fost depistate în 1994-1995 în țesuturile obținute din sarcomul Kaposi (KS) și din limfomul cavitar apărute la pacienții cu SIDA. Virusul de la care au provenit aceste secvențe poartă denumirea de HHV-8 sau herpesvirusul

Pentru tratamentul retinitei cu CMV, ganciclovir poate fi administrat și printr-o pilulă cu eliberare lentă suturată în ochi. Deși acest dispozitiv intraocular asigură o protecție locală bună, nu influențează boala localizată la ochiul contralateral sau cea diseminată, fiind posibilă dezlipirea precoce de retină. Asocierea terapiei intraoculare și sistemice poate fi mai eficientă decât doar implantul intraocular.

Foscarnet (fosfonoformat sodic) inhibă ADN-polimeraza CMV. Deoarece acest agent nu necesită fosforilare pentru a fi activ, este eficient și împotriva majorității tulpinilor izolate rezistente la ganciclovir. Foscarnet este mai puțin tolerat decât ganciclovir și are efecte toxice considerabile, printre care disfuncție renală, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipocalcemie, ulcerații genitale, disurie, greață și parestezii. Mai mult decât atât, administrarea sa necesită folosirea unui injectomat și monitorizare clinică atentă. Efectele sale toxice pot fi reduse prin hidratare agresivă și ajustarea dozelor pentru disfuncția renală. Utilizarea foscarnetului trebuie evitată în cazurile în care încărcarea salină nu poate fi tolerată (de exemplu, în cardiomiopatie). Schema de inducție aprobată este de 60 mg/kgc la 8 ore, timp de două săptămâni, deși cea cu 90 mg/kgc la 12 ore este la fel de eficientă și fără efecte toxice mai pronunțate. Perfuziile de întreținere trebuie să furnizeze 90-120 mg/kgc în priză unică zilnică. Nu este disponibil niciun preparat oral. Pe parcursul terapiei îndelungate, virusul poate dezvolta rezistență la foscarnet.

Cidofovir este un analog nucleotidic cu un timp de înjumătățire mare intracelular, care permite administrarea i.v. intermitentă. Schemele de inducție de 5 mg/kgc săptămânal, timp de două săptămâni, sunt urmate de terapia de întreținere de 3-5 mg/kgc la fiecare două săptămâni. Poate determina nefrotoxicitate severă prin lezarea celulelor tubilor proximali, dependentă de doză. Totuși acest efect advers poate fi oarecum diminuat de hidratarea cu soluție salină și probenecid.

Nu este stabilit dacă abordarea recomandată la gazdele imunodeprimate seropozitive pentru CMV este profilaxia universală sau terapia preventivă. Ambele medicamente, ganciclovir și valganciclovir, au fost folosite cu succes pentru profilaxia și terapia preventivă la primitorii de transplant. La pacienții cu infecție cu HIV în stadiu avansat (numărul limfocitelor T CD4+ <50/μL), unii experți în domeniu au susținut profilaxia orală cu ganciclovir sau valganciclovir. Totuși, efectele adverse, lipsa beneficiului dovedit, posibilitatea inducerii rezistenței virale și costurile crescute au împiedicat acceptarea pe scară largă a acestei terapii. Studiile în desfășurare evaluează terapia preventivă cu ganciclovir sau valganciclovir, bazată pe detectarea viremiei CMV prin antigenemie sau prin tehnici PCR.

HERPESVIRUSURILE UMANE DE TIPURILE 6, 7 ȘI 8

Herpesvirusul uman (HHV) de tipul 6 a fost izolat prima oară în 1986 din leucocitele din sângele periferic a șase persoane cu diferite boli limfoproliferative. Virusul este răspândit pe tot globul și în prezent sunt recunoscute două variante distincte din punct de vedere genetic (HHV-6A și HHV-6B). HHV-6 pare să fie transmis prin salivă și posibil prin secrețiile genitale.

Infecția cu HHV-6 se produce frecvent în timpul copilăriei, pe măsură ce dispar anticorpii materni. Maximul dobândirii infecției este la grupa de vârstă 9-21 de luni. Până la 24 de luni ratele de seropozitivitate ating 80%, iar rudele mai în vârstă par să fie sursa de transmitere a infecției. Se poate produce și infecția congenitală, 1% dintre nou-născuți fiind infectați cu HHV-6; a fost descrisă infecția placentară cu HHV-6. Majoritatea copiilor infectați postnatal dezvoltă simptome: febră, agitație și diaree. O mică parte dezvoltă exantem subit (*roseola infantum*; vezi Fig. 11-5), o boală frecventă caracterizată de febră și exantem ulterior. În plus, 10-20% dintre convulsiile febrile fără erupție din timpul copilăriei sunt cauzate de HHV-6. După infecția inițială, HHV-6 persistă în celulele mononucleare din sângele periferic, precum și în sistemul nervos central, în glandele salivare și în tractul genital feminin.

La grupele de vârstă mai mare HHV-6 a fost asociat cu sindroame mononucleozice, encefalită focală și, la gazdele imunocompromise, cu pneumonită, hepatită cu celule gigantice sincițiale și boală diseminată. La primitorii de transplant infecția cu HHV-6 se poate asocia cu sindroame similare și cu disfuncția grefei. Encefalita limbică acută asociată HHV-6 a fost raportată la primitorii de transplant și se manifestă prin pierderi de memorie, confuzie, convulsii, hiponatremie și aspecte modificate ale electroencefalogramei sau ale rezultatelor IRM. Încărcătura plasmatică crescută de ADN al HHV-6 la primitorii de transplant de celule stem se asociază cu donatori cu nepotriviri la nivel alelic, cu folosirea glucocorticoizilor, cu grefarea tardivă a monocitelor și a trombocitelor, cu apariția encefalitei limbice și cu creșterea ratelor de mortalitate din toate cauzele. La fel ca în cazul multor altor virusuri, HHV-6 a fost implicat în patogeneza sclerozei multiple, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a face diferența între asociere și etiologie.

HHV-7 a fost izolat în 1990 în limfocitele T din sângele periferic al unui bărbat sănătos în vârstă de 26 de ani. Virusul este contractat frecvent în timpul copilăriei, deși la o vârstă mai înaintată decât HHV-6. HHV-7 este prezent de obicei în salivă, care se presupune că este sursa principală de infecție; și laptele matern poate conține virusul. Viremia poate fi asociată cu infecția primară sau cu reactivarea. Cele mai frecvente manifestări clinice ale infecțiilor cu HHV-7 în copilărie sunt febra și convulsiile. Unii copii prezintă semne și simptome respiratorii sau gastrointestinale. HHV-7 a fost asociat cu pitiriazisul rozat, dar dovezile sunt insuficiente pentru a indica o relație de cauzalitate.

Infecțiile cu HHV-6, HHV-7 și CMV pot coexista la primitorii de transplanturi, fiind dificilă stabilirea rolului fiecărui agent în sindroamele clinice individuale. HHV-6 și HHV-7 par să fie sensibile la ganciclovir și foscarnet, deși lipsesc dovezile sigure cu privire la răspunsul clinic.

Secvențe unice de ADN similare herpesvirusurilor au fost depistate în 1994-1995 în țesuturile obținute din sarcomul Kaposi (KS) și din limfomul cavitar apărute la pacienții cu SIDA. Virusul de la care au provenit aceste secvențe poartă denumirea de HHV-8 sau herpesvirusul

asociat sarcomului Kaposi (KSHV). HHV-8, care infectează limfocitele B, macrofagele și celulele endoteliale și epiteliale, pare să fie implicat într-o relație de cauzalitate nu doar cu sarcomul Kaposi, ci și cu un subgrup al limfoamelor cavitare cu celule B legate de SIDA (limfoame cu efuziune primară) și cu boala Castleman multicentrică, o afecțiune limfoproliferativă a limfocitelor B. Asocierea dintre HHV-8 și alte câteva boli a fost raportată, dar nu confirmată.



Spre deosebire infecțiile cu alte herpesvirusuri, cea cu HHV-8 este mult mai frecventă în unele zone geografice (de exemplu, în Africa Centrală și de Sud) decât în altele (America de Nord, Asia, nordul Europei). În zonele cu prevalență crescută infecția se produce în copilărie, seropozitivitatea fiind asociată cu transmiterea de la o mamă sau, cu amploare mai mică, de la o rudă mai în vârstă seropozitivă. HHV-8 se poate transmite prin salivă. În zonele cu prevalență scăzută infecțiile apar în mod tipic la adulți, probabil prin transmiterea pe cale sexuală. Epidemiile de infecții concomitente cu HIV-1 și HHV-8 la anumite populații (de exemplu, la homosexuali) la sfârșitul anilor 1970 și începutul anilor 1980 par să fi condus la asocierea frecventă dintre SIDA și sarcomul Kaposi. Transmiterea HHV-8 poate fi asociată și cu transplantul de organe, cu utilizarea de droguri injectabile și cu transfuzia sangvină. Totuși în SUA transmiterea prin transfuzia sangvină pare să fie rară sau inexistentă.

Infecția primară cu HHV-8 la copiii imunocompetenți se poate manifesta prin febră și erupție maculo-papuloasă. În rândul persoanelor cu imunitate intactă, HHV-8 produce infecție cronică asimptomatică, iar afecțiunile neoplazice se dezvoltă în general doar după apariția ulterioară a imunodepresiei. Persoanele imunocompromise cu infecție primară se pot prezenta la medic cu febră, splenomegalie, hiperplazie limfoidă, pancitopenie sau sarcom Kaposi cu debut rapid. Determinarea cantitativă a ADN-ului HHV-8 sugerează predominanța celulelor infectate latent în leziunile de sarcom Kaposi și replicarea litică frecventă în boala Castleman multicentrică.

Terapia antiretrovirală eficientă a persoanelor infectate cu HIV a condus la scăderea marcată a frecvenței sarcomului Kaposi în rândul pacienților infectați cu HHV-8 și HIV în zonele cu resurse bogate. HHV-8 în sine este sensibil *in vitro* la ganciclovir, foscarnet și cidofovir. Un studiu mic, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, încrucișat, a sugerat că valganciclovirul administrat oral în priză unică zilnică a redus replicarea HHV-8. Totuși beneficiile clinice ale valganciclovirului sau ale altor medicamente în infecția cu HHV-8 nu au fost demonstrate deocamdată.

CAPITOLUL 88

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM, VARIOLA MAIMUȚELOR ȘI ALTE INFECȚII CU POXVIRUSURI

Fred Wang

Familia poxvirusurilor cuprinde un număr crescut de virusuri ADN înrudite care infectează diferite gazde vertebrate. Poxvirusurile care determină infecții la oameni și manifestările principale ale acestora sunt listate în **Tabelul 88-1**. Infecțiile cu ortopoxivirusuri – de exemplu, virusul variolei (*Variola major*, Cap. 7) sau virusul zoonotic al variolei maimuțelor (*monkeypox*) – pot determina la om boli sistemice, potențial letale. Alte infecții cu poxvirusuri la oameni conduc în principal la afecțiuni cutanate localizate.

MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Virusul molluscum contagiosum este un agent patogen care infectează doar omul și care determină leziuni cutanate proliferative caracteristice. Aceste leziuni măsoară 2-5 mm în diametru și sunt ombilicate, de culoarea pielii, sidefate, cu o adâncitură caracteristică în centru **(Fig. 88-1)**. Lipsa relativă a inflamației și a necrozei distinge aceste leziuni proliferative de alte leziuni determinate de poxvirusuri. Leziunile pot fi unice sau multiple grupate, dispuse oriunde

TABELUL 88-1

POXVIRUSURILE ȘI INFECȚIILE LA OAMENI

GENUL	SPECIA	LOCALIZAREA GEOGRAFICĂ	REZERVORUL	BOALA LA OM
Orthopoxvirus	Variola[a]	Eradicată	Oameni	Variola, sistemică
	Variola maimuțelor (*monkeypox*)	Africa	Rozătoare	Similară variolei, sistemică
	Variola bovinelor (*cowpox*)	Europa	Rozătoare	Leziune variolică localizată, ocazional sistemică
	Variola bivolilor (*buffalopox*)	Subcontinentul indian	Bivolul indian	Leziune variolică localizată, boală ușoară
	Cantagalo și Araçatuba	America de Sud	Bovine	Leziune variolică localizată, boală ușoară
	Vaccinia	-	-	Vaccin antivariolic
Molluscipoxvirus	Molluscum contagiosum	În întreaga lume	Oameni	Leziuni cutanate multiple (molluscum contagiosum)
Parapoxvirus	Orf	În întreaga lume	Ovine, caprine	Leziuni variolice localizate (dermatita pustuloasă contagioasă)
	Pseudovariola bovinelor (paravaccinia)	În întreaga lume	Bovine	Leziuni variolice localizate (nodulul mulgătorului)
	Stomatita papuloasă bovină	În întreaga lume	Bovine	Leziuni variolice localizate
	Variola cerbilor (*deerpox*)	Cetele de cerbi	Cerbi	Leziuni variolice localizate
	Variola focilor (*sealpox*)	Coloniile de foci	Foci	Leziuni variolice localizate
Yatapoxvirus	Variola Tana (*tanapox*)	Africa	Maimuțe	Leziuni variolice localizate

[a] Vezi Cap. 7.

pe suprafața corpului, cu excepția palmelor și a plantelor, și pot fi asociate cu o erupție eczematoasă.

Molluscum contagiosum are o prevalență crescută la copii și este cea mai frecventă boală produsă de infecția cu poxvirusuri la oameni. Piscinele reprezintă un vector obișnuit pentru transmitere. Atopia și afectarea integrității pielii cresc riscul de infecție. Leziunile genitale sunt mai frecvente la adulți, la care virusul poate fi transmis prin contact sexual. Perioada de incubație este cuprinsă între două săptămâni și 6 luni, în medie două-șapte săptămâni. În majoritatea cazurilor, boala este autolimitată și regresează spontan după 3-4 luni la gazdele imunocompetente. Nu există complicații sistemice, dar leziunile cutanate pot persista 3-5 ani. Molluscum contagiosum poate fi asociată cu imunodepresia și este întâlnită frecvent în rândul pacienților cu infecție cu HIV (Cap. 93). Boala poate fi mai generalizată, severă și persistentă la pacienții cu SIDA decât la alte grupuri de pacienți. Mai mult decât atât, afecțiunea poate fi exacerbată de sindromul inflamator de reconstrucție imună (SIRI), asociat cu inițierea terapiei antiretrovirale.



FIGURA 88-1
Molluscum contagiosum este o infecție cutanată cu poxvirus caracterizată de multiple papule ombilicate de culoarea pielii sau hipopigmentate.

Diagnosticul de molluscum contagiosum este în mod tipic bazat pe aspectul clinic și poate fi confirmat histologic prin demonstrarea prezenței incluziunilor citoplasmatice eozinofilice (*corpusculii molluscum*), caracteristice pentru replicarea poxvirusurilor. Virusul molluscum contagiosum nu poate fi multiplicat *in vitro*, dar pentru identificarea sa pot fi utilizate microscopia electronică și testele moleculare.

Nu există un tratament sistemic specific pentru molluscum contagiosum, dar au fost utilizate tehnici variate de ablație fizică a leziunilor. Cidofovir exprimă activitate *in vitro* împotriva multor poxvirusuri, iar prezentările de caz sugerează că administrat topic sau parenteral poate avea o oarecare eficacitate în tratamentul molluscum contagiosum refractare la gazdele imunodeprimate.

VARIOLA MAIMUȚELOR



Deși virusul variolei maimuțelor (*monkeypox*) a fost denumit după animalul la care a fost izolat inițial, rozătoarele reprezintă rezervorul viral principal.

Infecțiile la oameni cu virusul variolei maimuțelor apar în mod tipic în Africa, atunci când oamenii vin în contact direct cu animalele infectate. Transmiterea interumană este rară. Boala la om se caracterizează prin afectare sistemică și erupție veziculară similară celei din variolă. Prezentarea clinică a variolei maimuțelor poate fi confundată cu cea din infecția cu virusul varicelo-zosterian, mult mai frecventă (Cap. 85). Prin comparație cu leziunile întâlnite în varicelă, cele din variola maimuțelor tind să fie mai uniforme (adică în același stadiu de evoluție), difuze și cu distribuție periferică. Limfadenopatiile sunt o caracteristică importantă a infecției cu virusul variolei maimuțelor.

Prima epidemie de variola maimuțelor la om în emisfera vestică a avut loc în 2003, când au fost raportate mai mult de 70 de cazuri în vestul mijlociu al SUA. Epidemia a fost legată de contactul cu câinii de preerie deținuți ca animale de companie, infectați în timp ce erau ținuți în același adăpost cu rozătoarele importate din Ghana. Pacienții au prezentat cel mai frecvent febră, erupții cutanate și limfadenopatii la 12 zile după expunere. Nouă pacienți au fost spitalizați, dar nu au fost înregistrate decese. Vaccinarea împotriva variolei poate asigura imunitate încrucișată față de infecția cu virusul variolei maimuțelor. Studiile care au cuprins oamenii expuși în timpul epidemiei au depistat prezența infecției subclinice la câteva persoane vaccinate, acest fapt sugerând posibilitatea unei protecții pe termen lung oferite de vaccin. Riscul apariției bolii la oameni de la infecții animale cu ortopoxvirusuri poate crește pe măsură ce se diminuează imunitatea față de variolă în populația generală și crește popularitatea animalelor exotice ca animale de companie.

ALTE INFECȚII ZOONOTICE CU POXVIRUSURI



Variola bovinelor și variola bivolilor sunt zoonoze rare care se manifestă prin leziuni cutanate asemănătoare variolei și afectare sistemică ușoară. Focarele epidemice cu leziuni similare variolei în rândul bovinelor și al fermierilor din Brazilia au fost cauzate de virusurile Cantagalo și Araçatuba, practic identice cu virusul vaccinia. și ar fi putut să apară la bovine în timpul programelor de vaccinare împotriva variolei.

Parapoxvirusurile au o distribuție largă în cadrul speciilor de animale, dar numai despre câteva se cunoaște că pot provoca boală la oameni în urma contactului cu animalele infectate. Parapoxvirusurile sunt diferite din punct de vedere antigenic de ortopoxvirusuri, neexistând imunitate încrucișată. Virusul *tanapox* aparține unui gen separat, diferit din punct de vedere antigenic, și de obicei determină o leziune nodulară unică pe zona expusă după contactul cu maimuțe infectate.

CAPITOLUL 89

INFECȚIILE CU PARVOVIRUSURI

Kevin E. Brown

Parvovirusurile fac parte din familia Parvoviridae și sunt virusuri mici, cu diametrul de circa 22 nm, neanvelopate, cu formă icosaedrică, care conțin genom ADN monocatenar liniar, cu aproximativ 5 000 de nucleotide. Aceste virusuri depind de celulele gazdă care se divid rapid sau de virusurile ajutătoare (*helper*) pentru a se putea replica. Cel puțin patru grupuri de parvovirusuri determină infecții la oameni: parvovirusul B19 (B19V), dependovirusurile (virusuri adeno-asociate; AAV), virusul PARV4/5 și bocavirusurile umane (HboV). Dependovirusurile umane nu sunt patogene și nu vor fi discutate în continuare în acest capitol.

PARVOVIRUSUL B19

DEFINIȚIE



B19V este membrul reprezentativ al genului *Erythrovirus*. Pe baza secvențierii virale, B19V prezintă trei genotipuri (denumite 1, 2 și 3), dar a fost descris un singur tip antigenic. Genotipul 1 predomină în cele mai multe regiuni ale lumii, genotipul 2 se asociază rareori cu infecția activă, iar genotipul 3 pare să fie predominant în regiuni din vestul Africii.

EPIDEMIOLOGIE



B19V infectează exclusiv oamenii, iar infecția este endemică practic în întreaga lume. Transmiterea se produce predominant pe cale respiratorie și este urmată de apariția erupției și a artralgiilor. Până la vârsta de 15 ani, aproximativ 50% dintre copii au anticorpi de tip IgG detectabili, iar această pondere crește la peste 90% în rândul persoanelor vârstnice. La femeile însărcinate rata de seroconversie anuală estimată este 1%. În cadrul familiilor ratele secundare de infecție se apropie de 50%.

Detectarea titrului crescut de B19V în sânge nu este neobișnuită (vezi „Patogeneză" în continuare). Transmiterea se poate produce prin transfuzie, cel mai frecvent a componentelor concentrate. Pentru a reduce riscul de transmitere, se realizează screeningul probelor prin teste bazate pe amplificarea acizilor nucleici, iar probele care conțin titruri crescute sunt îndepărtate. B19V este rezistent la inactivarea atât prin căldură, cât și prin detergenți și solvenți.

PATOGENEZĂ

B19V se replică în principal în precursorii eritroizi. Această specificitate se datorează în parte distribuției tisulare limitate a principalului receptor B19V, antigenul P de grupă sangvină (globozid). Infecția conduce la viremie cu titruri crescute, cu $>10^{12}$ particule virale (sau UI)/mL detectabile în sânge la apex (**Fig. 89-1**), iar citotoxicitatea indusă de virus determină oprirea producerii de eritrocite. La persoanele imunocompetente viremia și stoparea eritropoiezei normale sunt tranzitorii și se remit pe măsură ce crește răspunsul prin producerea de anticorpi de tip IgM și IgG. La persoanele cu eritropoieză normală există doar scăderea minimă a nivelurilor hemoglobinei; însă la cele cu eritropoieză accentuată (în special cu anemie hemolitică), această oprire a producției de eritrocite poate conduce la o criză tranzitorie cu anemie severă (Fig. 89-1). În mod similar, dacă o persoană (sau, după infecția maternă, un fetus) nu inițiază răspunsul prin anticorpi neutralizanți pentru a opri infecția litică, producerea de eritrocite este compromisă și apare anemia cronică (Fig. 89-1).

Faza bolii mediată imun, care începe la două-trei săptămâni după infecție pe măsură ce răspunsul IgM atinge maximul, se manifestă prin erupția din boala a cincea, însoțită de artralgii și/sau de artrită francă. Nivelurile scăzute de ADN al B19V pot fi detectate prin PCR în sânge și în țesuturi timp de câteva luni până la câțiva ani după infecția acută. Receptorul pentru B19V este întâlnit la nivelul unei varietăți de alte celule și țesuturi, printre care megacariocitele, celulele endoteliale, placenta, miocardul și ficatul.

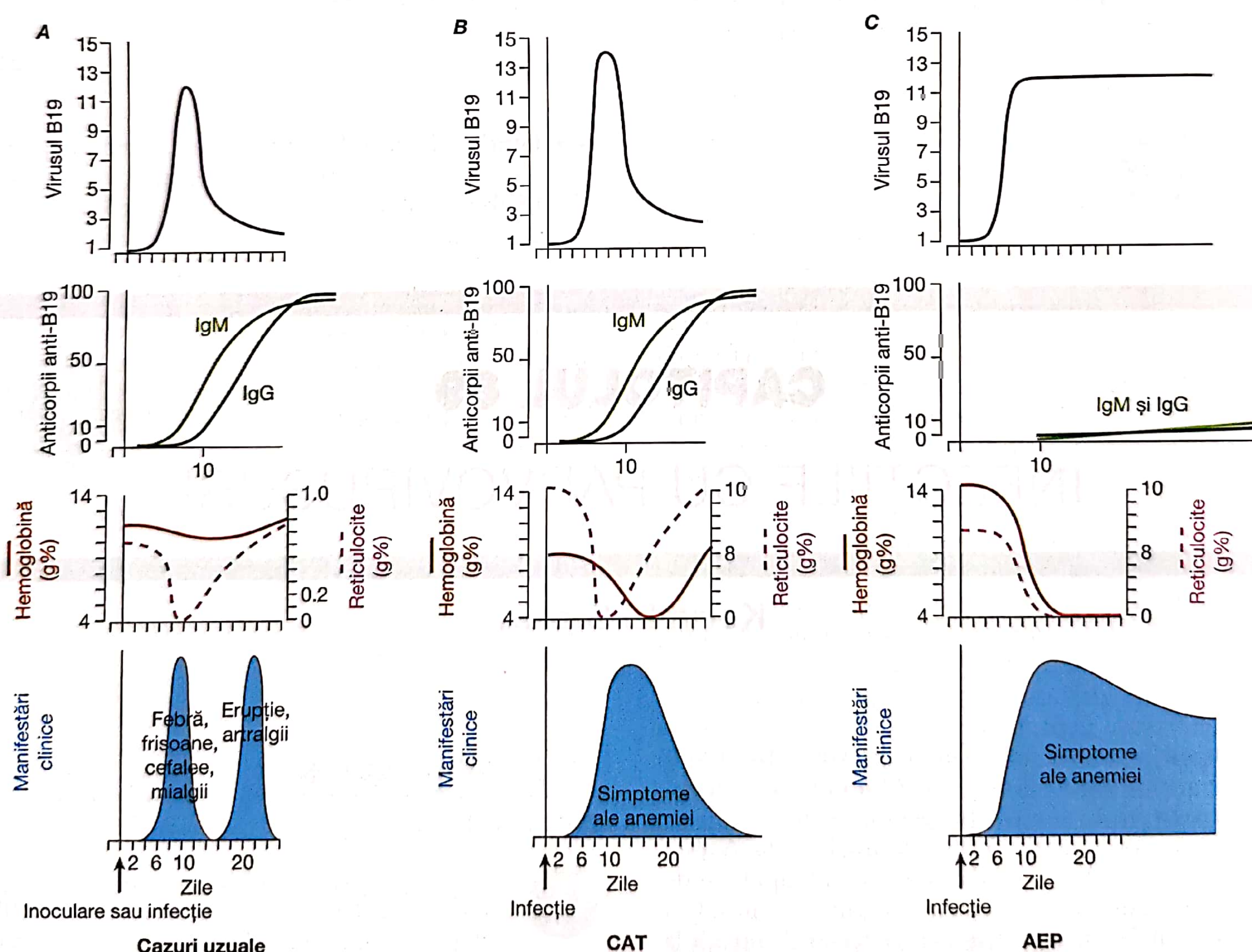


FIGURA 89-1
Reprezentarea schematică a evoluției în timp a infecției cu parvovirus B19V în (*A*) cazuri normale (eritem infecțios), (*B*) criză de anemie aplastică tranzitorie (CAT) și (C) anemie cronică/aplazie eritrocitară pură (AEP). (*Retipărit cu permisiunea NS Young, KE Brown: N Engl J Med 350:586, 2004. © 2004 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.*)

Infecția acestor țesuturi cu B19V poate fi responsabilă de câteva dintre manifestările clinice neobișnuite ale afecțiunii. În cazuri rare, persoanele nu prezintă antigen P și sunt rezistente în mod natural la infecția cu B19V.

MANIFESTĂRI CLINICE

Eritemul infecțios

Majoritatea infecțiilor cu B19V sunt asimptomatice și se asociază doar cu o boală ușoară nespecifică. Principala manifestare clinică a infecției simptomatice cu B19V este eritemul infecțios, cunoscut și ca *a cincea boală eruptivă* (Fig 11-1) sau *boala obrajilor pălmuiți* (**Fig. 89-2**). Infecția debutează printr-un prodrom febril minor la 7-10 zile de la expunere, cu apariția câteva zile mai târziu a erupției faciale clasice, posibil urmată, la două-trei zile, de diseminarea erupției maculoase eritematoase la extremități cu un tipar reticular, dantelat. Totuși intensitatea și distribuția erupției variază, iar exantemul indus de B19V este dificil de diferențiat de alte exanteme virale. Adulții nu prezintă în mod tipic aspectul de „obraji pălmuiți", dar au artralgii, însoțite sau nu de erupția maculară.

Sindromul de poliartropatie

Deși rară în rândul copiilor, artropatia apare la circa 50% dintre adulți și este mai frecventă la femei decât la bărbați. Afectarea articulară este frecvent simetrică, cu artralgii ale articulațiilor mici ale mâinilor și ocazional ale gleznelor, genunchilor și pumnilor. Simptomatologia se remite de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar simptomele recurente pot continua timp de câteva luni. Boala poate mima artrita reumatoidă, iar factorul reumatoid poate fi detectat frecvent în ser. Infecția cu B19V poate declanșa boala reumatoidă la unii pacienți și a fost asociată cu artrita idiopatică juvenilă.



FIGURA 89-2
Copil mic cu eritem infecțios, denumit și a cincea boală eruptivă, care prezintă aspectul tipic de „obraji pălmuiți".

Criza de anemie aplastică tranzitorie

Reticulocitopenia tranzitorie asimptomatică apare la majoritatea pacienților cu infecție cu B19V. Totuși la pacienții care depind de producția continuă rapidă de eritrocite infecția poate determina o criză de anemie aplastică tranzitorie (CAT). Printre persoanele afectate se numără cei cu afecțiuni hemolitice, hemoglobinopatii, enzimopatii eritrocitare și anemii hemolitice autoimune. Pacienții prezintă simptome de anemie severă (câteodată posibil letale) și un număr scăzut de reticulocite, iar examinarea măduvei osoase relevă absența precursorilor eritroizi și pronormoblaști gigantici caracteristici. Așa cum îi indică și numele, boala este tranzitorie, iar anemia se remite odată cu stoparea infecției citopatice a precursorilor eritroizi.

Aplazia eritrocitară pură/anemia cronică

Prezența infecției cronice cu B19V a fost raportată la o gamă largă de pacienți imunodeprimați, printre care cei cu defecte imune congenitale, cu SIDA (Cap. 93), cu boli limfoproliferative (în special leucemia acută limfocitară) și la cei care au primit transplant (Cap. 13). Pacienții prezintă anemie persistentă cu reticulocitopenie, niveluri scăzute sau nule de IgG împotriva B19V, titruri crescute de ADN al B19V în ser și, în multe cazuri, pronormoblaști gigantici în măduva osoasă. Rareori sunt afectate și liniile hematologice non-eritroide. Au fost observate neutropenie, limfopenie și trombocitopenie tranzitorie (inclusiv purpura trombocitopenică idiopatică). Ocazional B19V determină un sindrom hemofagocitar.



Un studiu recent din Papua Noua Guinee, unde malaria este endemică, a sugerat că infecția cu B19V joacă un rol important în dezvoltarea anemiei severe. Studiile viitoare vor determina dacă aceasta contribuie la apariției anemiei severe și în alte zone afectate de malarie.

Hidropsul fetal

Infecția cu B19V în timpul sarcinii poate conduce la hidrops fetal și/sau la pierderea fătului. Riscul de infectare transplacentară a fătului este de circa 30%, iar riscul de pierdere a fătului (predominant precoce în cel de-al doilea trimestru), de 9%. Riscul de infecție congenitală este sub 1%. Deși B19V nu pare să fie teratogen, au fost raportate cazuri neconfirmate de afectare oculară și anomalii ale sistemului nervos central (SNC). Au fost descrise și cazuri de anemie congenitală. B19V determină probabil 10-20% din toate cazurile de hidrops nonimun.

Manifestări rare

În cazuri rare, infecția cu B19V poate determina hepatită, vasculită, miocardită, glomeruloscleroză sau meningită. Au fost raportate și o gamă variată de manifestări cardiace, afectări ale SNC și manifestări autoimune. Totuși, ADN-ul

Infecția acestor țesuturi cu B19V poate fi responsabilă de câteva dintre manifestările clinice neobișnuite ale afecțiunii. În cazuri rare, persoanele nu prezintă antigen P și sunt rezistente în mod natural la infecția cu B19V.

MANIFESTĂRI CLINICE

Eritemul infecțios

Majoritatea infecțiilor cu B19V sunt asimptomatice și se asociază doar cu o boală ușoară nespecifică. Principala manifestare clinică a infecției simptomatice cu B19V este eritemul infecțios, cunoscut și ca *a cincea boală eruptivă* (Fig 11-1) sau *boala obrajilor pălmuiți* **(Fig. 89-2)**. Infecția debutează printr-un prodrom febril minor la 7-10 zile de la expunere, cu apariția câteva zile mai târziu a erupției faciale clasice, posibil urmată, la două-trei zile, de diseminarea erupției maculoase eritematoase la extremități cu un tipar reticular, dantelat. Totuși intensitatea și distribuția erupției variază, iar exantemul indus de B19V este dificil de diferențiat de alte exanteme virale. Adulții nu prezintă în mod tipic aspectul de „obraji pălmuiți", dar au artralgii, însoțite sau nu de erupția maculară.

Sindromul de poliartropatie

Deși rară în rândul copiilor, artropatia apare la circa 50% dintre adulți și este mai frecventă la femei decât la bărbați. Afectarea articulară este frecvent simetrică, cu artralgii ale articulațiilor mici ale mâinilor și ocazional ale gleznelor, genunchilor și pumnilor. Simptomatologia se remite de obicei în decurs de câteva săptămâni, dar simptomele recurente pot continua timp de câteva luni. Boala poate mima artrita reumatoidă, iar factorul reumatoid poate fi detectat frecvent în ser. Infecția cu B19V poate declanșa boala reumatoidă la unii pacienți și a fost asociată cu artrita idiopatică juvenilă.



FIGURA 89-2
Copil mic cu eritem infecțios, denumit și a cincea boală eruptivă, care prezintă aspectul tipic de „obraji pălmuiți".

Criza de anemie aplastică tranzitorie

Reticulocitopenia tranzitorie asimptomatică apare la majoritatea pacienților cu infecție cu B19V. Totuși la pacienții care depind de producția continuă rapidă de eritrocite infecția poate determina o criză de anemie aplastică tranzitorie (CAT). Printre persoanele afectate se numără cei cu afecțiuni hemolitice, hemoglobinopatii, enzimopatii eritrocitare și anemii hemolitice autoimune. Pacienții prezintă simptome de anemie severă (câteodată posibil letale) și un număr scăzut de reticulocite, iar examinarea măduvei osoase relevă absența precursorilor eritroizi și pronormoblaști gigantici caracteristici. Așa cum îi indică și numele, boala este tranzitorie, iar anemia se remite odată cu stoparea infecției citopatice a precursorilor eritroizi.

Aplazia eritrocitară pură/anemia cronică

Prezența infecției cronice cu B19V a fost raportată la o gamă largă de pacienți imunodeprimați, printre care cei cu defecte imune congenitale, cu SIDA (Cap. 93), cu boli limfoproliferative (în special leucemia acută limfocitară) și la cei care au primit transplant (Cap. 13). Pacienții prezintă anemie persistentă cu reticulocitopenie, niveluri scăzute sau nule de IgG împotriva B19V, titruri crescute de ADN al B19V în ser și, în multe cazuri, pronormoblaști gigantici în măduva osoasă. Rareori sunt afectate și liniile hematologice non-eritroide. Au fost observate neutropenie, limfopenie și trombocitopenie tranzitorie (inclusiv purpura trombocitopenică idiopatică). Ocazional B19V determină un sindrom hemofagocitar.



Un studiu recent din Papua Noua Guinee, unde malaria este endemică, a sugerat că infecția cu B19V joacă un rol important în dezvoltarea anemiei severe. Studiile viitoare vor determina dacă aceasta contribuie la apariției anemiei severe și în alte zone afectate de malarie.

Hidropsul fetal

Infecția cu B19V în timpul sarcinii poate conduce la hidrops fetal și/sau la pierderea fătului. Riscul de infectare transplacentară a fătului este de circa 30%, iar riscul de pierdere a fătului (predominant precoce în cel de-al doilea trimestru), de 9%. Riscul de infecție congenitală este sub 1%. Deși B19V nu pare să fie teratogen, au fost raportate cazuri neconfirmate de afectare oculară și anomalii ale sistemului nervos central (SNC). Au fost descrise și cazuri de anemie congenitală. B19V determină probabil 10-20% din toate cazurile de hidrops nonimun.

Manifestări rare

În cazuri rare, infecția cu B19V poate determina hepatită, vasculită, miocardită, glomeruloscleroză sau meningită. Au fost raportate și o gamă variată de manifestări cardiace, afectări ale SNC și manifestări autoimune. Totuși, ADN-ul

TABELUL 89-1

BOLILE ASOCIATE INFECȚIEI CU PARVOVIRUSUL B19 LA OM ȘI METODELE DE DIAGNOSTIC

BOALA	GAZDA (GAZDELE)	IgM	IgG	PCR	PCR CANTITATIVĂ
Boala a cincea	Copii sănătoși	Pozitivă	Pozitivă	Pozitivă	$>10^3$ UI/mL
Sindromul de poliartropatie	Adulți sănătoși (mai frecvent femei)	Pozitivă în primele 3 luni de la debut	Pozitivă	Pozitivă	$>10^3$ UI/mL
Criza de anemie aplastică tranzitorie	Pacienți cu eritropoieză crescută	Negativă/pozitivă	Negativă/pozitivă	Pozitivă	Frecvent $>10^{12}$ UI/mL, dar scade rapid
Anemia persistentă/aplazia eritrocitară pură	Pacienți imunodeprimați sau imunocompetenți	Negativă/slab pozitivă	Negativă/slab pozitivă	Pozitivă	Frecvent $>10^{12}$ UI/mL, dar trebuie să fie $>10^6$ în absența tratamentului
Hidrops fetal/anemie congenitală	Făt (<20 săptămâni)	Negativă/pozitivă	Pozitivă	Pozitivă în lichidul amniotic sau în țesut	Neaplicabil

Abrevieri: UI, unități internaționale (1UI este echivalentă cu ~1 genom); PCR, reacția de polimerizare în lanț.

B19V poate fi detectat prin PCR timp de ani în multe țesuturi. Acest fapt nu are semnificație clinică cunoscută, dar interpretarea sa poate cauza confuzie cu privire la asocierea cu boala determinată de B19V.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției cu B19V la persoanele imunocompetente este bazat în general pe detectarea anticorpilor de tip IgM împotriva B19V (**Tabelul 89-1**). Anticorpii de tip IgM pot fi detectați la momentul apariției erupției în eritemul infecțios și începând cu a treia zi de criză de anemie aplastică tranzitorie (CAT) la pacienții cu afecțiuni hematologice. Acești anticorpi rămân detectabili timp de aproximativ trei luni. Anticorpii de tip IgG contra B19V devin detectabili începând cu a șaptea zi de boală și persistă toată viața. Detectarea ADN-ului B19V trebuie folosită pentru stabilirea diagnosticului în cazul CAT precoce sau al anemiei cronice. Deși nivelurile B19V scad rapid odată cu dezvoltarea răspunsului imun, ADN-ul poate fi detectabil prin PCR timp de luni sau chiar ani după infecție, chiar și la persoanele sănătoase. În consecință trebuie utilizate tehnici cantitative de PCR. În infecția acută, când se atinge valoarea maximă a viremiei, pot fi detectate $>10^{12}$ UI de ADN B19V/mL de ser. Însă titrurile scad rapid în decurs de două zile. Pacienții cu criză de anemie aplastică sau de anemie cronică indusă de B19V în general au $>10^5$ UI de ADN B19V/mL.

TRATAMENT Infecția cu parvovirus B19

Nu este disponibil niciun medicament antiviral eficient împotriva B19V, iar tratamentul infecției cu B19V este în general pur simptomatic. CAT determinată de infecția cu B19V necesită frecvent tratament simptomatic cu transfuzii sangvine. La pacienții care efectuează chimioterapie, oprirea temporară a tratamentului poate conduce la un răspuns imun și la remiterea bolii. Dacă această abordare nu are succes sau nu poate fi pusă în practică, imunoglobulinele disponibile pe piață (Ig i.v.; Gammagard, Sandoglobulin) provenite de la donatori de sânge sănătoși pot vindeca sau ameliora infecția persistentă cu B19V la pacienții imunodeprimați. În general doza utilizată este de 400 mg/kgc zilnic, timp de 5-10 zile. La fel ca în cazul pacienților cu CAT, pacienții imunodeprimați cu infecție persistentă cu B19V trebuie considerați contagioși. Administrarea imunoglobulinelor i.v. nu este benefică în cazul eritemului infecțios sau al poliartropatiei asociate B19V. Transfuziile sangvine intrauterine pot preveni pierderea fătului în unele cazuri de hidrops fetal.

PROFILAXIE

Pentru prevenirea infecției cu B19V nu a fost aprobat niciun vaccin. Un vaccin bazat pe particule similare virusului exprimate în celulele unor insecte se află în prezent în etapa de dezvoltare; rezultatele studiilor de fază I au fost promițătoare.

PARV4/5

DEFINIȚIE

Secvența virală PARV4 a fost detectată inițial la un pacient cu un sindrom viral acut. Secvențe similare, inclusiv secvența înrudită PARV5, au fost detectate în probele de plasmă colectată de la mai multe persoane. Secvența ADN a PARV4/5 este diferită de cele ale celorlalte parvovirusuri, iar acest virus nu poate fi clasificat în cadrul genurilor actuale ale familiei Parvoviridae.

EPIDEMIOLOGIE

ADN-ul PARV4 este întâlnit frecvent în colectările de plasmă, dar în titruri mai scăzute decât cele ale B19V detectate înaintea screeningului acestor probe. Nivelurile mai crescute

ale ADN-ului Parv4 și ale anticorpilor de tip IgG în țesuturi (în măduva osoasă și în țesutul limfoid) și în ser provenite de la persoanele care utilizează droguri injectabile, comparativ cu probele provenite de la pacienții din grupul martor, sugerează că virusul se transmite predominant pe cale parenterală.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția cu Parv4/5 nu a fost asociată până în prezent cu nicio boală clinică.

BOCAVIRUSURILE UMANE

DEFINIȚIE

Bocavirusurile întâlnite la animale sunt asociate cu simptome respiratorii ușoare și cu enterită la animalele tinere. Bocavirusurile umane (HboV) au fost depistate inițial în tractul respirator al copiilor mici cu infecții ale tractului respirator inferior. Recent HboV și virusurile înrudite HboV2 și HboV3 au fost identificate la om în probe din materii fecale.

EPIDEMIOLOGIE

Studiile seroepidemiologice care implică particule similare HboV sugerează că infecția cu bocavirus este frecventă la om. La nivel mondial, majoritatea persoanelor se infectează înainte de vârsta de 5 ani.

MANIFESTĂRI CLINICE

Deși ADN-ul HboV este întâlnit frecvent în secrețiile respiratorii ale copiilor cu infecție respiratorie acută, rolul acestui fapt în patogeneză este necunoscut, iar secvențele HboV sunt depistate adeseori alături de alți agenți patogeni. Totuși, tot mai multe dovezi arată că virusul se asociază cu wheezing-ul la copiii mici. Rolul jucat de bocavirusurile umane în apariția gastroenteritei la copii nu a fost încă stabilit.

CAPITOLUL 90

INFECȚIILE CU PAPILOMAVIRUSURILE UMANE

Richard C. Reichman

DEFINIȚIE

Papilomavirusurile umane (HPV) infectează selectiv epiteliul tegumentului și mucoasele. Aceste infecții pot fi asimptomatice, pot produce veruci sau pot fi asociate cu o varietate de neoplazii benigne sau maligne.

AGENTUL ETIOLOGIC

Papilomavirusurile formează genul *Papillomavirus* al familiei Papillomaviridae. Sunt virusuri neanvelopate, cu un diametru de 50-55 nm, au capside icosaedrice formate din 72 de capsomere și conțin un genom ADN dublu catenar circular, alcătuit din circa 7 900 de perechi de baze. Genomul tuturor papilomavirusurilor este organizat în mod similar și constă dintr-o regiune precoce (*early* – E), o regiune tardivă (*late* – L) și o regiune noncodantă reglatoare în amonte (*upstream regulatory region* – URR). Tipurile de HPV oncogene pot imortaliza cheratinocitele umane, activitate atribuită produselor genelor precoce E6 și E7. Proteina E6 facilitează degradarea proteinei de supresie tumorală p53, iar proteina E7 leagă produsul genei retinoblastomului și proteinele înrudite. Proteinele E1 și E2 modulează replicarea ADN-ului viral și reglează expresia genică. Gena L1 codează principala proteină capsidică, ce reprezintă până la 80% din masa virionului. L2 codează o proteină capsidică minoră. Pe suprafața virionului se găsesc determinanți antigenici ai conformației cu specificitate de tip. Tipurile de papilomavirusuri se diferențiază pe baza gradului omologiei secvenței de acid nucleic. Diferitele tipuri prezintă în comun <90% din secvențele lor de ADN în L1. Se cunosc mai mult de 100 de tipuri de HPV, fiecare tip fiind asociat cu manifestări clinice specifice. De exemplu, HPV-1 determină veruci plantare, HPV-6 cauzează veruci ano-genitale, iar infecția cu HPV-16 conduce la displazie cervicală și la cancer de col uterin invaziv. HPV prezintă specificitate de specie și nu au fost cultivate pe culturi celulare de rutină sau la animale de experiență obișnuite. Totuși unele tipuri de HPV au fost cultivate cu ajutorul sistemelor de culturi organotipice, iar unele au fost obținute în țesuturi umane implantate la șoareci cu deficite imunologice.

EPIDEMIOLOGIE

Există puține studii adecvate cu privire la incidența sau prevalența verucilor în rândul populațiilor umane bine definite. Verucile comune (*verruca vulgaris*) se întâlnesc în până la 25% dintre cazuri în unele grupuri și au prevalența cea mai crescută în rândul copiilor mici. Verucile plantare (*verruca plantaris*) se întâlnesc de asemenea pe scară largă și apar cel mai frecvent la adolescenți și la adulții tineri. Verucile anogenitale (*condyloma acuminatum*) reprezintă una dintre cele mai frecvente boli cu transmitere sexuală din SUA. Infecția colului uterin cu HPV determină anomalii ale celulelor scuamoase, identificate cel mai frecvent la examenul frotiurilor Papanicolaou.

Majoritatea infecțiilor anogenitale cu HPV se transmit prin contactul direct cu leziunile infecțioase. Totuși nu au fost definite anumite caracteristici ale leziunilor asociate cu transmiterea, inclusiv aspectul acestora, iar persoanele fără boală evidentă pot transmite infecția. Și contactul personal apropiat se presupune că joacă un rol în transmiterea majorității verucilor cutanate. Rolul obiectelor de uz comun în această situație este neclar. Traumatismele minore la locul inoculării pot facilita transmiterea. Papilomatoza respiratorie recurentă la copiii mici este o boală rară, contractată din tractul genital infectat al mamei. La adulți boala se poate transmite și prin contact sexual orogenital.

Multiple date epidemiologice și biologice au stabilit că unele infecții cu HPV determină apariția cancerului de col uterin. De exemplu, peste 95% dintre cancerele de col uterin conțin ADN ale tipurilor oncogene (cu risc mare) de HPV, precum 16, 18, 31, 33 și 45. ADN-ul HPV este prezent și în leziunile precursoare ale cancerului cervical (neoplaziile cervicale intraepiteliale). Leziunile de acest tip care conțin ADN-ul tipurilor oncogene de HPV au o probabilitate mai mare de a progresa decât cele asociate cu tipurile de HPV cu risc scăzut, cum ar fi 6 și 11. ADN-ul HPV este transcris în țesuturile tumorale, iar multe studii epidemiologice au confirmat o relație strânsă între infecția cu HPV (cu sau fără cofactori) și apariția cancerului de col uterin. Dovezile certe ale rolului cauzal al tipurilor de HPV cu risc crescut în patogeneza displaziei cervicale de grad înalt au fost furnizate de studiile realizate recent cu privire la vaccinurile anti-HPV. Totuși este important de știut că majoritatea infecțiilor cervicale cu HPV, inclusiv cele determinate de tipurile cu risc mare, sunt autolimitate. Infecția cu tipurile de HPV cu risc mare a fost asociată și cu carcinoamele scuamocelulare și cu displaziile penisului, anusului, vaginului și vulvei. Infecția cu HPV ar putea juca un rol în apariția carcinoamelor scuamoase ale capului și gâtului. La pacienții cu *epidermodysplasia verruciformis* (vezi „Manifestări clinice" în continuare) cancerele scuamocelulare se dezvoltă frecvent în zonele infectate cu anumite tipuri de HPV, incluzând 5 și 8.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale infecției cu HPV depind de localizarea leziunilor și de tipul virusului. Verucile vulgare apar de obicei pe mâini sub forma papulelor hipercheratozice, exofitice, de culoare roz spre maroniu. Verucile plantare pot fi destul de dureroase și pot fi diferențiate de calusuri (bătături) prin capilarele trombozate evidențiate prin îndepărtarea stratului superficial. Verucile plane (*verruca plana*) se întâlnesc cel mai frecvent la copii și apar pe față, gât, torace și pe zonele de flexie ale antebrațelor și picioarelor.

Verucile anogenitale apar pe pielea și pe mucoasele organelor genitale externe și ale zonei perianale (**Fig. 90-1**). În rândul bărbaților circumciși, verucile se întâlnesc cel mai frecvent pe corpul penisului. Leziunile apar frecvent pe meatul uretral și se pot extinde proximal. Contactul sexual anal predispune atât femeile, cât și bărbații la apariția verucilor perianale, dar aceste leziuni se dezvoltă ocazional și în absența acestuia. La femei verucile apar mai întâi în regiunea posterioară a orificiului vaginal și pe labia adiacentă, iar ulterior se răspândesc în alte zone ale vulvei și afectează frecvent vaginul și colul uterin. La ambele sexe verucile externe sugerează prezența leziunilor interne. Totuși leziunile interne pot fi prezente în absența celor externe, în special la femei. Diagnosticul diferențial al verucilor anogenitale cuprinde condilomata lata din sifilisul secundar, molluscum contagiosum, papilomatoza hirsutoidă (papulele peniene perlate), fibroepitelioamele și o varietate de neoplasme cutaneomucoase benigne și maligne. Papilomatoza respiratorie la copiii mici poate fi letală și se manifestă prin disfonie, stridor sau detresă respiratorie. La adulți boala este de obicei mai ușoară.

Pacienții imunosupresați, în special cei la care se efectuează transplant de organe, dezvoltă frecvent leziuni asemănătoare celor din pitiriasis versicolor, din care a fost extras ADN-ul câtorva tipuri de HPV. Ocazional aceste leziuni par să sufere transformare malignă. Pacienții cu infecție cu HIV sunt infectați frecvent cu tipuri rare de HPV, prezintă manifestări clinice severe ale infecției cu HPV și au risc crescut de displazie cervicală și anală, precum și de cancer invaziv. Boala produsă de HPV la pacienții cu HIV poate fi asociată cu multiple tipuri de HPV, este dificil de tratat și recidivează frecvent (Cap. 93).



FIGURA 90-1
Verucile anogenitale sunt leziuni produse de papilomavirusurile umane, iar la acest pacient se prezintă sub forma papulelor verucoase multiple care formează plăci.

Epidermodisplazia veruciformă este o boală autozomală recesivă rară caracterizată de incapacitatea de a controla infecția cu HPV. Pacienți sunt infectați frecvent cu un tip unic de HPV (tipuri care afectează doar acest grup de pacienți) și dezvoltă adesea procese maligne cutanate scuamo-celulare, în special în zonele expuse la soare. Leziunile sunt asemănătoare verucilor plane sau maculelor similare celor din pitiriasisul versicolor.

Printre complicațiile verucilor se numără pruritul și sângerările ocazionale. În cazuri rare, verucile se suprainfectează cu bacterii sau fungi. Verucile cu dimensiuni crescute pot determina probleme mecanice, cum ar fi obstrucția canalului genital în timpul nașterii sau a tractului urinar. Displaziile colului uterin sunt în general asimptomatice până în momentul apariției carcinomului. Pacienții cu boală anogenitală determinată de HPV pot dezvolta simptome severe de ordin psihologic, ca urmare a anxietății și depresiei provocate de această afecțiune.

PATOGENEZĂ

Perioada de incubație a afecțiunii cu HPV este în general 3-4 luni (interval o lună – doi ani). Toate tipurile de epitelii scuamoase pot fi infectate de HPV, iar aspectele macroscopic și histologic ale leziunilor individuale variază în funcție de localizarea infecției și de tipul de virus. Replicarea HPV începe odată cu infecția celulelor bazale. Pe măsură ce se produce diferențierea celulară, ADN-ul HPV se replică și este transcris. În final virionii sunt asamblați în nucleu și sunt eliberați când cheratinocitele se descuamează. Acest proces se asociază cu proliferarea tuturor straturilor epidermei, cu excepția stratului bazal, și cauzează acantoză, paracheratoză și hipercheratoză. Koilocitele sunt celule rotunde mari cu nuclei picnotici și apar în stratul granulos. Din punct de vedere histologic, epiteliul normal poate conține ADN de HPV, iar ADN-ul rezidual după tratament poate fi asociat cu recurența.

ADN-ul de HPV extracromozomial (epizomal) este prezent în nucleii celulelor infectate, în leziunile benigne cauzate de HPV. Totuși, în cazul displaziilor severe și al neoplaziilor, ADN-ul HPV este integrat în general odată cu desfacerea cadrelor de citire deschise E1/E2. Desfacerea conduce la suprareglarea E6 și E7 și la interferarea secundară cu proteinele supresoare ale tumorilor. Expresia proteinelor E6 și E7 de către tipurile oncogene de HPV este necesară pentru dezvoltarea și menținerea modificărilor celulare atât în cancerele cervicale, cât și în liniile celulare derivate din aceste tumori.

Mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecției cu HPV nu sunt complet înțelese. Totuși câteva studii cu privire la vaccinurile anti-HPV dezvoltate recent au demonstrat că producerea titrurilor mari de anticorpi neutralizanți specifici tipului de virus de către persoanele vaccinate se asociază cu protecție cu specificitate de tip împotriva infecției și a bolii produse de HPV. Din cauză că pacienții cu deficite ale răspunsului imun mediat celular (incluzând primitorii de transplant de organ și pacienții cu infecție cu HIV) dezvoltă frecvent forma severă a infecției cu HPV, probabil acest răspuns este important pentru controlul replicării virale și evoluția bolii. Studiile histologice care demonstrează prezența infiltratului limfomonocitar epidermic în verucile care se vindecă sugerează că imunitatea locală ar putea avea o importanță deosebită în rezoluția bolii. Infecția cu HPV produce și un răspuns serologic detectabil la mulți pacienți. Utilizând particule similare celor virale ca antigeni, pot fi detectați în ser anticorpii specifici fiecărui tip de HPV la aproximativ două treimi dintre pacienții cu infecție anogenitală. La pacienții cu carcinom cervical au fost detectați anticorpi față de proteinele regiunii E, în special E7.

DIAGNOSTIC

Majoritatea verucilor vizibile cu ochiul liber pot fi diagnosticate corect doar prin realizarea anamnezei și a examenului clinic. Folosirea colposcopului este indispensabilă pentru evaluarea leziunilor vaginale și cervicale și este utilă și pentru diagnosticarea infecției orale și cutanate cu HPV. Aplicarea soluțiilor de acid acetic 3-5% poate fi utilă pentru vizualizarea leziunilor, deși sensibilitatea și specificitatea procedurii sunt necunoscute. Examenul frotiurilor Papanicolau realizat din probele prelevate prin gratajul leziunilor cervicale sau anale evidențiază frecvent dovada citologică a infecției cu HPV. Leziunile persistente sau atipice trebuie biopsiate și examinate prin metode histologice obișnuite. Cele mai sensibile și mai specifice metode de diagnostic virusologic utilizează tehnici de tipul reacției de polimerizare în lanț sau testul de captare hibridă pentru a detecta acizii nucleici ai HPV și pentru a identifica tipurile specifice de virus. Aceste teste pot fi utile pentru diagnosticul și managementul bolii cervicale cauzate de HPV, deși utilitatea lor poate varia în funcție de prevalența bolii și de disponibilitatea testelor citologice și histologice standard. Testele serologice pentru diagnosticarea infecției cu HPV nu sunt utile în cazuri individuale și nu sunt disponibile pe scară largă.

TRATAMENT **Infecțiile cu papilomavirusurile umane**

(Tabelul 90-1) Decizia cu privire la inițierea terapiei trebuie luată având în vedere faptul că metodele de tratament disponibile în prezent nu sunt complet eficiente și unele au efecte secundare semnificative. În plus, tratamentul poate fi costisitor, iar multe leziuni produse de HPV se vindecă spontan. Printre terapiile folosite frecvent se numără crioterapia, aplicarea agenților caustici, electrocauterizarea, excizia chirurgicală și ablația cu laser. A fost utilizat și tratamentul topic cu antimetaboliți, precum 5-fluorouracil. În cazul tuturor metodelor de tratament s-au înregistrat eşecuri terapeutice şi recidive. Crioterapia este tratamentul de elecție inițial pentru condiloamele acuminate. Pot fi utilizate și preparatele topice pe bază de podofilină, precum și podofilox. Pentru tratamentul papilomatozei respiratorii și al condiloamelor acuminate au fost folosite diferite preparate cu interferon, dar cu succes redus. Un inductor de interferon aplicat topic, imiquimod, este de asemenea benefic pentru tratamentul condiloamelor acuminate. Diagnosticul și managementul displaziilor anogenitale și al verucilor anogenitale interne necesită resurse și cunoștințe deosebite, iar pacienții cu astfel de leziuni trebuie îndrumați spre un specialist calificat.

TABELUL 90-1

TRATAMENTUL VERUCILOR ANOGENITALE EXOFITICE EXTERNE

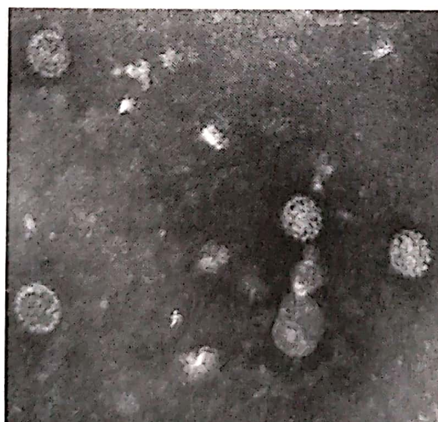
I. Administrat de personalul medical
   A. Crioterapie cu azot lichid sau criosondă săptămânal
   B. Podofilină rezină 10-25% săptămânal, până la 4 săptămâni
   C. Acid tricloracetic sau acid bicloracetic 80-90% săptămânal
   D. Excizie chirurgicală
   E. Alte regimuri terapeutice
      1. Interferon administrat intralezional
      2. Terapie cu laser

II. Administrat de pacient
   A. Podofilox, soluție sau gel 0,5% de două ori pe zi, timp de 3 zile, urmat de 4 zile fără terapie. Acest ciclu poate fi repetat de patru ori.
   B. Imiquimod, cremă 5% de 3 ori pe săptămână, până la 16 săptămâni

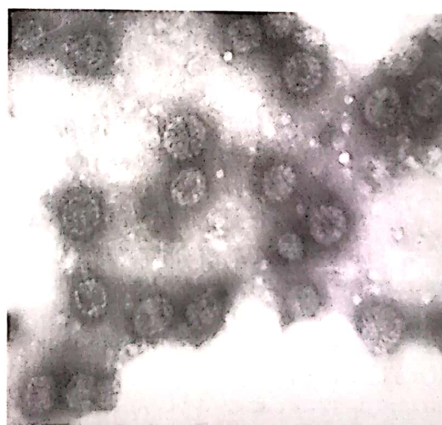
Sursa: Adaptat după recomandările Centrelor pentru Prevenirea și Controlul Bolilor; MMWR Recomm Rep 55(RR-11):1, 2006 (*www.cdc.go/mmwr/preview/mmwrhtml/rr551a1/htm?*).

PROFILAXIE

Vaccinurile bazate pe particule similare celor virale dezvoltate recent scad dramatic ratele de infecție și de apariție a bolii produse de tipurile de HPV din vaccinuri. Aceste produse sunt adresate tipurilor de virusuri care cauzează afectarea tractului anogenital și sunt realizate prin exprimarea în culturi celulare a genei pentru proteina capsidică principală (L1). Atunci când este exprimată prin folosirea vectorilor și a sistemelor de culturi celulare adecvate, L1 se autoasamblează într-o particulă similară celei virale care nu poate fi diferențiată morfologic sau antigenic de echivalentul ei din virusul virulent **(Fig. 90-2)**, dar care nu conține acid nucleic viral. Până în prezent, un produs tetravalent (Gardasil, Merck) care conține HPV de tipurile 6, 11, 16 și 18, și un produs bivalent (Cervarix, GlaxoSmithKline), care conține HPV de tipurile 16 și 18, au fost aprobate pentru a fi utilizate în SUA. Tipurile 6 și 11 de HPV determină 90% dintre verucile anogenitale, în timp ce tipurile 16 și 18 sunt responsabile de 70% dintre cancerele cervicale. Ambele vaccinuri au imunogenitate crescută, conform titrurilor de anticorpi serici măsurate după vaccinare. Eficacitatea vaccinului a variat în funcție de caracteristicile imunologice și virusologice ale populațiilor studiate la momentul administrării vaccinului și în funcție de obiectivele evaluate. În rândul participanților la studii care inițial nu sunt infectați cu un anumit tip de virus conținut în vaccin și care sunt complianți la protocolul studiului, ratele de eficacitate ale vaccinului depășesc în mod regulat 90%, atât pentru infecția, cât și pentru boala produse de acel tip specific de virus. Participanții din studii care inițial sunt infectați cu un anumit tip de virus conținut de vaccin nu au beneficii în urma vacinării împotriva acelui tip, dar ar putea avea de la vaccinarea împotriva altor tipuri de virusuri conținute de preparat. Astfel, vaccinurile disponibile împotriva HPV au efecte profilactice puternice, dar nu și terapeutice. Comitetul Consultativ pentru Practicile de Imunizare (ACIP) al Centrelor pentru Prevenirea și Controlul Bolilor a recomandat administrarea de rutină a vaccinului anti-HPV fetelor și femeilor tinere cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 de ani. Vaccinul tetravalent a fost de asemenea aprobat în Statele Unite pentru a fi administrat bărbaților. ACIP a decretat că acest produs poate fi utilizat pentru profilaxia verucilor anogenitale la băieții și bărbații tineri cu vârsta între 9 și 26 de ani. Deoarece 30% dintre cancerele cervicale sunt cauzate de tipuri de HPV neconținute în vaccinuri, în prezent nu se recomandă modificarea programelor de screening pentru cancerul cervical. Și metodele de contracepție de barieră pot fi utile pentru prevenirea transmiterii condiloamelor acuminate și a altor boli anogenitale asociate HPV. Metodele de prevenire a altor infecții cu HPV se limitează la evitarea contactului cu leziunile infecțioase.



Particule virale ale HPV-11



Particule similare virusului HPV-11

FIGURA 90-2
Particulele similare virusului HPV-11 produse în celule de insectă (*dreapta*) nu pot fi diferențiate din punct de vedere morfologic și antigenic de particulele HPV-11 de tipul sălbatic (*stânga*). (*Imagini obținute prin amabilitatea dr. William Bonnez și a dr. Robert C. Rose; cu permisiune.*)

CAPITOLUL 91

INFECȚIILE RESPIRATORII VIRALE COMUNE

Raphael Dolin

CONSIDERAȚII GENERALE

Infecțiile respiratorii virale acute sunt printre cele mai frecvente patologii umane, fiind responsabile de jumătate sau mai multe dintre bolile acute. Incidența bolilor respiratorii acute în SUA este de 3-5,6 cazuri per persoană anual. Cea mai mare incidență se înregistrează în rândul copiilor cu vârsta sub un an (6,1–8,3 episoade pe an) și rămâne mare până la vârsta de 6 ani, când începe scăderea progresivă. La adulți se înregistrează 3-4 îmbolnăviri la o persoană anual. Morbiditatea determinată de infecțiile respiratorii acute este responsabilă pentru 30-50% din timpul de absență al adulților de la serviciu și pentru 60-80% din timpul de absență al copiilor de la școală. Folosirea agenților antibacterieni în tratamentul infecțiilor respiratorii virale reprezintă o cauză importantă a abuzării de această clasă de medicamente.

Estimările arată că două treimi până la trei sferturi dintre cazurile de boli respiratorii acute sunt determinate de virusuri. Ca etiologie a bolilor respiratorii acute, au fost raportate peste 200 de virusuri distincte din punct de vedere antigenic din 10 genuri diferite, iar în viitor este probabil să mai fie descoperite și altele. Marea majoritate a acestor infecții implică tractul respirator superior, dar poate apărea și afectarea tractului respirator inferior, în special la grupele mici de vârstă, la vârstnici și în anumite situații epidemiologice.

Bolile cauzate de virusurile respiratorii au fost împărțite în mod tradițional în mai multe sindroame distincte, precum „răceala comună" (guturaiul), faringita, crupul (laringo-traheobronșita), traheita, bronșiolita, bronșita și pneumonia. Fiecare dintre aceste categorii de boli are un anumit profil clinic și epidemiologic; de exemplu, crupul apare exclusiv la copiii foarte mici și are o evoluție clinică specifică. Unele tipuri de boli respiratorii sunt asociate mai probabil cu anumite virusuri (de exemplu, răceala comună cu rinovirusurile), în timp ce altele ocupă o nișă epidemiologică specifică (de exemplu, infecțiile cu adenovirus la personalul militar). Sindroamele care se asociază cel mai frecvent cu infecțiile determinate de principalele grupe de virusuri respiratorii sunt prezentate sistematizat în **Tabelul 91-1**. Majoritatea virusurilor respiratorii pot determina mai mult de un tip de boală respiratorie, iar la același pacient pot fi întâlnite caracteristicile câtorva tipuri de afecțiuni. Mai mult decât atât, afecțiunile clinice determinate de aceste virusuri pot conduce rareori la diagnosticul etiologic doar pe baza tabloului clinic, deși probabilitatea să fie implicată o anumită grupă de virusuri crește datorită cadrului epidemiologic. În general pentru stabilirea diagnosticului viral specific sunt necesare testele de laborator.

În acest capitol sunt descrise infecțiile virale determinate de șase din principale grupuri de virusuri respiratorii: rinovirusuri, coronavirusuri, virusurile respiratorii sincițiale, metapneumovirusurile, virusurile paragripale și adenovirusurile. Sunt discutate și epidemiile importante de infecții ale tractului respirator inferior cauzate de coronavirusuri (sindromul respirator acut sever sau SARS) din 2002-2003.Virusurile gripale, o cauză importantă de deces și de morbiditate, sunt prezentate în Cap. 92. Herpesvirusurile, care ocazional determină faringită și pot afecta și tractul respirator inferior la pacienții imunosupresați, sunt prezentate în Cap. 84. Enterovirusurile, responsabile ocazional de boli respiratorii în timpul lunilor de vară, sunt discutate în Cap. 97.

INFECȚIILE CU RINOVIRUSURI

AGENTUL ETIOLOGIC

Rinovirusurile fac parte din familia Picornaviridae, sunt virusuri mici (15-30 nm), neanvelopate, care conțin un genom ARN monocatenar și au fost clasificate în trei specii diferite din punct de vedere genetic: HRV-A, HRV-B și HRV-C. Spre deosebire de alți membri ai familiei Picornaviridae, precum enterovirusurile, rinovirusurile nu sunt rezistente în mediu acid, fiind complet inactivate la pH ≤3. Se dezvoltă preferențial la 33-34°C (temperatura de la nivelul pasajului nazal uman), mai bine decât la 37°C (temperatura din tractul respirator inferior). Dintre cele 102 serotipuri de rinovirus cunoscute, 91 utilizează molecula 1 de adeziune intercelulară (ICAM-1) drept receptor celular și formează grupul cu receptor „major", 10 serotipuri folosesc receptorul tip lipoproteină cu densitate scăzută (LDLR) și formează grupul cu receptor „minor", iar un serotip utilizează factorul de accelerare a degradării.

TABELUL 91-1

BOLILE ASOCIATE VIRUSURILOR RESPIRATORII

VIRUSUL	FRECVENȚA SINDROAMELOR RESPIRATORII		
	CEL MAI FRECVENT	OCAZIONAL	RAR
Rinovirusuri	Răceală comună	Exacerbarea bronșitei cronice și a astmului	Pneumonie la copii
Coronavirusuri[a]	Răceală comună	Exacerbarea bronșitei cronice și a astmului	Pneumonie și bronșiolită
Virusul sincițial respirator uman	Pneumonie și bronșiolită la copiii mici	Răceală comună la adulți	Pneumonie la vârstnici și la pacienții imunosupresați
Virusurile paragripale	Crup și infecții ale tractului respirator inferior la copiii mici	Faringită și răceală comună	Traheobronșită la adulți; infecții ale tractului respirator inferior la pacienții imunosupresați
Adenovirusuri	Răceală comună și faringită la copii	Epidemii de afecțiune respiratorie acută la personalul militar[b]	Pneumonie la copii; afecțiune a tractului respirator inferior și diseminată la pacienții imunosupresați
Virusurile gripale de tip A	Gripă[c]	Pneumonie și mortalitate crescută la pacienții cu risc crescut	Pneumonie la adulții sănătoși
Virusurile gripale de tip B	Gripă[c]	Rinită sau faringită izolate	Pneumonie
Enterovirusuri	Boli febrile acute nediferențiate[d]	Rinită sau faringită izolate	Pneumonie
Virusurile herpes simplex	Gingivostomatită la copii; faringoamigdalită la adulți	Traheită și pneumonie la pacienții imunocompromiși	Infecție diseminată la pacienții imunocompromiși
Metapneumovirusuri umane	Afecțiune a tractului respirator superior și inferior la copii	Afecțiune a tractului respirator superior la adulți	Pneumonie la vârstnici și la pacienții imunosupresați

[a] Coronavirusul asociat SARS (SARS-CoV) a determinat epidemia de pneumonie din noiembrie 2002 până în iulie 2003 (vezi textul).
[b] Serotipurile 4 și 7.
[c] Febră, tuse, mialgii, stare generală alterată.
[d] Pot să aibă sau să nu aibă o componentă respiratorie.

EPIDEMIOLOGIE

Rinovirusurile constituie o cauză importantă a răcelii comune și au fost detectate în până la 50% dintre cazurile de boală similară acestei afecțiuni prin cultură tisulară și prin tehnicile de reacție de polimerizare în lanț (PCR). Ratele generale ale infecției cu rinovirus sunt mai mari în rândul sugarilor și al copiilor mici și scad pe măsura avansării în vârstă. Infecțiile cu rinovirusuri se produc pe tot parcursul anului, prezentând maxime sezoniere la începutul toamnei și al primăverii în zonele cu climat temperat. Aceste infecții se răspândesc cel mai frecvent în familii prin intermediul copiilor preșcolari și școlari cu vârsta mai mică de 6 ani. În 25-70% dintre cazuri îmbolnăvirea unei persoane este urmată de afectarea altor membri ai familiei, cele mai mari rate de atac înregistrându-se în rândul celor mai tineri membri. De asemenea, ratele de atac cresc direct proporțional cu numărul de membri ai familiei.

Rinovirusurile se răspândesc prin contactul direct cu secrețiile infectate, în general picături respiratorii. În unele studii cu voluntari, transmiterea s-a produs cel mai eficient prin strângerea mâinii, urmată de autoinocularea la nivelul mucoasei nazale sau conjunctivale. Alte studii au demonstrat transmiterea prin intermediul aerosolilor cu particule mici sau mari. Virusul poate fi depistat pe suprafețele de plastic inoculate cu una-trei ore anterior, acest aspect sugerând că suprafețele din mediu contribuie la transmitere. În studiile care au cuprins cupluri căsătorite în care niciunul dintre parteneri nu prezenta anticorpi serici detectabili, transmiterea s-a asociat cu contactul prelungit (>122 de ore) pe parcursul unei perioade de 7 zile. Transmiterea a fost rară în cazul în care (1) virusul nu a fost recuperat de pe mucoasa nazală și de pe mâinile donatorului, (2) nu au fost identificate cel puțin 1 000 $TCID_{50}$ virale în lavajul nazal provenit de la donator și (3) donatorul nu a prezentat cel puțin simptome moderate de „răceală". În pofida unor observații neconfirmate, expunerea la temperaturi scăzute, oboseala și privarea de somn nu au fost asociate cu o rată crescută a îmbolnăvirilor induse de rinovirusuri la voluntari, deși unele studii au sugerat că „stresul" definit din punct de vedere psihologic poate contribui la apariția simptomelor.



Infecțiile cu rinovirusuri au o distribuție globală. Până la vârsta adultă, aproape toate persoanele prezintă anticorpi neutralizanți față de mai multe serotipuri, deși prevalența anticorpilor împotriva unui anumit serotip variază mult. Simultan circulă mai multe serotipuri

și în general nu a existat un anumit serotip sau un grup de serotipuri cu prevalență mai mare decât a altora.

PATOGENEZĂ

Rinovirusurile infectează celulele prin atașarea de receptorii celulari specifici. Așa cum a fost menționat anterior, majoritatea serotipurilor se atașează de ICAM-1, în timp ce mai puține utilizează LDLR. Există relativ puține informații disponibile cu privire la histopatologia și patogeneza infecțiilor acute determinate de rinovirus la om. Examinarea probelor obținute prin biopsie în timpul bolilor induse experimental sau apărute în mod natural evidențiază mucoasa nazală edematoasă, frecvent hiperemică și, în timpul bolii acute, acoperită de secreție mucoidă. Există un infiltrat redus cu celule inflamatoare, incluzând neutrofile, limfocite, plasmocite și eozinofile. Glandele secretoare de mucus din submucoasă sunt hiperactive, cornetele nazale sunt congestionate, fapt ce poate conduce la obstrucția orificiilor cavităților sinusale din proximitate. Prezența unor mediatori, printre care bradikinina, lizilbradikinina, prostaglandinele, histamina, interleukinele 1β, 6 și 8 și factorul de necroză tumorală α, a fost asociată cu apariția semnelor și a simptomelor răcelilor induse de rinovirus.

Perioada de incubație a infecției cu rinovirus este scurtă, în general una-două zile. Contagiozitatea apare odată cu debutul bolii sau poate începe cu puțin timp înainte de apariția simptomelor. Mecanismele imunității față de infecția cu rinovirus nu sunt complet elucidate. În unele studii prezența anticorpilor homotipici a fost asociată cu scăderea semnificativă a ratelor de infecție și boală ulterioară, dar datele privind importanța relativă a anticorpilor serici și locali în protecția împotriva infecției cu rinovirus sunt contradictorii.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai frecvente manifestări clinice ale infecțiilor cu rinovirus sunt cele întâlnite în cazul răcelii comune. Afecțiunea debutează de obicei cu rinoree și strănuturi în prezența congestiei nazale. Odinofagia apare frecvent, în unele cazuri fiind primul simptom. Semnele și simptomele sistemice, precum alterarea stării generale și cefaleea, sunt ușoare sau absente, iar febra este rară. Boala durează de obicei 4-9 zile și se remite spontan fără sechele. La copii au fost raportate cazuri de bronșită, bronșiolită și bronhopneumonie. Cu toate acestea, rinovirusurile nu reprezintă o cauză importantă de infecție a tractului respirator inferior la copii. Ele pot determina exacerbări ale astmului și ale bolii pulmonare cronice la adulți. Marea majoritate a infecțiilor cu rinovirusuri se remit fără sechele, dar pot apărea complicații legate de obstrucția trompelor lui Eustachio sau a ostiilor sinusale, printre care otita medie sau sinuzita acută. La pacienții imunosupresați, în special la cei care au primit transplant de măduvă osoasă, pneumonii severe sau chiar fatale au fost asociate cu infecțiile cu rinovirus.

DIAGNOSTIC

Deși rinovirusurile reprezintă cauza cel mai frecvent recunoscută a răcelii comune, afecțiuni similare sunt cauzate de o varietate de alte virusuri, iar diagnosticul etiologic specific nu poate fi pus doar pe baza tabloului clinic. Diagnosticul de infecție cu rinovirus se stabilește prin izolarea virusului din lavajul sau secrețiile nazale pe culturi de celule. În practică, această procedură este efectuată rar, datorită naturii autolimitate, benigne a bolii. În majoritatea situațiilor detectarea ARN-ului rinovirusului prin PCR este o metodă mai sensibilă decât cultura celulară; totuși testele PCR pentru rinovirusuri sunt utilizate în mare parte în cercetare. Având în vedere numărul mare de serotipuri de rinovirus, folosirea testelor serologice pentru stabilirea diagnosticului nu este realizabilă. De asemenea, analizele de laborator obișnuite, precum leucograma și viteza de sedimentare a hematiilor, nu sunt utile.

TRATAMENT **Infecțiile cu rinovirus**

Datorită faptului că infecțiile cu rinovirus sunt în general ușoare și autolimitate, de obicei tratamentul nu este necesar. Terapia cu antihistaminice de generația I și antiinflamatoare nesteroidiene poate aduce beneficii la pacienții cu simptomatologie pronunțată; poate fi adăugat un medicament decongestionant oral dacă obstrucția nazală este foarte deranjantă. Reducerea activității este o măsură prudentă în cazurile de disconfort sau de fatigabilitate semnificative. Agenții antibacterieni trebuie utilizați doar dacă apar complicații, precum otita medie sau sinuzita. Terapia antivirală specifică nu este disponibilă.

PROFILAXIE

Spray-urile cu interferon cu administrare intranazală s-au dovedit eficiente pentru profilaxia infecțiilor cu rinovirus, dar sunt asociate cu iritația locală a mucoasei nazale. Studiile cu privire la prevenirea infecțiilor cu rinovirus prin blocarea ICAM-1 sau prin medicamente care se leagă de porțiuni ale capsidei virale (pleconaril) au condus la rezultate neconcludente. Au fost produse vaccinuri experimentale pentru anumite serotipuri de rinovirusuri, dar utilitatea lor este discutabilă din cauza multitudinii de serotipuri și a cunoașterii insuficiente a mecanismelor imunității. Spălarea atentă a mâinilor, decontaminarea mediului și protecția împotriva autoinoculării pot fi utile pentru reducerea ratelor de transmitere a infecției.

INFECȚIILE CU CORONAVIRUS

AGENTUL ETIOLOGIC

Coronavirusurile sunt virusuri ARN monocatenare, pleiomorfe, cu un diametru de 100-160 nm. Numele lor derivă de la aspectul asemănător unei coroane datorat proeminențelor cu capăt rotunjit ce pornesc din anvelopa virală. Coronavirusurile infectează o gamă variată de specii de animale și au fost împărțite în trei grupuri pe criterii antigenice și genetice. Înainte de emergența coronavirusului asociat SARS (SARS-CoV), coronavirusurile recunoscute ca fiind patogene pentru om erau încadrate în grupurile 1 și 2, care

cuprind tulpinile HCoV-229E, respectiv HCoV-OC43. Despre SARS-CoV s-a crezut inițial că reprezintă un grup nou, dar în prezent este considerat un membru al grupului 2. Tulpinile SARS-CoV la care s-a efectuat secvențierea completă au prezentat doar variații minime.

În general a fost dificilă cultivarea *in vitro* a coronavirusurilor umane, iar unele tulpini se dezvoltă doar pe culturi de organ traheal uman și nu în culturi de celule. SARS-CoV reprezintă o excepție, dezvoltarea sa în celulele de rinichi de maimuță verde africană (Vero E6) facilitând semnificativ studiul acestuia.

EPIDEMIOLOGIE



În general infecțiile cu coronavirus uman se întâlnesc pe tot globul. Studiile de seroprevalență a tulpinilor HCoV-229E și HCoV-OC43 au demonstrat că anticorpii serici apar precoce în cursul vieții și prevalența lor crește odată cu vârsta, astfel încât peste 80% din populația adultă prezintă anticorpi detectabili prin reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA). Per ansamblu coronavirusurile sunt responsabile de 10-35% dintre răcelile comune, în funcție de sezon. Infecțiile cu coronavirusuri par să fie mai frecvente toamna târziu, iarna și la începutul primăverii, perioade în care infecțiile cu rinovirusuri sunt mai rare.

O epidemie neobișnuită de boală asociată infecției cu coronavirus cunoscută sub numele de SARS a avut loc în 2002-2003. Epidemia a început aparent în sudul Chinei și a condus în final la 8 096 de cazuri recunoscute în 28 de țări din Asia, Europa și America de Nord și de Sud, circa 90% dintre ele înregistrându-se în China și în Hong-Kong. Rezervorul natural al SARS-CoV a părut să fie liliacul cu potcoavă, iar originea epidemiei pare să fi fost contactul omului cu animale infectate semidomesticite, precum civeta de palmier. Totuși, în majoritatea cazurilor, infecția a fost transmisă de la om la om. Ratele de fatalitate au variat în rândul epidemiilor, cu o valoare generală de 9,5%. Boala a fost oarecum mai ușoară la cazurile din SUA și în mod clar mai puțin severă la copii. Epidemia a încetat în 2003. În 2004 au fost depistate 17 cazuri, cele mai multe contractate în laborator, iar în perioada 2005-2009 nu au fost raportate cazuri.

Mecanismele de transmitere a SARS nu sunt elucidate complet. Grupurile de cazuri sugerează că transmiterea se poate produce prin aerosoli atât cu particule mari, cât și cu particule mici, și poate și pe cale fecal-orală. Apariția bolii într-un complex rezidențial mare din Hong Kong a sugerat că sursele din mediu, cum ar fi sistemul de canalizare sau apa, ar putea juca un rol în transmitere. Unele persoane bolnave („super-contagioase") au părut să prezinte o contagiozitate crescută și au fost capabile să transmită infecția la 10-40 de contacți, deși majoritatea infecțiilor s-au răspândit la trei sau mai puține persoane ori deloc.

PATOGENEZĂ

Coronavirusurile care determină răceala comună (tulpinile HCoV-229E și HCoV-OC43) infectează celulele epiteliale ciliate din nazofaringe prin intermediul receptorului pentru aminopeptidaza N (grupul 1) sau al unui receptor pentru acidul sialic (grupul 2). Replicarea virală conduce la degradarea celulelor ciliate și inducerea de chemokine și interleukine, cu apariția consecutivă a simptomelor de răceală comună similare celor induse de rinovirusuri.

SARS-CoV infectează celulele tractului respirator prin intermediul receptorului angiotensin-convertazei 2. Acest fapt conduce la o boală sistemică, iar virusul se găsește în sânge, în urină și (până la două luni) în scaun. Virusul rămâne în tractul respirator timp de două-trei săptămâni, titrurile atingând valoarea maximă la 10 zile de la debutul bolii sistemice. Procesele anatomopatologice pulmonare constau în formarea membranelor hialine, descuamarea pneumocitelor în spațiile alveolare și apariția infiltratului interstițial format din limfocite și celule mononucleare. Celulele gigantice sunt frecvent întâlnite, iar particulele de coronavirus au fost depistate în pneumocitele de tip II. În serul pacienților cu SARS au fost detectate niveluri crescute de citokine și chemokine proinflamatoare.

MANIFESTĂRI CLINICE

După o perioadă de incubație care durează în general 2-7 zile (interval 1-14 zile), SARS debutează de obicei ca o boală sistemică ale cărei caracteristici sunt apariția febrei, frecvent însoțită de stare generală alterată, cefalee și mialgii, urmate în una-două zile de tuse seacă și dispnee. Aproximativ 25% dintre pacienți au diaree. Radiografia pulmonară evidențiază o varietate de infiltrate, inclusiv arii parcelare de condensare (cel mai frecvent în periferie și în câmpurile pulmonare bazale) sau infiltrate interstițiale, care pot progresa la afectare difuză.

În cazuri severe funcția respiratorie se poate deteriora în a doua săptămână de boală și poate apărea sindromul franc de detresă respiratorie a adultului, însoțit de disfuncția a multiple organe. Factorii de risc pentru boală severă sunt vârsta de peste 50 de ani și comorbiditățile, precum bolile cardiovasculare, diabetul sau hepatita. La femeile însărcinate afecțiunea poate fi extrem de severă, dar infecția cu SARS-CoV pare să fie mai ușoară la copii decât la adulți.

Manifestările clinice ale răcelilor comune determinate de coronavirusurile umane sunt similare celor cauzate de rinovirusuri. În studiile pe voluntari, perioada de incubație medie a răcelilor induse de coronavirusuri (3 zile) este ceva mai lungă decât cea a afecțiunii cauzate de rinovirusuri, iar durata bolii este ceva mai scurtă (în medie, 6-7 zile). În unele studii, cantitatea de secreție nazală a fost mai mare în răcelile induse de coronavirusuri decât în cele produse de rinovirusuri. Coronavirusurile, cu excepția SARS-CoV, au fost depistate ocazional la sugarii cu pneumonie sau la personalul militar cu boală a tractului respirator inferior și au fost asociate cu agravarea bronșitei cronice. Două coronavirusuri nou descoperite, HCoV-NL63 (grupul 1) și HCoV-HKU1 (grupul 2), au fost izolate de la pacienții spitalizați pentru boală respiratorie acută. Rolul lor global în cauzarea bolilor respiratorii la om rămâne să fie elucidat.

ANALIZE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Printre modificările analizelor de laborator în SARS se numără limfopenia, care este prezentă în 50% dintre cazuri

și afectează în principal limfocitele T CD4+, dar impică și limfocitele T CD8+ și celulele natural killer (NK). Numărul total de leucocite este normal sau ușor scăzut, iar pe măsură ce boala progresează poate apărea trombocitopenia. A fost raportată creșterea nivelurilor serice ale aminotransferazelor, creatin-kinazei și lactat-dehidrogenazei.

Diagnosticul rapid al infecției cu SARS-CoV poate fi realizat prin tehnica PCR bazată pe revers-transcriptază (RT-PCR) aplicată probelor din tractul respirator și din plasmă precoce în cursul bolii și, mai târziu, din urină și din scaun. SARS-CoV din probele din tractul respirator se poate dezvolta prin inocularea pe culturi de celule Vero E6, în care este observat un efect citopatic în decurs de câteva zile. RT-PCR pare să fie o metodă mai sensibilă decât culturile celulare, dar doar o treime dintre cazuri au test PCR pozitiv la prezentarea inițială. Anticorpii serici pot fi detectați prin ELISA sau imunofluorescență, iar aproape toți pacienții dezvoltă anticorpi serici detectabili în decurs de 28 de zile de la debutul bolii.

Diagnosticul de laborator al răcelilor provocate de coronavirus este necesar rareori. Coronavirusurile care determină această afecțiune sunt frecvent dificil de cultivat *in vitro*, dar pot fi depistate în probele clinice prin teste ELISA sau de imunofluorescență sau prin RT-PCR pentru ARN-ul viral. Aceste proceduri utilizate în cercetare pot fi folosite pentru depistarea coronavirusurilor în situațiile clinice neobișnuite.

TRATAMENT **Infecțiile cu coronavirus**

Nu există o terapie specifică cu eficacitate stabilită pentru SARS. Deși ribavirina a fost folosită frecvent, aceasta are activitate scăzută împotriva SARS-CoV *in vitro* și nu a fost demonstrat niciun efect benefic asupra evoluției bolii. Datorită sugestiilor conform cărora mecanismele imunopatologice pot contribui la apariția bolii, glucocorticoizii au fost folosiți pe scară largă, dar la fel, beneficiul lor, dacă există, nu este stabilit. Terapia de susținere pentru prezervarea funcției pulmonare și a altor sisteme de organe rămâne tratamentul principal.

Abordarea terapeutică a răcelilor comune cauzate de coronavirusuri este similară celei discutate anterior pentru bolile cauzate de rinovirus.

PROFILAXIE



Recunoașterea SARS a condus la mobilizarea la nivel mondial a resurselor de sănătate publică pentru aplicarea măsurilor de control al infecțiilor în scopul limitării bolii. S-au stabilit definițiile de caz, au fost propuse avertizări de călătorie, iar în anumite zone a fost impusă carantina. Până la momentul redactării acestei lucrări nu au mai fost raportate cazuri de SARS din 2004. Totuși nu se cunoaște dacă dispariția cazurilor este rezultatul măsurilor de control, dacă face parte dintr-un tipar epidemiologic sezonier sau încă neelucidat al SARS sau când și dacă SARS ar putea reapărea. Centrele pentru Prevenirea și Controlul Bolilor din SUA și Organizația Mondială a Sănătății își mențin recomandările cu privire la supravegherea și evaluarea cazurilor potențiale de SARS (*www.cdc.gov/ncidod/sars/*). Ca urmare a transmiterii frecvente a bolii la personalul sanitar, este obligatorie implementarea practicilor stricte de control al infecțiilor de către unitățile sanitare pentru prevenirea transmiterii pe cale aeriană, prin picături sau prin contact cu cazurile suspectate de SARS. Personalul sanitar care pătrunde în zone în care ar putea fi prezenți pacienți cu SARS trebuie să poarte halate, mănuși și echipament de protecție respiratorie și oculară (de exemplu, în SUA, o mască facială N95 pentru filtrare, certificată de Institutul Național pentru Siguranță și Sănătate Profesională).

Au fost produse vaccinuri împotriva câtorva coronavirusuri animale, dar nu și împotriva coronavirusurilor umane cunoscute. Emergența SARS-CoV a condus la creșterea interesului pentru dezvoltarea vaccinurilor împotriva agenților de acest tip.

INFECȚIILE CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR UMAN

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusul sincițial respirator uman (VSR) este un membru al familiei Paramyxoviridae (genul *Pneumovirus*). VSR este un virus anvelopat cu diametrul de 150-350 nm și poartă această denumire deoarece replicarea sa *in vitro* conduce la fuziunea celulelor vecine într-un sincițiu multinucleat mare. Genomul ARN monocatenar codează 11 proteine specifice virusului. ARN-ul viral este situat într-o nucleocapsidă elicoidală înconjurată de o anvelopă de lipide care poartă două glicoproteine: proteina G, prin care virusul se atașează de celule, și proteina F (de fuziune), care facilitează pătrunderea virusului în celulă prin fuziunea membranelor celulară și virală. S-a considerat că VSR aparține unui singur tip antigenic, dar în prezent au fost descrise două subgrupuri distincte (A și B) și multiple subtipuri în cadrul fiecărui subgrup. Diversitatea antigenică este reflectată de diferențele proteinei G, în timp ce structura proteinei F este în mare parte conservată. Ambele grupuri antigenice pot circula simultan în epidemii, deși în mod tipic există tipare care alternează, în care un subgrup predomină perioade de unu-doi ani.

EPIDEMIOLOGIE



VSR este un agent patogen respirator important întâlnit la copiii mici și reprezintă cauza principală de boală a tractului respirator inferior la sugari. Infecția cu VSR este întâlnită pe tot globul în epidemii anuale care se produc la sfârșitul toamnei, iarna sau primăvara și durează până la 5 luni. Virusul este întâlnit rareori în timpul verii. Ratele de îmbolnăvire sunt cele mai crescute în rândul sugarilor cu vârstă de una-șase luni, maximul înregistrându-se la vârsta de două-trei luni. Ratele de atac în rândul sugarilor și al copiilor sensibili sunt extrem de mari, apropiindu-se de 100% în instituțiile de tipul creșelor, unde este prezent un număr mare de sugari sensibili. Până la vârsta de 2 ani practic toți copiii au fost infectați cu VSR. Virusul este responsabil de 20-25% dintre spitalizările sugarilor și ale copiilor mici pentru pneumonie și de până la 75% dintre cazurile de bronșiolită în această grupă de

vârstă. Estimările au arătat că până la jumătate dintre sugarii la risc vor fi infectați în timpul unei epidemii de VSR.

La copiii mai mari și la adulți reinfecția cu VSR este frecventă, dar boala este mai ușoară decât la sugari. Boala asociată cel mai frecvent infecției cu VSR la adulți este un sindrom asemănător răcelii comune. Afectarea severă a tractului respirator inferior însoțită de pneumonită se poate produce la vârstnici (frecvent la cei instituționalizați) și la pacienții cu boli sau tratamente care conduc la imunodepresie, inclusiv la primitorii de celule stem sau de transplant de organ. VSR este de asemenea un agent patogen nosocomial important. În timpul unei epidemii poate infecta pacienții pediatrici și până la 25-50% din personalul medical din secțiile de pediatrie. Transmiterea VSR în cadrul familiei se realizează eficient: până la 40% dintre rude se pot infecta atunci când virusul este introdus în cadrul familial.

VSR se transmite în principal prin contactul apropiat cu mâinile și obiectele contaminate și prin autoinocularea conjunctivei sau a regiunii anterioare a narinelor. Virusul se poate transmite și prin aerosolii macrogranulari produși prin tuse sau strănut, dar se transmite ineficient prin aerosolii cu particule fine. Perioada de incubație este de 4-6 zile, iar răspândirea virusului poate dura peste două săptămâni la copii și perioade mai scurte la adulți. La pacienții imunosupresați contagiozitatea poate continua timp de câteva săptămâni.

PATOGENEZĂ

Se cunosc puține date despre histopatologia infecției minore produse de VSR. Bronșiolita sau pneumonia severă se caracterizează prin necroza epiteliului bronșiolelor și printr-un infiltrat peribronșiolar de limfocite și celule mononucleare. De asemenea se pot întâlni îngroșarea spațiului interalveolar și umplerea spațiilor alveolare cu lichid. Corelația dintre imunitatea protectoare și VSR nu este complet înțeleasă. Din cauza faptului că reinfecția se produce frecvent și este asociată adesea cu boala, imunitatea care apare după un episod de infecție nu este în mod clar completă sau de lungă durată. Totuși, efectul cumulativ al multiplelor reinfecții este de a tempera îmbolnăvirea ulterioară și de a asigura niște metode temporare de protecție împotriva infecției. Studiile cu privire la boala indusă experimental voluntarilor sănătoși arată că prezența anticorpilor neutralizanți de tip IgA nazali se corelează mai strâns cu protecția împotriva bolii decât prezența anticorpilor serici. Totuși, studiile la sugari sugerează că anticorpii dobândiți de la mamă asigură o oarecare protecție împotriva bolii tractului respirator inferior, deși afecțiunea poate fi severă chiar și la sugarii cu niveluri moderate de anticorpi serici de proveniență maternă. Boala relativ severă observată la pacienții imunosupresați și la animalele de laborator sugerează că imunitatea mediată celular este un mecanism important de protecție a gazdei împotriva VSR. Datele sugerează că limfocitele T citotoxice restricționate de complexul major de histocompatibilitate de clasă I joacă un rol important în această situație.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția cu VSR conduce la un spectru variat de boli respiratorii. La sugari, 25-40% dintre infecții conduc la afectarea tractului respirator inferior, incluzând pneumonie, bronșiolită și traheobronșită. La această grupă de vârstă afecțiunea debutează cel mai frecvent cu rinoree, febră joasă și simptome sistemice ușoare, acompaniate frecvent de tuse și wheezing. Majoritatea pacienților își revin treptat în una-două săptămâni. În cazul bolii mai severe apar tahipneea și dispneea, iar în final pot apărea hipoxia francă, cianoza și apneea. Examenul obiectiv poate releva wheezing difuz, raluri ronflante și alte raluri. Radiografia pulmonară evidențiază hiperinflație, îngroșare peribronșică și infiltrate variind de la infiltrate interstițiale difuze la condensare segmentară sau lobară. Boala poate fi severă mai ales la copiii născuți prematur și la cei cu cardiopatie congenitală, displazie bronhopulmonară, sindrom nefrotic sau imunosupresie. Un studiu a documentat o rată de mortalitate de 37% în rândul sugarilor cu pneumonie cu VSR și cardiopatie congenitală.

La adulți cele mai frecvente simptome de infecție cu VSR sunt cele ale răcelii comune, cu rinoree, odinofagie și tuse. Boala se asociază ocazional cu simptome sistemice moderate, cum ar fi alterarea stării generale, cefalee și febră. S-a raportat de asemenea că VSR a cauzat afectarea tractului respirator inferior însoțită de febră la adulți, inclusiv pneumonie severă la vârstnici, în special la cei instituționalizați, în rândul cărora are un impact similar gripei. Pneumonia cauzată de VSR poate fi o cauză importantă de morbiditate și de mortalitate în rândul pacienților care primesc transplant de organ sau celule stem, la care au fost raportate rate de fatalitate de 20-80%. Infecția cu VSR a fost asociată și cu sinuzita, cu otita medie și cu agravarea bolii pulmonare obstructive cronice și a hiperreactivității bronșice.

ANALIZE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției cu VSR poate fi suspectat pe baza cadrului epidemiologic sugestiv, adică prezența bolii severe la sugar în timpul unei epidemii de VSR în comunitate. Infecțiile la copiii mai mari și la adulți nu pot diferențiate cu certitudine de cele cauzate de alte virusuri respiratorii. Diagnosticul specific este stabilit prin detectarea VSR în secrețiile respiratorii, precum sputa, exsudatele faringiene sau lavajele nazofaringiene. Virusul poate fi izolat în culturi de celule, dar această metodă a fost înlocuită în mare parte de tehnici de diagnostic viral rapide, printre care testele de imunofluorescență sau ELISA aplicate probelor de lavaj nazofaringian, aspirat și (mai puțin satisfăcător) exsudatelor nazofaringiene. În cazul probelor de la copii, aceste tehnici au sensibilitate și specificitate de 80-95%; la adulți au o sensibilitate ceva mai scăzută. Diagnosticul serologic poate fi realizat prin compararea probelor de ser recoltate în fazele acută și de convalescență prin intermediul testelor ELISA sau al celor de neutralizare sau fixare a complementului. Aceste teste pot fi utile la copiii mai mari și la adulți, dar sunt mai puțin sensibile la copiii cu vârsta sub 4 luni.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusul sincițial respirator uman**

Tratamentul infecției cu VSR a tractului respirator superior are drept scop în primul rând diminuarea simptomelor și este similar celui pentru alte infecții virale ale

tractului respirator superior. În cazul infecţiilor tractului respirator inferior, terapia respiratorie, incluzând hidratarea, aspirarea secreţiilor şi administrarea oxigenului umidificat şi a agenţilor care combat bronhospasmul, se administrează în funcţie de indicaţie. În cazul hipoxiei severe pot fi necesare intubarea şi suportul ventilator. Studiile cu privire la sugarii cu infecţie cu VSR cărora li s-a administrat ribavirină (un analog nucleozidic activ *in vitro* împotriva VSR) sub formă de aerosoli au evidenţiat un efect benefic modest asupra rezoluţiei bolii tractului respirator inferior, incluzând ameliorarea dezechilibrelor gazelor sangvine în unele studii. Academia Americană de Pediatrie recomandă luarea în considerare a tratamentului cu ribavirină în aerosoli în cazul sugarilor cu afectare severă sau cu risc crescut de complicaţii ale infecţiei cu VSR. Printre aceştia se numără copiii născuţi prematur şi cei cu displazie bronhopulmonară, cardiopatie congenitală sau imunosupresie. Eficacitatea ribavirinei în tratamentul pneumoniei cu VSR la copiii mai mari sau la adulţi, inclusiv la cei imunodeprimaţi, nu a fost stabilită. Nu s-au descoperit beneficii ale tratamentului pneumoniei cu VSR cu imunoglobuline standard, cu imunoglobuline cu titruri crescute ale anticorpilor împotriva VSR (IgRSV, care nu mai sunt disponibile) sau cu anticorpi IgG monoclonali himerici murini-umani împotriva VSR (palivizumab). Terapia combinată cu ribavirină sub formă de aerosoli şi palivizumab este evaluată în prezent la pacienţii imunodeprimaţi cu pneumonie cu VSR.

PROFILAXIE

Administrarea lunară de IgRSV (care nu mai este disponibilă) sau palivizumab a fost autorizată pentru profilaxia împotriva VSR la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani care suferă de displazie bronhopulmonară sau de cardiopatie cianogenă sau care s-au născut prematur. Dezvoltarea vaccinurilor împotriva VSR reprezintă o problemă actuală de interes. Vaccinurile inactivate cu virus întreg s-au dovedit ineficiente şi, într-un studiu, au potenţat boala la sugari. Printre alte abordări se numără imunizarea cu glicoproteinele VSR de suprafaţă F şi G purificate sau producerea de vaccinuri stabile cu virus viu atenuat. În anumite situaţii, cum ar fi în secţiile de pediatrie, unde ratele de transmitere sunt crescute, metodele de barieră pentru protecţia mâinilor şi a conjunctivelor pot fi utile pentru reducerea transmiterii virusului.

INFECŢIILE CU METAPNEUMOVIRUSUL UMAN

AGENTUL ETIOLOGIC

Metapneumovirusul uman (MPV) este un agent patogen respirator viral care a fost inclus în familia Paramyxoviridae (genul *Metapneumovirus*). Morfologia lui şi organizarea genomului sunt similare metapneumovirusurilor aviare, agenţi patogeni respiratori întâlniţi la curcani. Particulele MPV pot fi sferice, filamentoase sau pleiomorfe şi au diametrul de 150-600 nm. Particulele prezintă prelungiri de 15 nm de la nivelul suprafeţei, cu aspect similar celor de la alte Paramyxoviridae. Genomul ARN monocatenar codează nouă proteine, care, cu excepţia absenţei proteinelor nestructurale, corespund în general celor ale VSR. MPV prezintă un singur tip antigenic, dar au fost descrise două genotipuri strâns înrudite (A şi B), patru subgrupuri şi două subfamilii.

EPIDEMIOLOGIE



Infecţiile cu MPV sunt întâlnite pe tot globul, sunt mai frecvente în timpul iernii şi apar precoce în cursul vieţii, astfel încât anticorpii serici împotriva virusului sunt prezenţi la aproape toţi copiii până la vârsta de 5 ani. Infecţiile cu MPV au fost depistate şi în grupe de vârstă mai mare, printre care adulţii vârstnici, şi la ambele tipuri de gazdă: imunocompetentă şi imunodeprimată. Acest virus este responsabil de 1-5% dintre infecţiile tractului respirator superior la copii şi de 10-15% dintre bolile tractului respirator la copiii care necesită spitalizare. În plus, MPV determină 2-4% dintre bolile respiratorii acute la adulţii şi la pacienţii vârstnici trataţi în ambulatoriu. MPV a fost depistat în câteva cazuri de SARS, dar rolul lui (dacă există) în aceste afecţiuni nu a fost stabilit.

MANIFESTĂRI CLINICE

Spectrul afecţiunilor clinice asociate MPV este similar celui asociat VSR şi cuprinde boli ale tractului respirator superior şi inferior, precum bronşiolita, crupul şi pneumonia. Reinfecţia cu MPV este frecventă în rândul copiilor mai mari şi al adulţilor şi are manifestări care variază de la infecţiile subclinice la sindroamele similare răcelii comune şi ocazional la pneumonie, care se întâlneşte în principal la pacienţii vârstnici şi la cei cu boli cardiopulmonare. Infecţiile severe cu MPV apar la pacienţii imunodeprimaţi, inclusiv la cei cu neoplazii şi la cei cu transplant de celule stem hematopoietice.

DIAGNOSTIC

MPV poate fi depistat în aspiratele nazale şi în secreţiile respiratorii prin imunofluorescenţă, prin PCR sau prin culturi de celule renale de maimuţă rhesus (LLC-MK2). Diagnosticul serologic poate fi realizat prin ELISA, care utilizează ca sursă de antigeni celule lizate din culturi celulare infectate cu MPV.

TRATAMENT **Infecţiile cu metapneumovirusul uman**

Tratamentul infecţiilor cu MPV este în principal de suport şi simptomatic. Ribavirina este activă împotriva MPV *in vitro*, dar nu se cunoaşte eficacitatea sa *in vivo*.

PROFILAXIE

Vaccinurile împotriva MPV se află în primele stadii ale procesului de dezvoltare.

INFECȚIILE CU VIRUSURILE PARAGRIPALE

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusurile paragripale fac parte din familia Paramyxoviridae (genurile *Respirovirus* și *Rubulavirus*). Au diametrul de 150-200 nm, sunt anvelopate și conțin un genom ARN monocatenar. Anvelopa prezintă la suprafață două glicoproteine: una are activitate de hemaglutinină și neuraminidază, iar cealaltă prezintă activitate de fuziune. Genomul ARN viral este încapsulat într-o nucleocapsidă elicoidală și codează șase proteine structurale și câteva proteine accesorii. Toate cele cinci serotipuri de virus paragripal (1, 2, 3, 4A și 4B) au în comun anumiți antigeni cu alți membri ai familiei Paramyxoviridae, printre care virusul urlian (al parotiditei epidemice) și virusul bolii de Newcastle.

EPIDEMIOLOGIE



Virusurile paragripale se întâlnesc pe tot globul. Infecțiile cu serotipurile 4A și 4B au fost raportate mai puțin, probabil datorită faptului că aceste tipuri se cultivă mai greu decât celelalte trei în laborator pe culturi de celule. Infecția este contractată precoce în copilărie; până la vârsta de 5 ani majoritatea copiilor prezintă anticorpi față de serotipurile 1, 2 și 3. Tipurile 1 și 2 determină epidemii în timpul toamnei, frecvent apărând cu tipar în ani alternativi. Infecțiile cu tipul 3 au fost depistate pe tot parcursul anului, dar epidemiile s-au produs anual primăvara.

Rolul jucat de infecțiile cu virusuri paragripale în cadrul bolilor respiratorii variază atât în funcție de loc, cât și de an. În studiile efectuate în SUA, infecțiile cu virus paragripal au fost răspunzătoare de 4,3-22% dintre bolile respiratorii la copii. La adulți sunt în general ușoare și sunt responsabile de sub 10% dintre bolile respiratorii. Importanța virusurilor paragripale constă în rolul jucat de ele în bolile respiratorii la copiii mici, la care reprezintă al doilea agent patogen ca frecvență implicat în bolile tractului respirator inferior, fiind devansate doar de VSR. Virusul paragripal de tip 1 este cea mai frecventă cauză de crup (laringo-traheobronșită) la copii, în timp ce serotipul 2 determină o afecțiune similară, dar în general mai puțin severă. Tipul 3 este o cauză importantă de bronșiolită și de pneumonie la sugari, în timp ce bolile asociate tipurilor 4A și 4B au prezentat în general forme ușoare. Spre deosebire de tipurile 1 și 2, tipul 3 determină frecvent îmbolnăvire în timpul primei luni de viață, când anticorpii materni dobândiți pasiv sunt încă prezenți. Virusurile paragripale se transmit prin secrețiile respiratorii infectate, în principal prin contact interpersonal și/sau picături mari. Perioada de incubație a variat de la 3 la 6 zile în infecțiile experimentale, dar ar putea fi ceva mai scurtă în cazul bolilor apărute în mod natural la copii.

PATOGENEZĂ

Imunitatea față de virusurile paragripale este incomplet înțeleasă, dar dovezile sugerează că imunitatea față de infecțiile cu serotipurile 1 și 2 este mediată de anticorpii locali de tip IgA din tractul respirator. Anticorpii serici neutralizanți dobândiți pasiv furnizează de asemenea o oarecare protecție împotriva infecției cu tipurile 1, 2 și, în mai mică măsură, cu tipul 3. Studiile efectuate pe animalele de laborator și la pacienții imunodeprimați sugerează că și imunitatea mediată de limfocitele T ar putea fi importantă în infecțiile cu virus paragripal.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecțiile cu virus paragripal apar cel mai frecvent în rândul copiilor, la care infecția inițială cu serotipurile 1, 2 sau 3 se asociază cu o boală febrilă acută în 50-80% dintre cazuri. Copiii pot prezenta coriză, odinofagie, disfonie și tuse însoțită sau nu de crup. În crupul sever febra persistă, cu agravarea corizei și a odinofagiei. Tusea metalică sau lătrătoare poate progresa până la stridor franc. Majoritatea copiilor se refac în decurs de una-două zile, deși ocazional survin obstrucția progresivă a căilor aeriene și hipoxia. Dacă se dezvoltă bronșiolita sau pneumonia, pot apărea tusea progresivă acompaniată de wheezing, tahipnee și retracții intercostale. În acest caz apare creșterea modestă a producției de spută. Examenul obiectiv relevă secreții nazofaringiene și congestie orofaringiană, însoțite de raluri ronflante, wheezing și murmur vezicular înăsprit. Radiografia toracică poate evidenția retenția aerului (*air trapping*) și ocazional infiltrate interstițiale.

La copiii mai mari și la adulți infecțiile paragripale tind să fie mai ușoare, manifestându-se cel mai frecvent ca o răceală obișnuită sau ca disfonie, cu sau fără tuse. Afectarea tractului respirator inferior la copiii mai mari și la adulți este rară, dar au fost raportate cazuri de traheobronșită la adulți. De asemenea au fost raportate cazuri de infecție paragripală severă, prelungită și chiar fatală la copiii și la adulții cu imunosupresie severă, incluzând primitorii de transplant de celule stem hematopoietice și de organe.

ANALIZE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Sindroamele clinice cauzate de virusurile paragripale (posibil cu excepția crupului la copiii mici) nu sunt suficient de diferite pentru a putea fi diagnosticate doar pe baza datelor clinice. Diagnosticul cert este stabilit prin depistarea virusului în secrețiile tractului respirator, în exsudatele faringiene sau în lavajele nazale. Dezvoltarea virusului pe culturi de celule este detectată prin hemaglutinare sau printr-un efect citopatic. Diagnosticul viral rapid poate fi pus prin identificarea antigenilor virusurilor paragripale în celulele exfoliate din tractul respirator prin imunofluorescență sau ELISA, deși aceste tehnici par mai puțin sensibile decât cultura celulară. Au fost dezvoltate și teste PCR cu specificitate și sensibilitate mari. Diagnosticul serologic poate fi stabilit prin inhibarea hemaglutinării, fixarea complementului sau teste de neutralizare efectuate asupra probelor recoltate în fazele acută și de convalescență. Totuși, având în vedere că apar frecvent răspunsuri heterotipice între serotipurile de virus paragripal, serotipul care a determinat boala nu poate fi identificat frecvent doar prin teste serologice.

Epiglotita acută cauzată de *Haemophilus influenzae* de tipul B trebuie diferențiată de crupul viral. Virusul gripal A este de asemenea o cauză frecventă de crup în timpul perioadelor de epidemie.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusuri paragripale**

În cazul afecțiunii tractului respirator superior, simptomele pot fi tratate așa cum a fost prezentat în cadrul altor afectări virale ale tractului respirator. Dacă apar complicații, precum sinuzita, otita sau bronșita bacteriană supraadăugată, trebuie administrate antibioticele adecvate. Cazurile ușoare de crup trebuie tratate prin repaus la pat și umidificarea aerului cu un vaporizator. Cazurile mai severe necesită spitalizare și monitorizarea atentă în vederea depistării detresei respiratorii. Dacă apare detresa respiratorie acută, se administrează oxigen umidificat și, intermitent, adrenalină racemică. Glucocorticoizii administrați sub formă de aerosoli sau sistemic au un efect benefic, cei din urmă având un efect mai puternic. Nu există o terapie antivirală specifică disponibilă, deși ribavirina este activă împotriva virusurilor paragripale *in vitro*, iar rapoarte neconfirmate stipulează utilizarea clinică a acestui medicament, în special la pacienții imunodeprimați.

PROFILAXIE

Vaccinurile împotriva virusurilor paragripale sunt în curs de dezvoltare.

INFECȚIILE CU ADENOVIRUSURI

AGENTUL ETIOLOGIC

Adenovirusurile sunt virusuri ADN complexe cu diametrul de 70–80 nm. Adenovirusurile umane aparțin genului *Mastadenovirus*, care cuprinde 51 de serotipuri. Au morfologie caracteristică: un înveliș icosaedric compus din 20 de fațete triunghiulare echilaterale și 12 vârfuri. Învelișul proteic (capsida) este format din subunități hexonice care conțin determinanți antigenici cu specificitate de grup și de tip și subunități pentonice la fiecare vârf, care conțin în principal antigeni cu specificitate de grup. Din fiecare penton se proiectează o prelungire cu o protuberanță la capăt, ce conține antigeni cu specificitate de tip și unii antigeni cu specificitate de grup. Adenovirusurile umane au fost clasificate în șase subgrupuri (de la A la F) pe baza omologiei genomului ADN și a altor proprietăți. Genomul adenovirusului este format din ADN dublu catenar liniar care codează polipeptide structurale și nestructurale. Ciclul de replicare al adenovirusului poate conduce la infecția litică a celulelor sau la stabilirea unei infecții latente, care afectează în primul rând celulele limfoide. Anumite tipuri de adenovirus pot induce o transformare oncogenă, la rozătoare fiind observată dezvoltarea formațiunilor tumorale. Totuși, în pofida studiilor aprofundate, adenovirusurile nu au fost asociate cu tumorile la oameni.

EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile cu adenovirus afectează cel mai frecvent sugarii și copiii. Ele apar pe tot parcursul anului, dar frecvența cea mai crescută se înregistrează din toamnă până în primavară. Adenovirusurile sunt responsabile de circa 10% dintre infecțiile respiratorii acute la copii, dar de sub 2% dintre bolile respiratorii la adulții civili. Aproape 100% dintre adulți au anticorpi serici față de mai multe serotipuri, fapt ce arată că infecția este frecventă în copilărie. Tipurile 1, 2, 3 și 5 sunt izolate cel mai frecvent la copii. Anumite serotipuri de adenovirus, în special 4 și 7, dar și 3, 14 și 21, sunt asociate cu epidemii de boală respiratorie acută în rândul militarilor în termen, iarna și primăvara. Infecția cu adenovirus poate fi transmisă prin inhalarea aerosolilor care conțin virus, prin inocularea virusului în sacii conjunctivali și probabil și pe cale fecal-orală. În general după infecție se dezvoltă anticorpii specifici fiecărui tip; ei sunt asociați cu protecția, deși incompletă, împotriva infecției cu același serotip.

MANIFESTĂRI CLINICE

La copii adenovirusurile determină o varietate de sindroame clinice. Cel mai frecvent produc infecția acută a tractului respirator superior, cu rinită importantă. Ocazional apare și afectarea tractului respirator inferior, incluzând bronșiolita și pneumonia. Adenovirusurile, în special tipurile 3 și 7, determină febra faringoconjunctivală, o boală febrilă acută caracteristică la copii, ce apare în epidemii, cel mai frecvent în cadrul taberelor de vară. Sindromul este caracterizat de conjunctivită bilaterală, conjunctivele palpebrale și bulbare având aspect granular. Febra joasă este prezentă frecvent primele 3–5 zile și apar rinita, odinofagia și adenopatiile cervicale. Boala durează în general una-două săptămâni și se remite spontan. Faringita febrilă fără conjunctivită a fost de asemenea asociată infecției cu adenovirus. Adenovirusurile au fost izolate la pacienții cu tuse convulsivă cu sau fără *Bordetella pertussis*, dar rolul jucat de adenovirus în cadrul acestei boli este necunoscut.

La adulți afecțiunea cel mai frecvent raportată a fost boala respiratorie acută determinată de adenovirusurile de tipurile 3 și 7 la militarii în termen. Afecțiunea se manifestă prin odinofagie intensă și prin apariția progresivă a febrei, care atinge frecvent 39°C (102,2°F) în a doua și a treia zi de boală. Tusea este prezentă aproape întotdeauna, iar coriza și limfadenopatiile regionale sunt întâlnite frecvent. Examenul obiectiv poate evidenția edem faringian, eritem și hipertrofie amigdaliană cu exsudat redus sau absent. Dacă apare pneumonia, auscultația și radiografia toracică pot indica zone de infiltrate parcelare.

Adenovirusurile au fost asociate cu o serie de afecțiuni din afara sferei respiratorii, printre care boala diareică acută cauzată de tipurile 40 și 41 la copiii mici și cistita hemoragică determinată de tipurile 11 și 21. Cheratoconjunctivita epidemică, determinată cel mai frecvent de tipurile 8, 19 și 37, a fost asociată cu surse contaminate comune, cum ar fi soluțiile oftalmice și sulurile de prosoape. Adenovirusurile au fost implicate și în boala diseminată și pneumonia la pacienții imunodeprimați, incluzând primitorii de transplant de organe sau de celule stem hematopoietice. La primitorii de transplant de celule stem hematopoietice, infecțiile cu adenovirus s-au manifestat sub forma pneumoniei, hepatitei, nefritei, colitei, encefalitei și cistitei hemoragice. La primitorii de transplant de organe infecția cu adenovirus poate afecta organul transplantat (de exemplu, hepatită în transplantul hepatic, nefrită în transplantul renal), dar

poate și disemina la alte organe. La pacienții cu SIDA au fost izolate un număr mare și intermediar de serotipuri de adenovirus, de obicei în prezența unui număr mic de limfocite T CD4+, dar izolarea acestora nu a fost legată clar de manifestările bolii. Acizii nucleici ai adenovirusurilor au fost depistați în celulele miocardice provenite de la pacienții cu miocardiopatii „idiopatice", iar în unele cazuri a fost sugerată implicarea adenovirusului ca agent etiologic.

ANALIZE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Infecția cu adenovirus trebuie suspectată în cadrul epidemiologic de boală respiratorie acută la militarii în termen și în cazul anumitor sindroame clinice (cum ar fi febra faringoconjunctivală sau cheratoconjunctivita epidemică) când apar epidemii de boli caracteristice. Totuși, în majoritatea cazurilor, boala cauzată de infecția cu adenovirus nu poate fi diferențiată de afecțiunile cauzate de alți agenți respiratori virali și de *Mycoplasma pneumoniae*. Diagnosticul cert de infecție cu adenovirus este pus prin depistarea virusului în cultura de celule (evidențiindu-se modificări citopatice) și prin identificarea specifică cu ajutorul imunofluorescenței și al altor tehnici imunologice. Diagnosticul viral rapid poate fi stabilit prin teste de imunofluorescență sau ELISA realizate asupra probelor de aspirat nazofaringian, de secreții respiratorii sau conjunctivale, de urină sau de scaun. De asemenea sunt disponibile teste PCR și teste de hibridizare a acizilor nucleici, cu sensibilitate și specificitate mari. Adenovirusurile de tipurile 40 și 41, asociate cu boala diareică la copii, necesită pentru izolare culturi de celule speciale; aceste serotipuri sunt detectate cel mai frecvent prin ELISA directă din scaun. Creșterea titrurilor de anticorpi serici poate fi demonstrată prin teste de fixare a complementului sau de neutralizare, prin teste ELISA, prin metode de radioimunodozare sau (în cazul acelor adenovirusuri care hemaglutinează eritrocitele) prin teste de inhibare a hemaglutinării.

TRATAMENT **Infecțiile cu adenovirus**

În cazul infecțiilor cu adenovirus sunt disponibile doar tratamentul simptomatic și terapia de susținere, nefiind încă stabilită terapia antivirală utilă din punct de vedere clinic. Ribavirina și cidofovir sunt active *in vitro* împotriva anumitor adenovirusuri. Studiile retrospective și cazurile neconfirmate relatează folosirea acestor agenți în cazul infecțiilor diseminate cu adenovirus, dar nu sunt disponibile date certe de eficacitate din studii controlate.

PROFILAXIE

Au fost dezvoltate vaccinuri vii împotriva adenovirusurilor de tipurile 4 și 7; ele au fost folosite pentru controlul bolii în rândul militarilor în termen. Aceste vaccinuri conțin virus viu, neatenuat, administrat în capsule cu înveliș enteric. Infecția tractului gastrointestinal cu tipurile 4 și 7 nu produce boala, dar stimulează producerea de anticorpi locali și sistemici, care protejează ulterior împotriva bolii respiratorii acute cauzate de aceste serotipuri. Acest vaccin nu a mai fost produs din 1999, iar epidemiile de boală respiratorie acută produsă de adenovirusurile de tipurile 4 și 7 au apărut din nou în rândul militarilor în termen. În consecință se află în curs de dezvoltare un program de reluare a producerii de vaccinuri împotriva tipurilor 4 și 7. Adenovirusurile sunt studiate și ca vectori virali vii pentru transportul antigenilor vaccinali și pentru terapia genică.



CAPITOLUL 92
GRIPA

Raphael Dolin

DEFINIȚIE

Gripa este o boală respiratorie acută cauzată de infecția cu virusurile gripale. Boala afectează tractul respirator superior și/sau inferior și este acompaniată frecvent de semne și simptome sistemice, precum febră, cefalee, mialgii și astenie. Aproape în fiecare an apar epidemii cu severitate și amploare variabile. Epidemiile de acest tip conduc la rate semnificative de morbiditate în rândul populației generale și la rate de mortalitate crescute în rândul anumitor pacienți cu risc crescut, în principal ca rezultat al complicațiilor pulmonare.

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusurile gripale sunt membre ale familiei Orthomyxoviridae, în care virusurile gripale A, B și C reprezintă trei genuri separate. Denumirea virusurilor gripale de tip A, B sau C se bazează pe caracteristicile antigenice ale antigenilor nucleoproteine (NP) și proteine din matrice (M). Virusurile gripale de tip A sunt subclasificate (subtipate) pe baza antigenilor de suprafață hemaglutinină (H) și neuraminidază (N) (vezi mai jos). Tulpinile individuale sunt denumite în funcție de locul de origine, de numărul tulpinii izolate, de anul izolării și de subtip– de exemplu, virusul gripal A/California/07/2009 (H1N1). Virusul gripal A are 16 subtipuri distincte de H și 9 subtipuri distincte de N, dintre care doar H1, H2, H3, N1 și N2 au fost asociate cu epidemii la oameni. Virusurile gripale B și C sunt denumite similar, dar antigenii H și N proveniți de la aceste virusuri nu primesc denumire de subtip, deoarece variațiile intratipice ale antigenilor virusului gripal B sunt mai puțin extinse comparativ cu virusul gripal A și pot să nu se producă în cazul virusului gripal C.

Virusurile gripale A și B sunt agenți patogeni majori pentru om și sunt cel mai extensiv studiate dintre virusurile din familia Orthomyxoviridae. Virusurile de tip A și de tip B sunt similare din punct de vedere morfologic. Virionii sunt particule sferice cu formă neregulată, cu diametrul de 80-120 nm și prezintă o anvelopă lipidică de pe suprafața căreia se proiectează glicoproteinele H și N (**Fig. 92-1**). Hemaglutinina reprezintă locul în care virusul se leagă de receptorii celulari de acid sialic, în timp ce neuraminidaza degradează receptorul și joacă un rol în eliberarea virusului din celulele infectate după ce a avut loc replicarea. Virusurile gripale pătrund în celule prin endocitoză mediată de receptori, formându-se un endozom care conține virusul. Hemaglutinina virală mediază fuziunea membranei endozomale cu anvelopa virală, iar nucleocapsidele virale sunt eliberate ulterior în citoplasmă. Răspunsurile imune față de antigenul H reprezintă determinanții majori ai protecției împotriva infecției cu virusurile gripale, pe când cele împotriva antigenului N limitează răspândirea virusului și contribuie la diminuarea infecției. Anvelopa lipidică a virusului gripal A conține de asemenea proteinele M de tip M1 și M2, implicate în stabilizarea anvelopei lipidice și în asamblarea virusului. Virionul conține și antigenul NP, asociat genomului viral, precum și trei proteine polimerazice (P), esențiale pentru transcripția și sinteza ARN-ului viral. Două proteine nestructurale funcționează ca antagonist de interferon și reglator postranscripțional (NS1) și ca factor de export nuclear (NS2 sau NEP).

Genomurile virusurilor gripale A și B constau din opt segmente de ARN monocatenar, care codează proteine structurale și nestructurale. Deoarece genomul este segmentat, posibilitatea de reasortare a genelor în timpul infecției este mare; reasortarea se produce de obicei în timpul infecției celulelor cu mai mult de un virus gripal de tip A.

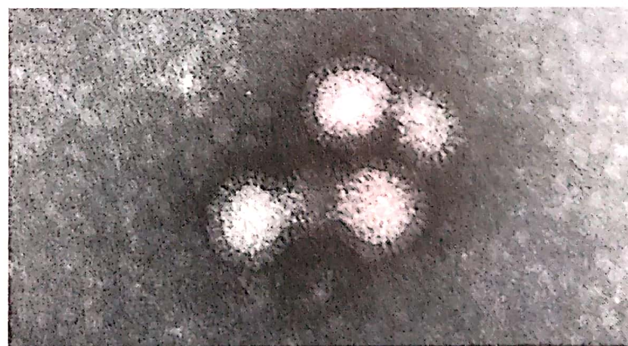


FIGURA 92-1
Micrografie electronică a virusului gripal de tip A (×40 000).

TABELUL 92-1

APARIȚIA SUBTIPURILOR ANTIGENICE ALE VIRUSULUI GRIPAL A ASOCIATE CU AFECȚIUNEA PANDEMICĂ SAU EPIDEMICĂ

ANII	SUBTIPUL	AMPLOAREA EPIDEMIEI
1889-1890	H2N8[a]	Pandemie severă
1900-1903	H3N8[a]	? Epidemie moderată
1918-1919	H1N1[b] (anterior HswN1)	Pandemie severă
1933-1935	H1N1[b] (anterior H0N1)	Epidemie ușoară
1946-1947	H1N1	Epidemie ușoară
1957-1958	H2N2	Pandemie severă
1968-1969	H3N2	Pandemie moderată
1977-1978[c]	H1N1	Pandemie ușoară
2009-2010[d]	H1N1	Pandemie

[a] Determinat după testele serologice retrospective ale persoanelor în viață în acea perioadă („seroarheologie").
[b] Hemaglutininele denumite anterior Hsw și H0 sunt clasificate în prezent ca variante ale H1.
[c] Din această perioadă până în 2008-2009, virusurile din subtipurile H1N1 și H3N2 au circulat fie în ani alternativi, fie concomitent.
[d] Un virus gripal A/H1N1 nou a apărut și a cauzat această pandemie.

EPIDEMIOLOGIE



Epidemiile de gripă sunt înregistrate practic în fiecare an, deși amploarea și severitatea variază semnificativ. Epidemiile localizate se produc la intervale variabile, de obicei la fiecare 1-3 ani. Pandemiile globale s-au produs la intervale variabile, dar mult mai rar decât epidemiile interpandemice (**Tabelul 92-1**). Cea mai recentă pandemie a izbucnit în martie 2009 și a fost cauzată de virusul gripal A/H1N1, care s-a răspândit rapid pe tot globul în următoarele luni.

Virusul gripal A

Variațiile antigenice și epidemiile și pandemiile de gripă

Cele mai întinse și mai severe epidemii de gripă sunt cauzate de virusurile gripale A, în parte ca urmare a predilecției remarcabile a antigenilor H și N ai acestor virusuri de a suferi variații antigenice periodice. Variațiile antigenice majore (*antigenic shifts*) se întâlnesc doar la virusurile gripale A și pot fi asociate cu pandemiile. Variațiile antigenice minore se numesc *antigenic drifts*. Variația antigenică poate implica doar hemaglutinina sau ambele glicoproteine, hemaglutinina și neuraminidaza. Un exemplu de mutație de tip *shift* care a implicat atât hemaglutinina, cât și neuraminidaza este cea din 1957, când subtipul predominant de virus gripal A s-a schimbat de la H1N1 la H2N2; aceasta a condus la o pandemie severă, cu un număr estimat de 70 000 de decese în exces (adică decese în plus față de numărul anticipat în absența unei epidemii de gripă) doar în SUA. În 1968 s-a produs o variație antigenică majoră care a implicat doar hemaglutinina (de la H2N2 la H3N2). Pandemia consecutivă a fost mai puțin severă decât cea din 1957. În 1977 un apărut un virus H1N1 și a determinat o pandemie care a afectat în primul rând persoanele mai tinere (adică cele născute după 1957). Așa cum poate fi observat în Tabelul 92-1, virusurile H1N1 au circulat din 1918 până în 1956. Astfel, persoanele născute înainte de 1957 ar trebuie să prezinte un oarecare grad de imunitate față de virusurile H1N1. Pandemia din 2009-2010 a fost cauzată de un virus A/H1N1 față de care exista o imunitate scăzută în rândul populației generale, deși aproximativ o treime dintre persoanele născute înainte de 1950 aveau o imunitate aparentă față de tulpinile H1N1 înrudite.

În timpul majorității epidemiilor de gripă A a circulat câte un singur subtip. Totuși, începând din 1977, virusurile H1N1 și H3N2 au circulat simultan, conducând la epidemii cu severitate variabilă. În cadrul unor epidemii virusurile gripale B au circulat de asemenea simultan cu virusurile gripale A. În 2009-2010 a circulat aproape exclusiv virusul pandemic A/H1N1.

Virusurile gripale A aviare



În 1997, în Hong Kong, în timpul unei epidemii severe de gripă la păsări au fost depistate cazuri de gripă la om cauzate de virusuri gripale aviare (A/H5N1). Între acel moment și februarie 2010 au fost raportate 478 de cazuri de gripă aviară la om în Asia și în Orientul Mijlociu. Aproape toate au fost asociate contactului cu păsări infectate. Până în prezent nu a fost observată transmiterea interumană eficientă. Ratele de mortalitate au fost mari (60%), iar manifestările clinice au fost oarecum diferite de cele asociate cu epidemiile „tipice" de gripă (vezi mai jos). S-a observat transmiterea virusurilor gripei aviare A/H7N7 de la păsările infectate la oameni, inclusiv epidemii în Olanda, care au condus în mare parte la cazuri de conjunctivită și la unele boli respiratorii. Infecția cu virusurile aviare A/H9N2, însoțită de afectarea respiratorie ușoară, a fost raportată la copiii din Hong Kong. Ca urmare a absenței pe scară largă a imunității față de virusurile H5, H7 și H9, există îngrijorare cu privire la faptul că transmiterea de la păsări la om ar putea contribui de asemenea la apariția tulpinilor pandemice.

Originea tulpinilor de virus gripal A pandemice actuale a fost elucidată parțial cu ajutorul tehnicilor virusologice moleculare. Se pare că tulpinile pandemice din 1957 și 1968 au fost rezultatul reasortării genetice între virusurile umane și cele aviare, cu apariția noilor glicoproteine de suprafață (H2N2, H3). Virusul pandemic A/H1N1 din 2009-2010 a fost rezultatul reasortării genetice cvadruple între virusurile gripale porcine care au circulat în America de Nord și Eurasia, un virus aviar și un virus gripal uman. Virusul gripal A/H1N1 responsabil de cea mai severă pandemie din timpurile moderne (1918-1919) pare să fi reprezentat o adaptare a unui virus aviar la infectarea eficientă a oamenilor.

Proprietăți ale gripei A pandemice și interpandemice

Pandemiile reprezintă cea mai dramatică dovadă a impactului gripei A. Totuși, și îmbolnăvirile care se produc

între pandemii (interpandemice) sunt responsabile pentru ratele extensive de mortalitate și de morbiditate, deși de-a lungul unei perioade mai lungi. În SUA gripa a fost asociată cu cel puțin 19 000 de decese în exces pe sezon în 1976-1990 și cu 36 000 de decese în exces pe sezon în 1990-1999. În medie au fost 226 000 de spitalizări pe an din cauza gripei în această țară în perioada 1979-2001.

Virusurile gripale A care circulă între pandemii prezintă variații antigenice minore ale antigenului H. Acestea apar prin mutații punctiforme în segmentul de ARN care codează hemaglutinina, produse cel mai frecvent în cinci regiuni hipervariabile. Tulpinile semnificative din punct de vedere epidemiologic, mai precis cele care pot cauza epidemii semnificative, prezintă modificări ale aminoacizilor în cel puțin două dintre regiunile antigenice majore din molecula de hemaglutinină. Având în vedere că este improbabil ca două mutații punctiforme să se producă simultan, se crede că variațiile antigenice minore rezultă prin producerea secvențială a mutațiilor punctiforme în timpul transmiterii virusului de la o persoană la alta. Variațiile de tip *drift* au fost raportate aproape anual din 1977 pentru virusurile H1N1 și din 1968 pentru virusurile H3N2.

Epidemiile de gripă A interpandemice debutează de obicei brusc, ating maximul după două-trei săptămâni, durează în general două-trei luni și frecvent dispar aproape la fel de rapid cum au apărut. În schimb gripa pandemică poate debuta cu transmiterea rapidă în locuri multiple, are rate de atac crescute și se extinde dincolo de sezonalitatea obișnuită, prezentând valuri multiple de atac înainte sau după epidemia principală. În cazul epidemiilor interpandemice, primul indicator al activității gripei este creșterea numărului de copii cu boli respiratorii febrile care solicită asistență medicală. Această creștere este urmată de creșteri ale ratelor de afecțiuni pseudogripale în rândul adulților și ulterior de creșterea spitalizărilor pentru pacienții cu pneumonie, agravare a insuficienței cardiace congestive și exacerbări ale bolii pulmonare cronice. De asemenea cresc ratele de absenteism de la locul de muncă și de la școală. Creșterea numărului de decese cauzate de pneumonie și de gripă este în general o observație tardivă într-o epidemie. Ratele de atac au fost foarte variabile de la o epidemie la alta în cazul gripei interpandemice, dar cel mai frecvent sunt cuprinse în intervalul 10-20% din populația generală.

În timp ce gripa pandemică poate apărea pe tot parcursul anului, gripa interpandemică apare aproape exclusiv în timpul iernii în zonele temperate din emisferele nordică și sudică. În aceste zone este foarte neobișnuită depistarea virusului gripal A în altă perioadă, deși rareori au fost observate creșteri ale titrului de anticorpi sau chiar epidemii în lunile calde. Din contră, infecțiile cu virus gripal apar pe tot parcursul anului la tropice. Nu se cunoaște unde sau cum persistă virusurile gripale A între epidemii în zonele temperate. Este posibil ca virusurile să se mențină în rândul populației umane la nivel mondial prin transmiterea interumană și ca grupurile mari de populație să susțină o transmitere interepidemică scăzută. Alternativ, tulpinile umane pot persista în rezervoarele animale. Nu sunt disponibile dovezi convingătoare care să susțină vreuna dintre aceste afirmații. În epoca modernă transportul rapid poate contribui la transmiterea virusurilor pe zone geografice întinse.

Factorii care conduc la inițierea și terminarea epidemiilor de gripă A sunt incomplet înțeleși. Un factor determinant major al extinderii și al severității unei epidemii este nivelul de imunitate în rândul populației aflate în risc. Odată cu emergența unui virus gripal nou din punct de vedere antigenic, față de care imunitatea din comunitate este redusă ori absentă, se pot produce epidemii extinse. Atunci când imunitatea este absentă la nivel mondial, boala epidemică se poate răspândi pe tot globul, conducând la o pandemie. Astfel de valuri pandemice pot continua timp de câțiva ani, până când imunitatea în cadrul populației atinge un nivel înalt. În anii care urmează unei gripe pandemice, variațiile antigenice minore în rândul virusurilor gripale conduc la epidemii cu severitate variabilă la populațiile cu niveluri crescute ale imunității față de tulpina pandemică ce a circulat anterior. Această situație persistă până la emergența unei alte tulpini pandemice, nouă din punct de vedere antigenic. Pe de altă parte, epidemiile se încheie câteodată în pofida persistenței unei proporții mari de indivizi sensibili în rândul populației. S-a sugerat că anumite virusuri gripale A pot să fie în mod intrinsec mai puțin virulente și să determine o afectare mai puțin severă decât alte variante, chiar și în cazul subiecților neexperimentați din punct de vedere imunologic. În acest caz, alți factori (nedefiniți), pe lângă nivelul de imunitate preexistentă, joacă un rol în epidemiologia gripei.

Virusurile gripale B și C

Virusul gripal B generează epidemii în general mai puțin extinse și asociate cu forme mai puțin severe de boală decât cele cauzate de virusul gripal A. Hemaglutinina și neuraminidaza virusului gripal B suferă variații mai rare și mai reduse decât cele ale virusului gripal A; acest fapt poate fi responsabil în parte pentru amploarea mai redusă a bolii. Epidemiile de gripă B sunt întâlnite cel mai frecvent în școli și în tabere militare, deși ocazional au fost observate și în instituțiile de îngrijire pentru vârstnici. Cea mai severă complicație a infecției cu virusul gripal B este sindromul Reye.

Spre deosebire de virusurile gripale A și B, virusul gripal C pare să reprezinte o cauză relativ minoră de îmbolnăvire la oameni. A fost asociat cu simptome similare răcelii comune și ocazional cu afectarea tractului respirator inferior. Prevalența întinsă a anticorpilor serici față de virus arată că infecția asimptomatică poate fi frecventă.

Ratele de morbiditate și de mortalitate asociate gripei

Ratele de morbiditate și de mortalitate determinate de epidemiile de gripă continuă să fie importante. Majoritatea persoanelor care decedează în această situație prezintă comorbidități care le plasează în categorii cu risc mare de dezvoltare a complicațiilor **(Tabelul 92-2)**. Spitalizările

TABELUL 92-2

PERSOANELE CU RISC CRESCUT DE COMPLICAȚII ALE GRIPEI
Copiii de la naștere până la vârsta de 4 ani
Gravidele
Persoanele cu vârsta ≥65 de ani
Copiii și adolescenții (de la 6 luni la 18 ani) care primesc terapie pe termen lung cu aspirină și în consecință pot prezenta risc de a dezvolta sindromul Reye după gripă
Adulții și copiii cu boli cronice pulmonare și cardiovasculare, inclusiv astm
Adulții și copiii cu boli metabolice cronice (inclusiv diabet zaharat), disfuncție renală, hemoglobinopatii sau imunodeficiență (inclusiv imunodeficiență cauzată de medicamente sau HIV)
Adulții și copiii cu orice afectare care poate compromite funcția respiratorie sau compromite gestionarea secrețiilor respiratorii sau poate crește riscul de aspirație
Persoanele care locuiesc în cămine sau în alte instituții de îngrijire cronică ce adăpostesc persoane de orice vârstă cu afecțiuni medicale cronice

anuale în exces pentru grupurile de adulți și copii cu afecțiuni medicale cu risc crescut au variat de la 40 la 1 900 per 100 000 în timpul epidemiilor de gripă din perioada 1973-2004. Cele mai importante condiții cu risc crescut sunt afecțiunile cardiace și pulmonare cronice și vârsta înaintată. Ratele de mortalitate în rândul persoanelor cu boli renale sau metabolice cronice ori cu anumite afecțiuni însoțite de imunodepresie au fost de asemenea crescute, deși mai mici decât cele înregistrate în rândul pacienților cu afecțiuni cardiopulmonare cronice. În cadrul pandemiei din 2009-2010, riscul crescut de boală severă a fost observat la copii de la naștere până la vârsta de 4 ani și la gravide. Rata de morbiditate atribuită gripei în cadrul populației generale este considerabilă. Se estimează că epidemiile interpandemice de gripă produc în prezent costuri economice anuale de mai mult de 87 de miliarde de dolari în SUA. În cazul pandemiilor se estimează costuri economice anuale care variază de la 89,7 miliarde la 209,4 miliarde de dolari pentru rate de atac de 15-35%.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Evenimentul inițial din gripă este infecția epiteliului respirator cu virusul gripal contractat din secrețiile respiratorii ale persoanelor cu infecție acută. După toate probabilitățile, virusul este transmis prin aerosolii generați de tuse și strănut, deși este posibilă și transmiterea prin strângerea mâinilor, prin alt tip de contact personal sau prin intermediul obiectelor de uz comun. Dovezile experimentale sugerează că infectarea prin intermediul aerosolilor cu particule mici (particule cu diametrul <10 μm) este mai eficientă decât cea prin picături mai mari. Inițial infecția virală afectează celulele epiteliale cilindrice ciliate, dar poate implica și alte celule ale tractului respirator, printre care celulele alveolare, celulele glandelor mucoase și macrofagele. În celulele infectate virusul se replică în decurs de 4-6 ore, după care virusul infecțios este eliberat pentru a infecta celulele adiacente sau din vecinătate. În acest fel infecția se răspândește din câteva focare la un număr mare de celule respiratorii în decurs de câteva ore. În infecția indusă experimental, perioada de incubație a bolii a variat de la 18 la 72 de ore, în funcție de cantitatea inoculului viral. Studiile histopatologice relevă modificări degenerative, printre care procese de granulație, vacuolizare, edemațiere și nuclei picnotici în celulele ciliate infectate. Celulele suferă în final un proces de necroză și se descuamează; în unele zone epiteliul cilindric anterior este înlocuit de celule epiteliale aplatizate sau metaplazice. Severitatea bolii se corelează cu cantitatea de virus eliminată în secreții. Astfel, însuși gradul de replicare virală poate fi un factor important în patogeneză. În pofida apariției semnelor și a simptomelor sistemice, precum febra, cefaleea și mialgiile, virusul gripal a fost detectat rareori în localizări extrapulmonare (inclusiv în sânge). Dovezile sugerează că patogeneza simptomelor sistemice din gripă poate fi legată de inducerea anumitor citokine, în special a factorului de necroză tumorală α, a interferonului α, a interleukinei 6 și a interleukinei 8, în secrețiile respiratorii și în torentul sangvin.

Răspunsul gazdei la infecția gripală presupune intricarea complexă a anticorpilor umorali, a anticorpilor locali, a imunității mediate celular, a interferonului și a altor mecanisme de apărare ale gazdei. Răspunsul prin producerea de anticorpi serici, care pot fi detectați începând cu a doua săptămână după infecția primară, este cuantificat printr-o varietate de tehnici: inhibarea hemaglutinării (HI), fixarea complementului (CF), neutralizare, reacția de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) și testul de depistare a anticorpilor antineuraminidază. Anticorpii contra hemaglutininei par să fie cei mai importanți mediatori ai imunității; în câteva studii, titrurile HI ≥40 au fost asociate cu protecția față de infecție. Anticorpii secretori produși în tractul respirator sunt predominant de tip IgA și joacă de asemenea un rol major în protecția împotriva infecției. Titrurile anticorpilor neutralizanți secretori ≥4 au fost de asemenea asociate cu protecția. O varietate de răspunsuri imune mediate de celule, atât cu specificitate de antigen, cât și nespecifice, pot fi detectate precoce după infecție și depind de statusul imun anterior al gazdei. Printre aceste răspunsuri se numără activitatea limfocitelor T proliferative, a limfocitelor T citotoxice și a celulelor natural killer (NK). La oameni limfocitele T citotoxice CD8+ limitate la HLA clasa I (CTL) sunt direcționate către regiunile conservate ale proteinelor interne (NP, M și P), precum și către proteinele de suprafață H și N. Interferonii pot fi detectați în secrețiile respiratorii la scurt timp după ce a început eliberarea virusului, iar creșterile titrurilor de interferon coincid cu scăderea eliberării virale.

Factorii de apărare ai gazdei responsabili de încetarea secreției virusului și de remisiunea bolii nu au fost definiți precis. Eliberarea virusului se oprește în general în decurs de două-cinci zile după ce debutează simptomele, într-un moment în care anticorpii serici și locali sunt frecvent nedetectabili prin tehnici convenționale (deși creșterea titrului de anticorpi poate fi depistată precoce prin folosirea

tehnicilor cu sensibilitate mare, în special la persoanele cu imunitate anterioară față de virus). S-a sugerat că la remiterea bolii contribuie interferonul, răspunsul imun mediat celular și/sau răspunsurile inflamatorii nespecifice. Răspunsul CTL ar putea fi deosebit de important în această situație.

MANIFESTĂRI CLINICE

Gripa a fost descrisă cel mai frecvent ca o boală caracterizată prin debutul brusc al simptomelor sistemice, precum cefalee, febră, frisoane, mialgii și stare generală alterată, însoțite de semne ale tractului respirator, în special tuse și odinofagie. În multe cazuri debutul este atât de brusc, încât pacienții își pot aminti momentul exact în care s-au îmbolnăvit. Totuși spectrul de manifestări clinice este larg, variind de la o afecțiune respiratorie ușoară, afebrilă, similară răcelii obișnuite (cu debut gradual sau abrupt) la prostrație severă cu relativ puține semne și simptome respiratorii. În majoritatea cazurilor în care pacientul se prezintă la medic, acesta are febră, cu temperatură de 38-41°C (100,4-105,8°F). Creșterea rapidă a temperaturii în primele 24 de ore de boală este urmată în general de defervescență în următoarele două-trei zile, deși ocazional febra poate dura până la o săptămână. Pacienții raportează senzația de febră și frisonete, dar frisoanele adevărate sunt rare. Cefaleea, generalizată sau frontală, este adesea extrem de deranjantă. Mialgiile pot afecta orice parte a corpului, dar cel mai frecvent membrele inferioare și zona lombosacrată. Pot apărea și artralgii.

Simptomele respiratorii devin frecvent mai pregnante pe măsură ce simptomele sistemice se diminuează. Mulți pacienți prezintă odinofagie sau tuse persistentă, care poate dura peste o săptămână și este însoțită frecvent de disconfort substernal. Printre semnele și simptomele oculare se numără durerea la mișcarea globilor oculari, fotofobie și senzație de arsură.

Modificările la examenul obiectiv sunt în general minime în gripa necomplicată. Precoce în cursul bolii pacientul prezintă eritem facial, iar pielea este fierbinte și uscată, deși uneori sunt evidente diaforeza și extremitățile marmorate, în special la pacienții vârstnici. Examinarea faringelui poate releva modificări surprinzător de nesemnificative având în vedere odinofagia severă, dar în unele cazuri sunt vizibile eritemul mucoaselor și secrețiile postnazale. Se pot observa limfadenopatii cervicale ușoare, în special la persoanele tinere. Examenul toracelui poate fi în mare parte normal în gripa necomplicată, deși au fost raportate raluri ronflante, wheezing și raluri diseminate cu frecvență variabilă în diferite epidemii. Dispneea francă, hiperpneea, cianoza, ralurile difuze și semnele de condensare sunt indicatori ai complicațiilor pulmonare. Rapoartele arată că pacienții cu gripă aparent necomplicată prezintă o varietate de disfuncții ventilatorii ușoare și creșterea gradienților de difuziune alveolo-capilari; astfel, afectarea pulmonară subclinică poate fi mai frecventă decât se estimează.

În gripa necomplicată, boala acută se remite în general în decurs de două-cinci zile, iar majoritatea pacienților se recuperează în mare parte într-o săptămână, deși tusea poate persista una-două săptămâni în plus. Totuși, în cazul unei minorități semnificative (în special vârstnicii), simptomele de astenie și fatigabilitate (astenie postgripală) pot persista câteva săptămâni și pot fi deranjante pentru persoanele care doresc să își reia complet activitatea rapid. Mecanismul patogen aflat la baza acestei astenii este necunoscut, deși anomaliile funcției pulmonare pot persista câteva săptămâni după gripa necomplicată.

COMPLICAȚII

Complicațiile gripei (Tabelul 92-2) apar cel mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani și la cei cu anumite boli cronice, printre care afecțiuni cardiace sau pulmonare, diabet zaharat, hemoglobinopatii, disfuncție renală și imunosupresie. Sarcina aflată în al doilea sau al treilea trimestru de evoluție predispune la complicații ale gripei. Copiii cu vârsta mai mică de 5 ani (în special sugarii) au de asemenea risc crescut de complicații.

Complicații pulmonare

Pneumonia

Cea mai importantă complicație a gripei este pneumonia: pneumonia virală gripală „primară“, pneumonia bacteriană secundară sau pneumonia mixtă, virală și bacteriană.

Pneumonia virală gripală primară

Pneumonia gripală primară este cea mai rară, dar cea mai severă dintre complicațiile pneumonice. Se manifestă sub forma gripei acute care nu se remite, ci progresează neîncetat, cu febră persistentă, dispnee și în final cianoză. Producția de spută este în general scăzută, dar sputa poate conține sânge. În stadiul precoce al bolii, la examenul obiectiv pot fi vizibile puține semne. În cazurile mai avansate se pot observa raluri difuze, iar pe radiografia pulmonară pot fi prezente modificări conforme cu infiltratele interstițiale difuze și/sau cu sindromul acut de detresă respiratorie. În aceste cazuri determinările gazelor sangvine din sângele arterial indică hipoxie importantă. Culturile virale din secrețiile respiratorii și din parenchimul pulmonar, în special dacă probele sunt prelevate precoce în cursul bolii, indică titruri crescute de virus. În cazurile fatale de pneumonie virală primară examenul histopatologic relevă o reacție inflamatorie importantă în septurile alveolare, cu edem și infiltrat cu limfocite, macrofage, ocazional plasmocite și număr variabil de neutrofile. Au fost observate și trombusuri de fibrină în capilarele alveolare, însoțite de necroză și hemoragie. Membrane hialine eozinofilice pot căptuși alveolele și ductele alveolare.

Pneumonia virală gripală primară se întâlnește cu predilecție la persoanele cu boală cardiacă, în special cu stenoză mitrală, dar a fost raportată și la adulți tineri altfel sănătoși, precum și la persoanele vârstnice cu boli pulmonare cronice. În timpul unor pandemii de gripă (în special al celor din 1918 și 1957), sarcina a crescut riscul dezvoltării pneumoniei gripale primare. Epidemiile ulterioare de gripă au fost asociate cu rate crescute de spitalizare în rândul femeilor însărcinate, remarcate și în pandemia din 2009-2010.

Pneumonia bacteriană secundară

Pneumonia bacteriană secundară este consecutivă gripei acute. Ameliorarea stării de sănătate a pacientului timp de două-trei zile este urmată de reapariția febrei asociate semnelor și simptomelor de pneumonie bacteriană, printre care tuse, producerea de spută purulentă și semne obiective și radiologice de condensare. Cei mai frecvenți agenți bacterieni patogeni implicați în această situație sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* – microorganisme care colonizează nazofaringele și determină infecții în momentul afectării apărării de la nivel bronhopulmonar. Etiologia poate fi determinată frecvent prin colorația Gram a frotiurilor și prin culturi dintr-o probă de spută prelevată adecvat. Pneumonia bacteriană secundară apare cel mai frecvent la persoanele cu risc crescut cu boală cardiacă sau pulmonară cronică și la vârstnici. Pacienții cu pneumonie bacteriană secundară răspund frecvent la terapia antibiotică atunci când aceasta este instituită prompt.

Pneumonia mixtă virală și bacteriană

Probabil cele mai frecvente complicații respiratorii în timpul epidemiilor de gripă au caracteristici mixte, de pneumonie virală și bacteriană. Pacienții pot prezenta progresia treptată a bolii acute sau ameliorarea tranzitorie urmată de exacerbare clinică, cu apariția ulterioară a manifestărilor clinice ale pneumoniei bacteriene. Culturile din spută pot conține virusul gripal A și unul dintre agenți bacterieni patogeni amintiți mai sus. La examenul obiectiv sau pe radiografia pulmonară pot fi detectate infiltrate parcelare sau arii de condensare. Pacienții cu pneumonie mixtă, virală și bacteriană, prezintă în general o afectare pulmonară mai puțin întinsă decât cei cu pneumonie virală primară, iar infecțiile bacteriene pot răspunde la antibioticele adecvate. Pneumonia mixtă apare în primul rând la pacienții cu boli cronice cardiovasculare și pulmonare.

Alte complicații pulmonare

Printre celelalte complicații pulmonare asociate gripei se numără agravarea bolii pulmonare obstructive cronice și exacerbarea bronșitei cronice și a astmului. La copii gripa se poate prezenta sub forma crupului. Sinuzita și otita medie (aceasta din urmă apărând frecvent în special la copii) pot fi de asemenea asociate gripei.

Complicații extrapulmonare

Pe lângă complicațiile pulmonare ale gripei, pot apărea mai multe complicații extrapulmonare. Printre acestea se numără *sindromul Reye*, o complicație severă la copii care se asociază cu infecția cu virusul gripal de tip B și mai puțin cu cel de tip A, precum și cu infecția cu virusul varicelo-zosterian. S-a observat o asociere epidemiologică între sindromul Reye și terapia cu aspirină pentru infecția virală anterioară, iar incidența sindromului a scăzut semnificativ după răspândirea avertismentelor cu privire la administrarea de aspirină la copiii cu infecții virale respiratorii acute.

Miozita, rabdomioliza și mioglobinuria sunt complicații ocazionale ale gripei. Deși mialgiile sunt foarte frecvente în gripă, miozita veritabilă este rară. Pacienții cu miozită acută prezintă sensibilitate marcată a mușchilor afectați, cel mai frecvent la picioare, și nu pot tolera nici cea mai ușoară presiune, precum contactul cu lenjeria de pat. În cazurile mai grave apar tumefacția și hipotonia mușchilor. Nivelurile serice ale creatin-fosfokinazei și aldolazei prezintă creșteri importante, iar ocazional pacienții dezvoltă insuficiență renală din cauza mioglobinuriei. Patogeneza miozitei asociate gripei este de asemenea neclară, deși a fost raportată prezența virusului gripal în mușchii afectați.

Miocardita și pericardita au fost raportate în asociere cu infecția cu virus gripal în timpul pandemiei din 1918-1919. Aceste rapoarte au fost în mare parte bazate pe argumente de ordin histopatologic, iar aceste complicații au fost raportate rar de atunci. Modificările electrocardiografice în timpul gripei sunt frecvente la pacienții cu afecțiune cardiacă, dar cel mai frecvent au fost atribuite mai degrabă exacerbărilor bolii cardiace de fond decât afectării directe a miocardului produse de virusul gripal.

În timpul gripei pot apărea boli ale sistemului nervos central (SNC), printre care encefalita, mielita transversă și sindromul Guillain-Barré. Nu a fost însă stabilită legătura etiologică dintre virusul gripal și afectarea SNC. A fost raportată de asemenea apariția după gripă a sindromului de șoc toxic asociat infecției cu *S. aureus* sau cu streptococi de grup A (Cap. 38 și 39).

Pe lângă complicațiile care afectează sistemele de organe specifice descrise anterior, în timpul epidemiilor de gripă se înregistrează cazuri în care vârstnicii și alte persoane cu risc crescut dezvoltă gripă și ulterior prezintă deteriorarea progresivă a funcției cardiovasculare, pulmonare sau renale – modificări care ocazional sunt ireversibile și conduc la deces. Aceste decese contribuie la rata de mortalitate în exces globală crescută asociată epidemiilor de gripă A.

Complicațiile gripei aviare

Cazurile de gripă cauzată de virusul aviar A/H5N1 se asociază cu rate crescute de pneumonie (>50%) și manifestări extrapulmonare, precum diaree și afectarea SNC. Decesele au fost asociate cu afectarea mai multor organe, printre care insuficiența cardiacă și renală.

ANALIZE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

În faza acută a gripei, virusul poate fi depistat în probele de spută, exsudat faringian sau exsudat ori lavaj nazal. Virusul poate fi izolat folosind culturi de celule sau, mai rar, ouă embrionate, în decurs de 48-72 de ore de la inoculare. Cel mai frecvent diagnosticul de laborator este stabilit prin teste rapide care depistează antigenii virali prin tehnici imunologice sau enzimatice. Testele sunt relativ specifice, dar au sensibilitate variabilă, în funcție de tehnica utilizată și de virus. Unele teste rapide pot distinge virusurile gripale A și B, dar diferențierea subtipurilor de hemaglutinină necesită tehnici imunologice suplimentare cu specificitate de subtip. Cel mai sensibil și mai specific test *in vitro* de depistare a virusului gripal este bazat pe reacția de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază. Acest test s-a dovedit deosebit de

important pentru depistarea virusurilor A/H1N1 din timpul pandemiei din 2009-2010, când unele teste rapide de depistare a antigenilor au avut sensibilitate scăzută. Metodele serologice de diagnostic necesită compararea titrurilor de anticorpi din proba de ser recoltată în timpul fazei acute a bolii cu acelea din serul recoltat la 10-14 zile de la debutul afecțiunii și sunt utile în principal retrospectiv. Creșterea de patru ori sau mai mult a titrurilor depistată prin inhibarea hemaglutinării (IH) sau fixarea complementului (FC) ori creșterea semnificativă a nivelurilor anticorpilor, cuantificată prin ELISA, stabilește diagnosticul de infecție acută. În general alte teste de laborator nu sunt utile pentru diagnosticul specific al infecției cu virus gripal. Numărul de leucocite este variabil, fiind scăzut frecvent la debut și având valori normale sau crescute ulterior. Leucopenia severă a fost descrisă în infecția bacteriană sau virală gravă, în timp ce leucocitoza cu peste 15 000 de celule/µL naște suspiciunea de infecție bacteriană secundară.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În timpul unei epidemii în comunitate, diagnosticul clinic de gripă poate fi pus cu un grad crescut de certitudine la pacienții care se prezintă la medic cu boala respiratorie febrilă tipică descrisă anterior. În absența unei epidemii (adică în cazurile sporadice sau izolate), gripa poate fi dificil de diferențiat doar pe argumente clinice de alte boli respiratorii acute cauzate de alt virus respirator sau de *Mycoplasma pneumoniae.* Angina streptococică severă sau pneumonia bacteriană la debut pot mima gripa acută, deși pneumonia bacteriană nu este în general autolimitată. Sputa purulentă în care se poate depista un agent patogen bacterian pe frotiul colorat Gram reprezintă un factor diagnostic important în pneumonia bacteriană.

TRATAMENT Gripa

Pentru gripă este disponibilă terapia antivirală specifică **(Tabelul 92-3)**: inhibitorii de neuraminidază zanamivir, oseltamivir și peramivir pentru infecția cu virusurile gripale A și B și agenții adamantani amantadina și rimantadina pentru gripa de tip A (Cap. 83). O cură de 5 zile cu oseltamivir sau zanamivir reduce durata semnelor și a simptomelor gripei necomplicate cu 1-1,5 zile dacă tratamentul este inițiat în decurs de două zile de la debutul bolii. Zanamivir poate exacerba bronhospasmul la pacienții astmatici, iar oseltamivir a fost asociat cu greață și vărsături, frecvența de apariție a acestora putând fi redusă prin administrarea medicamentului

TABELUL 92-3
MEDICAMENTELE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA GRIPEI

	GRUPA DE VÂRSTĂ (ANI)		
MEDICAMENTUL ANTIVIRAL	**COPII (≤12)**	**13–64**	**≥65**
Oseltamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 1–12, doza variază în funcție de greutate[a]	75 mg p.o. de 2 ori pe zi	75 mg p.o. de 2 ori pe zi
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 1–12, doza variază în funcție de greutate[b]	75 mg p.o. zilnic	75 mg p.o. zilnic
Zanamivir			
Tratament, gripa A și B	Vârsta 7–12, 10 mg de 2 ori pe zi prin inhalare	10 mg de 2 ori pe zi prin inhalare	10 mg de 2 ori pe zi prin inhalare
Profilaxie, gripa A și B	Vârsta 5–12, 10 mg zilnic prin inhalare	10 mg zilnic prin inhalare	10 mg zilnic prin inhalare
Amantadină[c]			
Tratament, gripa A	Vârsta 1–9, 5 mg/kgc, divizat în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥10, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi	≤100 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1–9, 5 mg/kgc, divizat în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥10, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi	≤100 mg/zi
Rimantadină[c]			
Tratament, gripa A	Neaprobat	100 mg p.o. de 2 ori pe zi	100–200 mg/zi
Profilaxie, gripa A	Vârsta 1–9, 5 mg/kgc, divizat în 2 doze, până la 150 mg/zi	Vârsta ≥10, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi	100–200 mg/zi

[a] <15 kg: 30 mg de 2 ori pe zi; >15–23 kg: 45 mg de 2 ori pe zi; >23–40 kg: 60 mg de 2 ori pe zi; >40 kg: 75 mg de 2 ori pe zi. Pentru copiii cu vârsta sub un an, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*.
[b] <15 kg: 30 mg pe zi; >15–23 pe zi: 45 mg pe zi; >23–40 pe zi: 60 mg pe zi; >40 kg: 75 mg pe zi. Pentru copiii cu vârsta sub un an, vezi *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm*.
[c] *Amantadina și rimantadina nu mai sunt recomandate din cauza răspândirii virusurilor gripale A rezistente la acestea. Utilizarea lor poate fi luată în considerare din nou în funcție de restabilirea sensibilității virale*

împreună cu alimentele. Oseltamivir a fost asociat și cu efecte adverse neuropsihiatrice la copii. Peramivir, un inhibitor de neuraminidază experimental cu administrare intravenoasă, precum și forma i.v. de zanamivir se află în etapa de evaluare în studii clinice. Accesul la aceste produse poate fi solicitat prin procedurile instituite de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) în vederea accesului la medicamentele experimentale noi (*Emergency Investigational New Drug* – E-IND).

Tratamentul cu amantadină sau rimantadină al bolii cauzate de tulpini sensibile de virus gripal A reduce în mod similar durata simptomatologiei gripei necomplicate cu 50% dacă este inițiat în decurs de 48 de ore de la debutul bolii. 5-10% dintre pacienții care primesc amantadină prezintă efecte secundare ușoare la nivelul SNC, în principal agitație, anxietate, insomnie sau dificultăți de concentrare. Acestea dispar brusc în momentul întreruperii terapiei. Rimantadina pare să fie la fel de eficace și este asociată cu mai puține efecte secundare asupra SNC decât amantadina. La adulți doza uzuală de amantadină sau rimantadină este de 200 mg/zi, timp de 3-7 zile. Deoarece ambele medicamente se excretă prin rinichi, doza trebuie redusă la ≤100 mg/zi la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență renală.

Tiparele epidemiologice de rezistență la medicamentele antigripale reprezintă factori cruciali pentru alegerea terapiei. Începând cu 2005-2006, marea majoritate a virusurilor A/H3N2, inclusiv peste 90% dintre tulpinile izolate în SUA, au fost rezistente la adamantani, dar și-au păstrat sensibilitatea față de inhibitorii de neuraminidază. Din contră, virusurile sezoniere A/H1N1 care au circulat în 2008-2009 au fost sensibile la adamantani, dar rezistente la oseltamivir (deși și-au păstrat sensibilitatea față de zanamivir). Virusurile pandemice A/H1N1 care au circulat în 2009-2010 au fost rezistente la adamantani, dar sensibile la zanamivir și de obicei și la oseltamivir, fiind identificate puține tulpini izolate rezistente la oseltamivir. Informații actualizate cu privire la tiparele de rezistență la medicamentele antigripale sunt disponibile prin intermediul *www.cdc.gov/flu*.

Ribavirina este un analog nucleozidic cu activitate *in vitro* împotriva virusurilor gripale de tip A și B. Rapoartele arată că a prezentat o eficiență variabilă împotriva gripei când a fost administrată sub formă de aerosoli, dar s-a dovedit ineficientă când a fost administrată oral. Eficacitatea acestui agent în tratamentului gripei de tip A sau B nu a fost stabilită.

Eficacitatea terapeutică a compușilor antivirali în gripă a fost demonstrată în principal în studiile cu adulți tineri cu boală necomplicată. Eficacitatea acestor medicamente în tratamentul sau în prevenirea complicațiilor gripei este neclară. Analiza globală a studiilor observaționale și a unor studii de eficacitate a sugerat că tratamentul cu oseltamivir poate reduce frecvența complicațiilor de la nivelul tractului respirator inferior și a spitalizărilor. Tratamentul pneumoniei gripale primare are drept scop menținerea oxigenării, fiind instituit în mod adecvat în secțiile de terapie intensivă și însoțit de suport respirator și hemodinamic agresiv, în funcție de necesități.

Medicamentele antibacteriene trebuie utilizate pentru tratamentul complicațiilor bacteriene ale gripei, cum ar fi pneumonia bacteriană secundară. Alegerea antibioticului trebuie să fie ghidată de frotiurile colorate Gram și de culturile realizate din probe adecvate din secrețiile respiratorii, precum sputa. Dacă etiologia pneumoniei bacteriene nu poate fi elucidată prin analiza secrețiilor respiratorii, trebuie alese antibioticele empirice eficiente împotriva celor mai frecvenți agenți bacterieni patogeni întâlniți în aceste situații – *S. pneumoniae*, *S. aureus* și *H. influenzae* (Cap. 37, 38 și 50).

În cazul gripei necomplicate la persoanele cu risc scăzut de complicații, trebuie luată în considerare mai degrabă terapia simptomatică decât cea antivirală. Paracetamolul sau agenții antiinflamatori nesteroidieni pot fi utilizați pentru diminuarea cefaleei, a mialgiilor și a febrei, dar salicilații trebuie evitați la copiii cu vârsta sub 18 ani, din cauza posibilității de apariție a sindromului Reye. Deoarece tusea este în general autolimitată, tratamentul cu medicamente care suprimă tusea nu este indicat, dar compușii care conțin codeină pot fi utilizați dacă tusea este foarte deranjantă. Pacienții trebuie sfătuiți să se odihnească și să se hidrateze în timpul fazei acute a bolii și să revină la activitățile obișnuite treptat după ce afecțiunea s-a remis, mai ales dacă a fost severă.

PROFILAXIE

Cea mai importantă măsură de sănătate publică pentru prevenirea gripei este vaccinarea. Sunt disponibile atât vaccinuri inactivate, cât și vaccinuri vii atenuate, produse pe baza tulpinilor de virusuri gripale A și B care au circulat în sezoanele de gripă anterioare și despre care se anticipează că vor circula în sezonul următor. În cazul vaccinurilor inactivate se anticipează o protecție de 50-80% împotriva gripei dacă virusul din vaccin și virusurile care circulă sunt strâns înrudite. Vaccinurile inactivate (cu virus „omorât") disponibile au suferit procese de purificare înaltă și se asociază cu puține reacții adverse. Până la 5% dintre persoane prezintă febră scăzută și simptome sistemice ușoare la 8-24 de ore de la vaccinare și până la o treime prezintă eritem sau sensibilitate ușoară la locul vaccinării. Deoarece vaccinul utilizat în SUA și în multe alte țări este produs pe ouă, persoanele cu hipersensibilitate la componentele din ou trebuie desensibilizate sau nu trebuie vaccinate. Deși vaccinul împotriva gripei porcine din 1976 a fost asociat cu o frecvență crescută a sindromului Guillain-Barré, vaccinurile antigripale administrate după 1976 nu au fost asociate în general cu acest sindrom. Au fost observate posibile excepții în timpul sezoanelor de gripă 1992-1993 și 1993-1994, când a existat un risc de dezvoltare a sindromului Guillain-Barré ușor mai crescut de un caz la un

milion de persoane vaccinate. Totuşi, riscul general de apariţie a acestui sindrom postgripal este mai important decât riscul potenţial asociat cu vaccinarea.

Este disponibil şi un vaccin antigripal viu atenuat cu administrare intranazală prin spray. Vaccinul este produs prin reasortarea dintre tulpinile de virus gripal A şi B care circulă în prezent şi o tulpină principală atenuată adaptată la temperaturi scăzute. Vaccinul adaptat la temperaturi scăzute este bine tolerat şi cu eficacitate mare (protecţie >90%) la copiii mici; într-un studiu, a asigurat protecţie împotriva virusului gripal circulant care s-a îndepărtat prin variaţie antigenică minoră de tulpina vaccinală. Vaccinul viu atenuat este autorizat pentru utilizare la persoanele sănătoase cu vârsta între 2 şi 49 de ani, cu excepţia gravidelor.

În trecut Serviciul de Sănătate Publică al SUA recomanda vaccinarea antigripală anumitor grupuri cu risc crescut de complicaţii ale gripei ca urmare a vârstei sau a bolii de fond, precum şi contacţilor apropiaţi ai acestora (Tabelul 92-2). Deşi aceste persoane vor continua să reprezinte ţinta programelor de vaccinare, recomandările au fost extinse progresiv. În 2009-2010 a fost recomandată vaccinarea tuturor copiilor cu vârste între 6 luni şi 18 ani, iar în 2010-2011 s-a recomandat imunizarea întregii populaţii cu vârsta mai mare de 6 luni, inclusiv a adulţilor. Extinderea recomandării reflectă recunoaşterea factorilor de risc nerecunoscuţi anterior, precum obezitatea, afecţiunile postpartum şi influenţele etnice sau rasiale, dar şi a faptului că folosirea pe scară largă a vaccinului este necesară pentru controlul gripei. Vaccinurile inactivate pot fi administrate în siguranţă pacienţilor imunocompromişi. Vaccinul antigripal nu se asociază cu exacerbări ale bolilor cronice ale sistemului nervos central precum scleroza multiplă. Trebuie administrat la începutul toamnei, înaintea epidemiei de gripă, şi ulterior anual, pentru menţinerea imunităţii faţă de cele mai răspândite tulpini de virus gripal.

Deşi medicamentele antivirale asigură chimioprofilaxia gripei, utilizarea lor în acest scop a fost limitată ca urmare a îngrijorării cu privire la tiparele actuale şi la apariţia în viitor a rezistenţei. Chimioprofilaxia cu oseltamivir sau zanamivir a fost eficace în proporţie de 84-89% împotriva gripei A şi B (Tabelul 92-3). Chimioprofilaxia cu amantadină sau rimantadină nu mai este recomandată, ca urmare a rezistenţei pe scară largă la aceste medicamente. În studiile anterioare cu virusuri sensibile, profilaxia cu amantadină sau rimantadină (100-200 mg/zi) a fost eficientă în proporţie de 70-100% împotriva bolii asociate virusului gripal de tip A.

Chimioprofilaxia pentru persoanele sănătoase după expunerea în comunitate nu este recomandată în general, dar poate fi luată în considerare la cele cu risc mare de complicaţii, care au avut contact apropiat cu o persoană cu gripă în faza acută a bolii. În timpul epidemiei chimioprofilaxia antivirală poate fi administrată simultan cu vaccinul inactivat, deoarece medicamentele nu interferează cu răspunsul imun la vaccin. Totuşi administrarea concomitentă a chimioprofilaxiei şi a vaccinului viu atenuat poate interfera cu răspunsul imun faţă de acesta din urmă. Medicamentele antivirale nu trebuie administrate la mai puţin de două săptămâni după vaccinul viu, iar vaccinul viu nu trebuie administrat la mai puţin de 48 de ore după încetarea terapiei cu medicamente antivirale. Chimioprofilaxia trebuie luată în considerare şi pentru controlarea epidemiilor nosocomiale de gripă. În acest scop profilaxia trebuie instituită rapid când este depistată apariţia gripei şi trebuie administrată zilnic pe durata epidemiei.

CAPITOLUL 93

BOALA PRODUSĂ DE VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE: SIDA ȘI BOLILE ASOCIATE

Anthony S. Fauci ■ H. Clifford Lane

Sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA) a fost recunoscut pentru prima dată în SUA în vara anului 1981, când Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) a raportat apariția inexplicabilă a pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* (în trecut *P. carinii*) la cinci bărbați homosexuali anterior sănătoși din Los Angeles, și a sarcomului Kaposi (SK) cu sau fără pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* la 26 de bărbați homosexuali anterior sănătoși din New York și Los Angeles. Curând boala a fost depistată la bărbații și femeile care utilizau droguri injectabile, la hemofilici și la cei ce primiseră transfuzii de sânge, în rândul partenerelor sexuale ale bărbaților cu SIDA și în rândul sugarilor ale căror mame aveau SIDA sau fuseseră consumatoare de droguri injectabile. În 1983 virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus* – HIV) a fost izolat la un pacient cu limfadenopatie și până în 1984 s-a demonstrat clar că acesta este agentul cauzator al SIDA. În 1985 a fost creat un test sensibil de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) care a condus la evaluarea extinderii și a evoluției epidemiei de HIV, la început în Statele Unite și în alte țări dezvoltare, iar în final în țările în curs de dezvoltare de pe tot globul (vezi „Infecția cu HIV și SIDA la nivel mondial" mai jos în acest capitol). Extinderea amețitoare a pandemiei mondiale de HIV a fost însoțită de explozia informațională în domeniile virusologiei HIV, al patogenezei (atât imunologice, cât și virusologice), al tratamentului bolii produse de HIV, al tratamentului și profilaxiei bolilor oportuniste asociate infecției cu HIV, al prevenirii infecției și al dezvoltării vaccinurilor. Fluxul informațional legat de boala produsă de HIV este enorm și continuă să crească, devenind aproape imposibil pentru medicul generalist să țină pasul cu literatura din domeniu. Scopul acestui capitol este prezentarea celor mai recente informații privind epidemiologia, patogeneza, tratamentul și profilaxia bolii, precum și perspectivele de dezvoltare a vaccinurilor. Mai presus de toate, scopul este de a oferi o bază științifică solidă și un ghid clinic practic pentru abordarea avansată a pacientului cu infecție cu HIV.

DEFINIȚIE

Sistemul de clasificare actual al CDC pentru adolescenții și adulții infectați cu HIV încadrează persoanele pe baza entităților clinice asociate infecției cu HIV și a numărului de limfocite T CD4+. Sistemul se bazează pe trei intervale ale numărului limfocitelor T CD4+ și pe trei categorii clinice, fiind reprezentat de o matrice cu nouă categorii individualizate ce nu se pot suprapune (Tabelele 93-1 și 93-2). Folosind acest sistem, orice individ infectat cu HIV cu un număr de limfocite T CD4+ <200/µl are SIDA prin definiție, indiferent de prezența simptomelor sau a bolilor oportuniste (Tabelul 93-1). Odată ce un individ a prezentat o afecțiune din categoria B, boala sa nu poate fi reîncadrată în categoria A, chiar dacă afecțiunea se vindecă; același lucru este valabil și pentru categoria C în relație cu categoria B.

Definiția SIDA este complexă și comprehensivă și a fost stabilită cu scopul urmăririi și nu pentru îngrijirea practică

TABELUL 93-1

SISTEMUL DE CLASIFICARE REVIZUIT ÎN 1993 A DEFINIȚIEI DE CAZ PENTRU URMĂRIREA EPIDEMIOLOGICĂ A INFECȚIEI CU HIV ȘI A SIDA EXTINS LA ADOLESCENȚI ȘI ADULȚI

	CATEGORIILE CLINICE		
CATEGORIILE NUMĂRUL DE LIMFOCITE T CD4+	A INFECȚIE CU HIV ACUTĂ (PRIMARĂ), ASIMPTOMATICĂ SAU LGP	B SIMPTOMATICĂ FĂRĂ AFECȚIUNI A SAU C	C AFECȚIUNI INDICATOARE DE SIDA
>500/µL	A1	B1	C1
200-499/µL	A2	B2	C2
<200/µL	A3	B3	C3

Abrevieri: LGP – limfadenopatie generalizată progresivă.
Sursa: MMWR 42 (No. RR-17), 18 decembrie 1992.

TABELUL 93-2

CATEGORIILE CLINICE DE INFECȚIE CU HIV

Categoria A: Cuprinde una sau mai multe dintre afecțiunile enumerate mai jos la un adolescent sau adult (cu vârsta >13 ani) cu infecție cu HIV documentată. Nu trebuie să fi fost prezentă niciuna dintre afecțiunile listate în categoriile B și C.
- Infecție cu HIV asimptomatică
- Limfadenopatie generalizată persistentă
- Infecție cu HIV acută (primară) cu manifestările de însoțire sau istoric de infecție cu HIV acută

Categoria B: Cuprinde afecțiunile simptomatice la un adolescent sau adult infectat cu HIV, care nu sunt incluse în categoria clinică C și care îndeplinesc cel puțin unul din următoarele criterii: (1) afecțiunile sunt atribuite infecției cu HIV sau indică un defect al imunității mediate celular sau (2) afecțiunile sunt considerate de medici în evoluție clinică sau necesitând o terapie complicată de infecția cu HIV. Exemplele includ următoarele afecțiuni, dar nu se limitează la acestea:
- Angiomatoză bacilară
- Candidoză orofaringiană
- Candidoză vulvovaginală persistentă, frecventă sau cu răspuns slab la tratament
- Displazie cervicală (moderată sau severă)/carcinom cervical *in situ*
- Simptome generale precum febră (38,5°C) sau diaree cu durată peste o lună
- Leucoplazia păroasă orală
- Herpes (zona) zoster cu cel puțin două episoade distincte sau afectând mai mult de un dermatom
- Purpură trombocitopenică idiopatică
- Listerioză
- Boală inflamatorie pelviană, în special dacă este complicată cu abces tuboovarian
- Neuropatie periferică

Categoria C: Afecțiuni listate în definiția de caz de supraveghere epidemiologică a SIDA
- Candidoza bronhiilor, a traheei sau a plămânilor
- Candidoză esofagiană
- Cancer cervical invaziv[a]
- Coccidioidomicoză diseminată sau extrapulmonară
- Criptococcoză extrapulmonară
- Criptosporidioză intestinală cronică (cu durata peste o lună)
- Boală determinată de virusul citomegalic (alta decât afectarea hepatică, splenică sau ganglionară)
- Retinita determinată de virusul citomegalic (cu pierderea vederii)
- Encefalopatie legată de HIV
- Herpes simplex: ulcer(e) cronic(e) (cu durata peste o lună); sau bronșită, pneumonie sau esofagită
- Histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară
- Isosporidioză intestinală cronică (cu durata peste o lună)
- Sarcom Kaposi
- Limfom Burkitt (sau termen echivalent)
- Limfom primar cerebral
- Infecție cu complexul *Mycobacterium avium* sau *M. kansasii*, diseminată sau extrapulmonară
- Infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*, orice localizare (pulmonară[a] sau extrapulmonară)
- Infecție cu *Mycobacterium*, alte specii sau specii neidentificate, diseminată sau extrapulmonară
- Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*
- Pneumonie recidivantă[a]
- Leucoencefalopatie multifocală progresivă
- Septicemie recidivantă cu *Salmonella*
- Toxoplasmoză cerebrală
- Sindrom de emaciere cauzat de infecția cu HIV

[a] Adăugate la extinderea din 1993 a definiției de caz de supraveghere epidemiologică a SIDA.
Sursa: MMWR 42 (No. RR-17), 18 decembrie 1992.

a pacienților. Astfel, clinicianul nu ar trebui să se concentreze asupra modului în care pacientul se încadrează în definiția strictă a SIDA, ci ar trebui să vadă boala produsă de HIV ca având un spectru larg de manifestare, pornind de la infecția primară, cu sau fără sindrom acut, la stadiul asimptomatic, ajungând la boala avansată asociată infecțiilor oportuniste (vezi „Fiziopatologie și patogeneză" mai jos în acest capitol).

AGENTUL ETIOLOGIC

Agentul etiologic al SIDA este HIV, care aparține familiei de retrovirusuri umane (Retroviridae), subfamilia lentivirusuri. Lentivirusurile neoncogene produc boli și la alte specii de animale precum: oi, cai, capre, pisici, vite și maimuțe. Cele patru retrovirusuri care produc boală la om fac parte din două grupuri distincte: virusurile umane

limfotrope T (*human T lymphotropic viruses*) HTLV-I și HTLV-II, care sunt retrovirusuri transformatoare, și virusurile imunodeficienței umane, HIV-1 și HIV-2, care produc efecte citopatice directe sau indirecte. Cea mai frecventă cauză de afectare cu HIV în lume și sigur în SUA este HIV-1, care prezintă câteva subtipuri cu distribuție geografică diferită (vezi „Eterogenitatea moleculară a HIV-1" mai jos). HIV-2 a fost identificat prima dată în 1986 la pacienții vest-africani și a fost limitat inițial la Africa de Vest. Totuși, au fost identificate cazuri în lume, care în general au legătură cu Africa de Vest sau au avut contacte sexuale cu persoane din Africa de Vest. După toate probabilitățile, grupurile definite în prezent de HIV-1 (M, N, O, P) și HIV-2 (de la A la G) provin de la un transfer separat la oameni de la un rezervor de primate nonumane. Virusurile HIV-1 provin probabil de la cimpanzei și/sau gorile, iar HIV-2 de la maimuțele mangabey negricioase (*Cercocebus atys*). Pandemia de SIDA este cauzată în primul rând de virusurile HIV-1 de grup M. Deși HIV-1 de grup O și virusurile HIV-2 au fost depistate în multe țări, inclusiv în țări dezvoltate, acestea au determinat mai frecvent epidemii localizate. Relația taxonomică dintre lentivirusurile primatelor este reprezentată în **Fig. 93-1**.

MORFOLOGIA HIV

Microscopia electronică arată că virionul HIV are o structură icosaedrică (**Fig. 93-2**), conținând numeroși spiculi externi formați din două proteine de anvelopă majore: gp120 externă și gp41 transmembranară. Virionul înmugurește de la suprafața celulei infectate, încorporând în bistratul lipidic o mare varietate de proteine ale gazdei, incluzând antigenii complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasele I și II. Structura HIV-1este reprezentată schematic în Fig.93-2*B*.

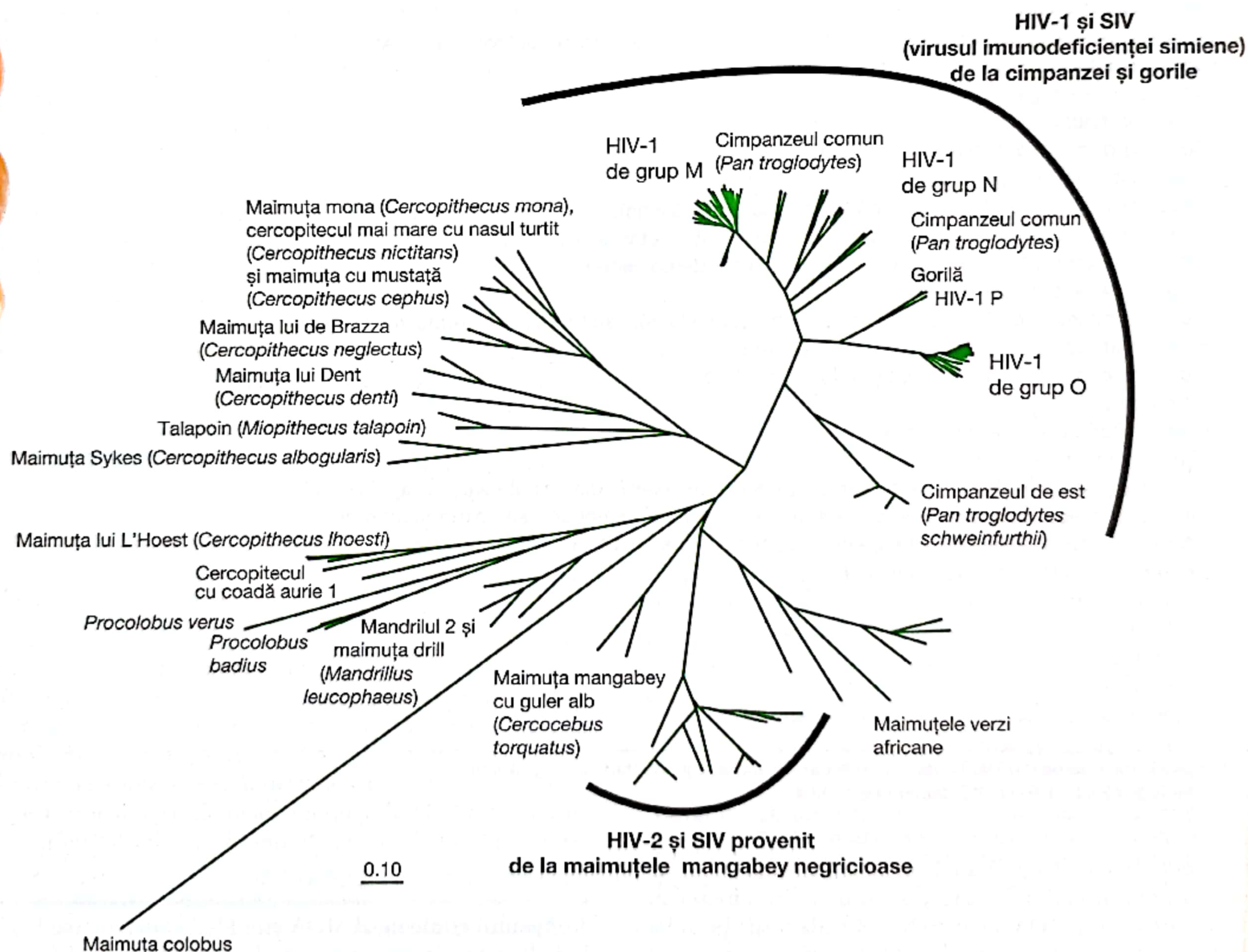


FIGURA 93-1
Un arbore filogenetic (dendrogramă) bazat pe genomurile complete ale virusurilor imunodeficienței primatelor. Scala (0,10) indică o diferență de 10% la nivelul nucleotidelor. (*Elaborat de Brian Foley, PhD, Baza de date a secvențelor HIV, Grupul de Biofizică și Biologie Teoretică, Laboratorul Național Los Alamos; informații suplimentare disponibile la www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html.*)

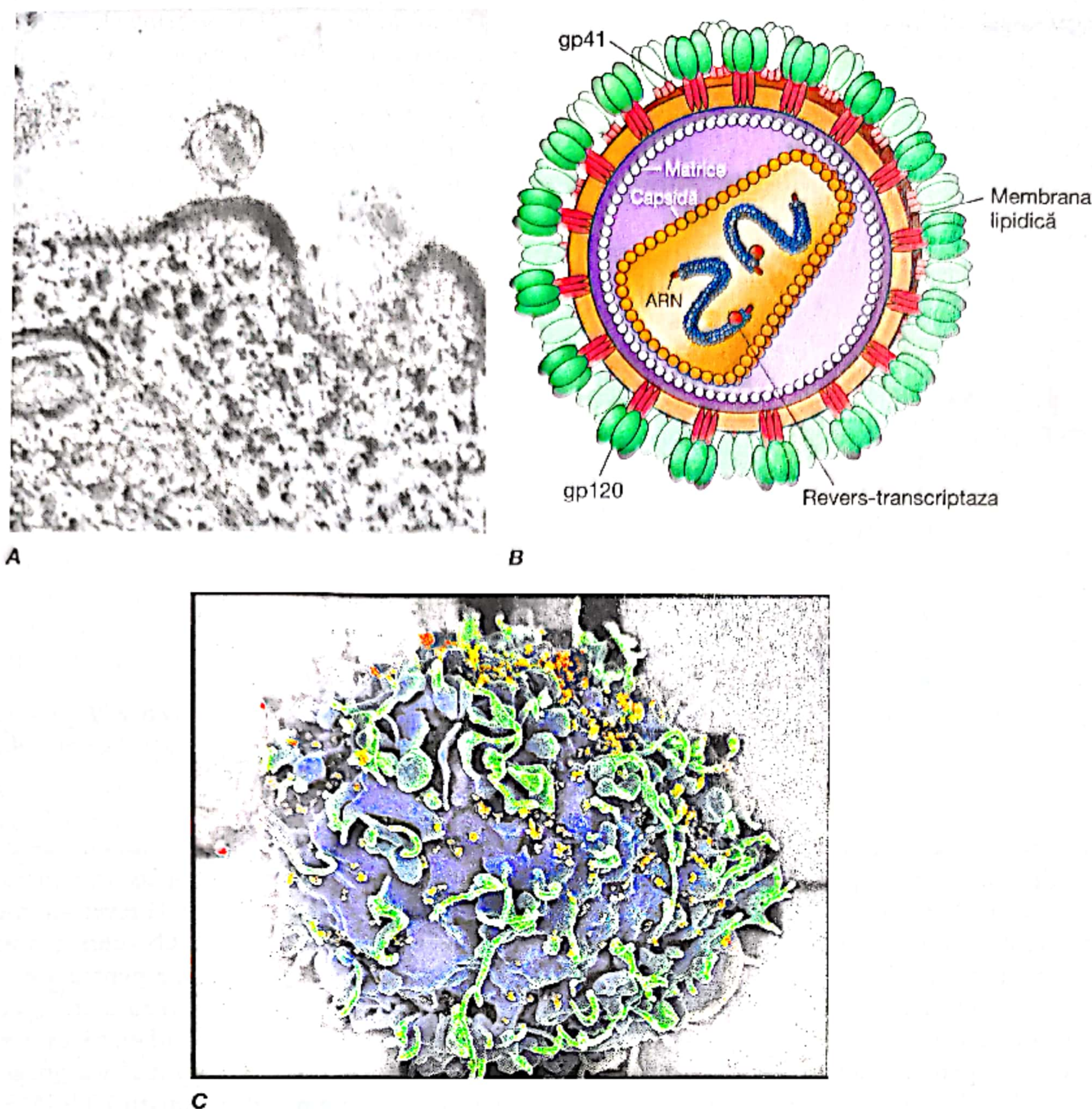


FIGURA 93-2
A.* Imagine a HIV la microscopul electronic.** Imaginea prezintă un virion tipic, după înmugurirea de la suprafața unui limfocit T CD4+, alături de alți doi virioni incompleți aflați în procesul de înmugurire la suprafața membranei. ***B. Structura HIV-1, incluzând anvelopa gp120, componentele transmembranare gp41 ale anvelopei, ARN-ul genomic, enzima revers-transcriptază, membrana internă (matricea), proteina p18(17), precum și proteina miez (capsida) p24 *(Copyright George V. Kelvin)*. (*Adaptat după R.C. Gallo: Sci Am 256:46, 1987.*) ***C.*** Imagine la microscopul electronic a virionilor HIV-1 infectând un limfocit T CD4+ uman. Fotografia originală a fost efectuată la o mărire 8 000×. *(Prin amabilitatea lui Elizabeth R. Fisher; Laboratoarele Rocky Mountain, Institutul Național de Alergii și Boli Infecțioase; cu permisiune.)*

CICLUL REPLICATIV AL HIV

HIV este un virus ARN a cărui particularitate este reverstranscripția propriului ARN genomic la ADN prin intermediul enzimei *revers-transcriptază*. Ciclul replicativ al HIV începe prin legarea, cu afinitate mare, a proteinei gp120, prin intermediul unei porțiuni din regiunea V1 apropiată de capătul N-terminal, de receptorul de pe suprafața celulei gazdă, molecula CD4 **(Fig. 93-3)**. Molecula CD4 este o proteină de 55 kDa aflată predominant pe un subset de limfocite T, care îndeplinesc funcția de helper în cadrul sistemului imunitar. Ea este exprimată și pe suprafața monocitelor/macrofagelor, precum și a celulelor dendritice/Langerhans. Odată ce gp120 se leagă de CD4, gp120 suferă o modificare a conformației, facilitând legarea de unul sau doi coreceptori principali. Cei doi coreceptori principali pentru HIV-1 sunt CCR5 și CXCR4. Ambii fac parte din familia de receptori celulari cuplați cu domeniul 7 transmembranar al proteinei G. Folosirea de către virus a unuia sau a altuia dintre cei doi receptori sau a ambilor pentru a intra în celulă este un factor determinant important al tropismului celular al virusului. Anumite celule dendritice exprimă pe suprafața lor o diversitate de receptori de lectină de tip C. Unul din ei poartă denumirea de *DC-SIGN* și se leagă cu afinitate mare și de proteina de anvelopă gp120 a HIV, permițând celulei dendritice facilitarea legării virusului de limfocitul T

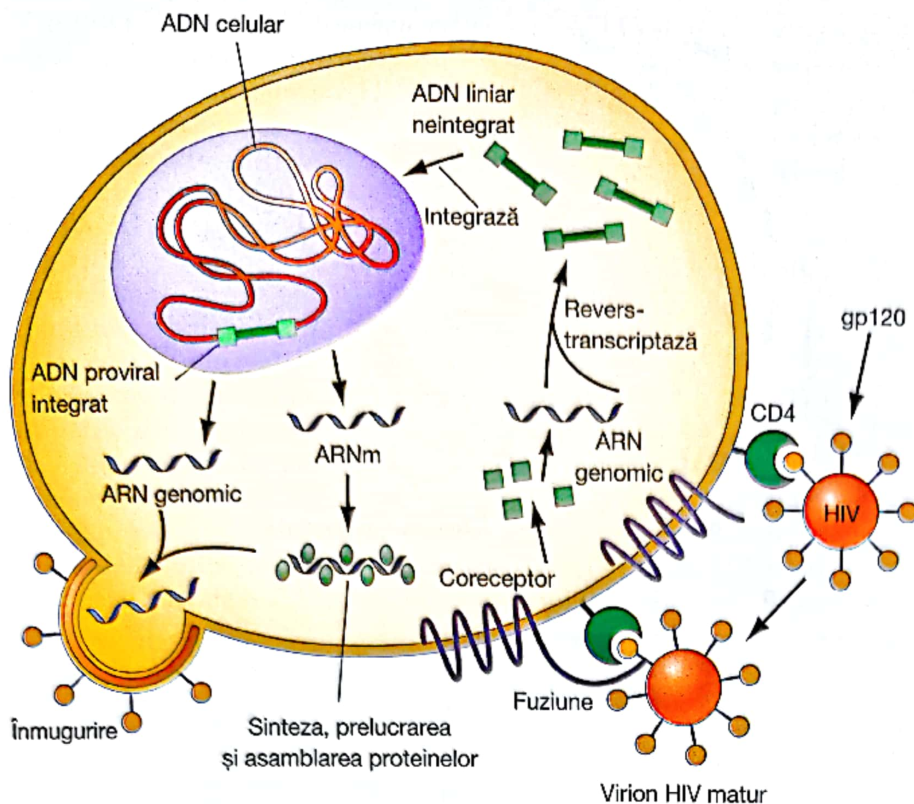


FIGURA 93-3
Ciclul replicativ al HIV. Detalii în text. *(Adaptat după AS Fauci: Nature 384:529,1996.)*

CD4+ în momentul interacțiunii dintre celulele dendritice și acest tip de limfocite. După legarea proteinei de anvelopă de molecula CD4+, asociată cu modificarea conformației proteinei de anvelopă gp120 menționate anterior, fuziunea cu membrana celulei gazdă se produce prin intermediul moleculei gp41 nou expuse, care penetrează membrana plasmatică a celulei vizate și apoi se răsucește în jurul propriului ax pentru a aduce în contact virionul cu celula țintă. După fuziune, complexul de preintegrare, format din ARN viral și enzime virale și înconjurat de un înveliș proteic capsidic, este eliberat în citoplasma celulei gazdă (**Fig. 93-4**). Pe măsură ce complexul de preintegrare traversează citoplasma pentru a ajunge la nucleu (Fig. 93-3), enzima virală revers-transcriptază catalizează revers-transcripția ARN-ului genomic în ADN, iar învelișul proteic se deschide pentru a elibera ADN-ul HIV proviral dublu catenar rezultant. În acest moment al ciclului replicativ, genomul viral este vulnerabil în fața factorilor celulari, care pot bloca progresia infecției. Mai precis, proteina citoplasmatică TRIM5-α din celulele maimuței macac rhesus blochează replicarea virusului imunodeficienței simiene (SIV) la scurt timp după

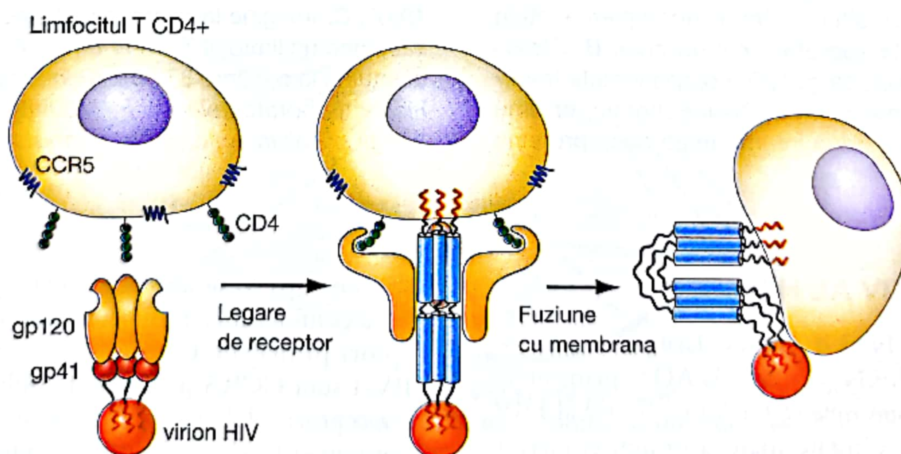


FIGURA 93-4
Legarea și fuziunea HIV-1 cu celula sa țintă. HIV-1 se leagă de celula țintă prin intermediul moleculei CD4+, conducând la modificarea conformației moleculei gp120, care îi permite legarea de coreceptorul CCR5 (pentru virusurile care folosesc R5). Apoi virusul se atașează ferm de membrana celulei gazdă ca un arc elicoidal prin intermediul moleculei gp41 nou expuse. Fuziunea dintre virus și celulă se produce pe măsură ce forma intermediară de tranziție a gp41 suferă modificări suplimentare pentru a alcătui o structură în formă de ac de păr care aduce cele două membrane în imediata proximitate (detalii în text). *(Adaptat după D Montefiori, JP Moore: Science 283:336, 1999; cu permisiune.)*

fuziunea virusului cu celula gazdă. Deși mecanismul exact de acțiune a TRIM5-α rămâne necunoscut, forma umană a acesteia este inhibată de ciclofilina A și nu este eficientă în restricționarea replicării HIV în celulele umane. Familia de proteine celulare APOBEC descrisă recent inhibă de asemenea progresia infecției virale după pătrunderea virusului în celulă. Proteinele APOBEC se leagă de fragmentele apărute prin revers-transcripție și dezaminează citidina virală, determinând hipermutația genoamelor HIV. Încă nu este clar dacă replicarea virală este inhibată de: (1) legarea APOBEC de genomul viral cu acumularea consecutivă a fragmentelor apărute prin revers-transcripție sau (2) hipermutațiile determinate de activitatea enzimatică a dezaminazei a proteinelor APOBEC. HIV a elaborat o strategie puternică pentru a se proteja de APOBEC. Proteina virală Vif are ca țintă APOBEC pentru degradarea proteazomică.

Odată cu activarea celulei, ADN-ul viral intră prin porul nuclear și este transportat din citoplasmă în nucleu, unde este integrat în cromozomii celulei gazdă sub acțiunea unei alte enzime codate viral: *integraza*. Provirusul HIV (ADN) se integrează în ADN-ul nuclear preferențial în interiorul intronilor genelor active și al hotspoturilor regionale. Acest provirus poate rămâne inactiv transcripțional (latent) sau își poate manifesta niveluri variate de exprimare genică, până la producția activă de virusuri.

Activarea celulară joacă un rol important în ciclul replicativ al HIV și este esențială în patogeneza bolii (vezi „Patogeneză și fiziopatologie" mai jos în acest capitol). După legarea inițială și internalizarea virionului în celula țintă, structurile ADN intermediare revers-transcripționate incomplet sunt labile în celulele inactive și nu se vor integra eficient în genomul celulei gazdă decât dacă activarea celulară se produce imediat după infecție. Mai mult decât atât, activarea într-un oarecare grad a celulei gazdă este necesară pentru inițierea transcripției ADN-ului proviral integrat ori în ARN-ul genomic, ori în ARNm. Acest ultim proces nu este în mod necesar asociat cu exprimarea detectabilă a markerilor clasici de activare de pe suprafața celulei. În această privință, activarea exprimării HIV din stadiul latent depinde de interacțiunea unor factori virali și celulari. După transcripție are loc translația ARN-ului mesager al HIV în proteine care suferă modificări prin glicozilare, miristilare, fosforilare și clivare. Particula virală este formată prin asamblarea proteinelor HIV, a enzimelor și a ARN-ului genomic la nivelul membranei plasmatice a celulelor. Înmugurirea virionului descendent se produce prin regiunile specializate ale bistratului lipidic al membranei celulei gazdă, cunoscute sub denumirea de *plute lipidice* (*lipid rafts*), unde miezul își dobândește anvelopa externă. Proteaza codată viral catalizează ulterior clivarea precursorului *gag-pol*, producând virionul matur. Avansarea prin ciclul replicativ viral este influențată semnificativ de o varietate de produse ale genelor reglatoare virale. De asemenea, fiecare punct din ciclul de replicare al HIV este o țintă reală sau potențială pentru intervenția terapeutică. Până acum, enzimele revers-transcriptaza, proteaza și integraza, precum

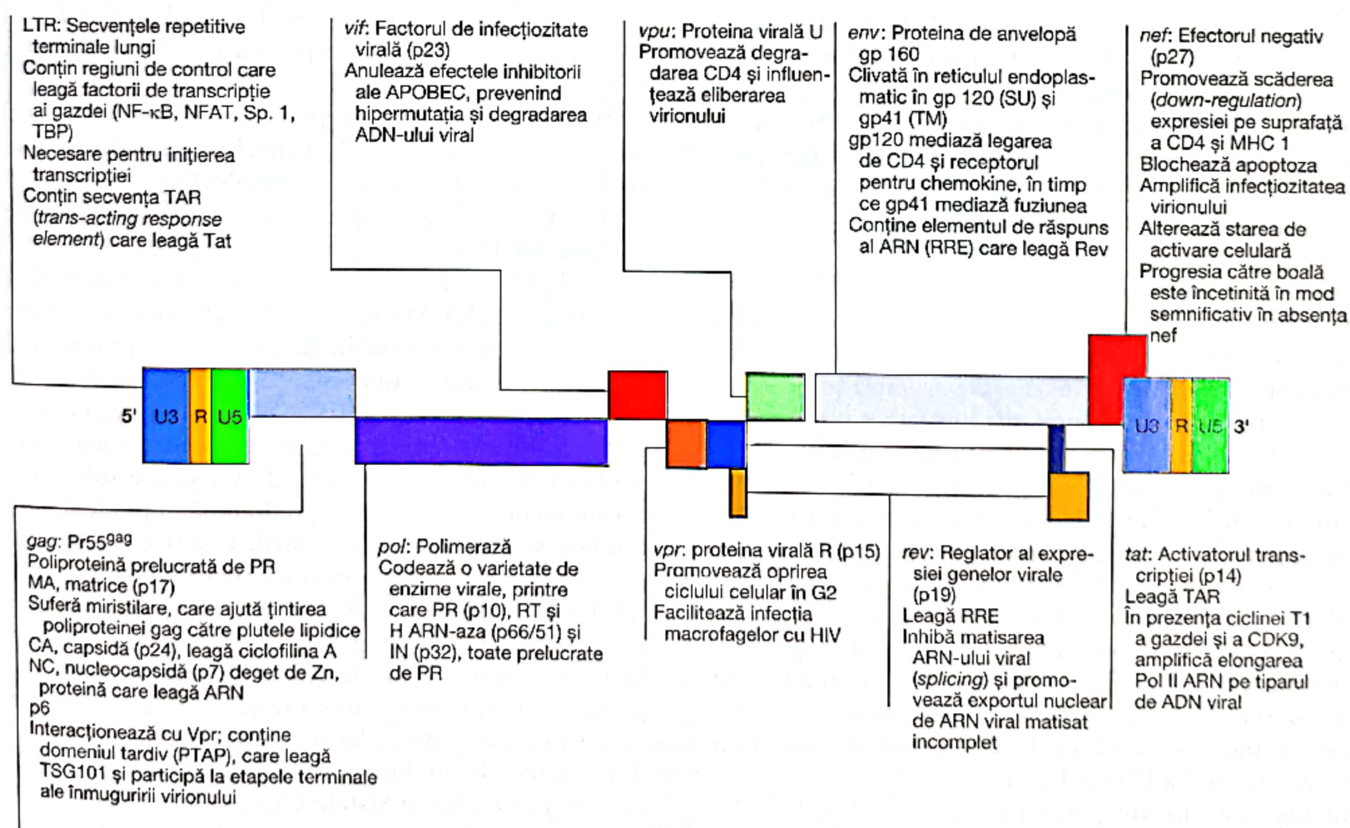


FIGURA 93-5
Organizarea genomului provirusului HIV împreună cu descrierea sumară a celor 9 gene care codează 15 proteine.

(Adaptat după WC Greene, BM Peterlin: Nat Med 8:673, 2002.)

și procesul de legare și fuziune dintre virus și celula gazdă s-au dovedit clinic sensibile la perturbarea farmacologică.

GENOMUL HIV

Figura 93-5 ilustrează schematic compoziția genomului HIV. La fel ca alte retrovirusuri, HIV-1 are gene care codează proteinele structurale ale virusului: *gag* codează proteina ce formează miezul virionului (inclusiv antigenul p24), *pol* codează enzimele responsabile de prelucrarea proteinelor virale de către protează, revers-transcripție și integrare, iar *env* codează glicoproteinele de înveliș. Totuși, HIV-1 este mai complex decât alte retrovirusuri, în special cele din grupul nonprimatelor, prin faptul că prezintă, de asemenea, cel puțin alte șase gene (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* și *vpu*) care codează proteine implicate în modificarea celulei gazdă pentru a amplifica dezvoltarea virusului și reglarea expresiei genelor virale. Despre câteva dintre aceste proteine se crede că joacă un rol în patogeneza bolii produse de HIV, funcțiile lor variate fiind reprezentate în Fig. 93-5. Flancând aceste gene, se găsesc fragmentele LTR (secvențele repetitive terminale lungi) care conțin elemente reglatoare implicate în expresia genică (Fig. 93-5). Diferența majoră dintre genomurile HIV-1 și HIV-2 constă în faptul că, spre deosebire de HIV-1, HIV-2 are gena *vpx* și nu are gena *vpu*.

ETEROGENITATEA MOLECULARĂ A HIV-1



Analiza moleculară a tulpinilor de HIV relevă niveluri variate de diversitate a secvențelor în toate regiunile genomului viral. De exemplu, gradul diferențelor de la nivelul secvențelor ce codează proteinele de înveliș viral variază de la câteva procente (foarte apropiat, în rândul tulpinilor de la aceeași persoană infectată) la 50% (diversitate extremă, în rândul tulpinilor provenite de la grupuri diferite de HIV-1, M, N, O și P). Modificările tind să se grupeze în regiuni hipervariabile. HIV poate evolua prin câteva modalități, printre care substituția simplă de baze, inserții și deleții, recombinare și adăugarea sau pierderea situsurilor de glicozilare. Diversitatea secvențelor HIV se naște direct din acuratețea limitată a revers-transcriptazei. Echilibrul dintre presiunea imună și constrângerile funcționale exercitate asupra proteinelor influențează nivelul regional de variație din interiorul acestora. De exemplu, anvelopa, care este expusă pe suprafața virionului și se află sub presiune de selecție imună datorită atât anticorpilor, cât și limfocitelor T, este extrem de variabilă, cu mutații grupate în domenii hipervariabile. Dimpotrivă, revers-transcriptaza, cu funcții enzimatice importante, este relativ conservată, în special în jurul situsului activ. Variabilitatea extraordinară a HIV-1 este în contrast marcat cu stabilitatea relativă a HTLV-I și II.

Au fost identificate patru grupuri de HIV-1. Grupul M (major) este responsabil de majoritatea infecțiilor de pe glob. Grupul O (marginal – *outlier*) este o formă relativ rară de virus, întâlnită inițial în Camerun, Gabon și Franța. Grupul N a fost identificat prima oară la o femeie din Camerun cu SIDA. Foarte puține tulpini aparținând grupului N au fost identificate și secvențiate. Un alt virus al imunodeficienței umane, înrudit cu SIV de la gorile și diferit de alte grupuri HIV-1, a fost identificat la o femeie din Camerun în 2009 și propus ca grupul P.

Dintre lentivirusurile întâlnite la primate, HIV-1 este cel mai strâns înrudit cu virusurile izolate de la cimpanzei și gorile. S-a stabilit că subspecia de cimpanzeu *Pan troglodytes troglodytes* este rezervorul natural al grupurilor M și N ale HIV-1. Grupul O al HIV-1 este înrudit cel mai strâns cu virusurile întâlnite la gorilele din Camerun. Grupul M conține nouă subtipuri sau *încrengături*, notate A, B, C, D, F, G, H, J și K, precum și un număr aflat în creștere de forme recombinate circulante (CRF) majore și minore. CRF iau naștere prin infecția unei persoane cu două subtipuri care apoi se recombină și creează un virus cu avantaj selectiv. Aceste CRF variază de la forme foarte frecvente, precum virusul AE, CRF01_AE, predominant în Asia de Sud-Est și denumit adesea simplu E, în pofida faptului că virusul parental E nu a fost întâlnit niciodată, și CRF02_AG din Africa Centrală și de Vest, până la un număr mare de CRF relativ rare. Subtipurile și CRF creează liniile majore ale grupului M al HIV-1.

Tabloul s-a complicat într-o oarecare măsură când s-a descoperit că unele subtipuri nu sunt echidistante unul față de altul, în timp ce altele conțin secvențe atât de diferite, încât nu pot fi catalogate ca făcând parte din același subtip. Astfel a fost introdus termenul de *sub-subtip*, iar subtipurile A și F sunt acum subdivizate în A1 și A2, respectiv F1 și F2. S-a discutat de asemenea faptul că subtipurile B și D sunt prea apropiate pentru a fi subtipuri separate și ar trebui considerate sub-subtipuri. Totuși, decizia a fost de a nu redenumi încrengăturile pentru a nu accentua confuzia (**Fig. 93-6**).

În **Figura 93-7** este reprezentată schematic distribuția subtipurilor de HIV-1 la nivel mondial în funcție de regiune. Șapte tulpini au o prevalență globală >2,5% și sunt responsabile de majoritatea infecțiilor cu HIV de pe mapamond: HIV-1 subtipurile A, B, C, D, G și două CRF, CRF01_AE și CRF02_AG. Virusurile din subtipul C (care aparțin grupului M) sunt de departe cea mai frecventă formă pe glob, responsabile de circa 50% dintre infecții. În Africa subsahariană, unde se află aproximativ două treimi din toate persoanele cu HIV/SIDA, majoritatea infecțiilor sunt produse de subtipul C și în proporții mai mici de subtipul A, subtipul G, CFR02_AG și alte subtipuri sau forme recombinate. În Asia predomină tulpinile de HIV-1 din linia CRF01_AE și subtipurile C și B. CRF01_AE este responsabilă de majoritatea infecțiilor din sudul și sud-estul Asiei, în timp ce subtipul C este predominant în India (vezi „Infecția cu HIV și SIDA la nivel mondial", mai jos în acest capitol). Virusurile din subtipul B predomină categoric în SUA, Canada, anumite țări din America de Sud, vestul Europei și Australia și sunt responsabile de 12-13% dintre infecțiile din lume. Se crede că, din întâmplare, subtipul B a fost adus în Statele Unite la sfârșitul anilor 1970, de atunci având un copleșitor efect de fondator. Multe țări au mai multe subtipuri virale circulante, care dau naștere la noi CRF. Analiza pe bază de secvențiere genetică a tulpinilor de HIV-1 provenite de la persoane infectate arată că recombinarea în rândul virusurilor din încrengături diferite

și procesul de legare și fuziune dintre virus și celula gazdă s-au dovedit clinic sensibile la perturbarea farmacologică.

GENOMUL HIV

Figura 93-5 ilustrează schematic compoziția genomului HIV. La fel ca alte retrovirusuri, HIV-1 are gene care codează proteinele structurale ale virusului: *gag* codează proteina ce formează miezul virionului (inclusiv antigenul p24), *pol* codează enzimele responsabile de prelucrarea proteinelor virale de către protează, revers-transcripție și integrare, iar *env* codează glicoproteinele de înveliș. Totuși, HIV-1 este mai complex decât alte retrovirusuri, în special cele din grupul nonprimatelor, prin faptul că prezintă, de asemenea, cel puțin alte șase gene (*tat, rev, nef, vif, vpr* și *vpu*) care codează proteine implicate în modificarea celulei gazdă pentru a amplifica dezvoltarea virusului și reglarea expresiei genelor virale. Despre câteva dintre aceste proteine se crede că joacă un rol în patogeneza bolii produse de HIV, funcțiile lor variate fiind reprezentate în Fig. 93-5. Flancând aceste gene, se găsesc fragmentele LTR (secvențele repetitive terminale lungi) care conțin elemente reglatoare implicate în expresia genică (Fig. 93-5). Diferența majoră dintre genomurile HIV-1 și HIV-2 constă în faptul că, spre deosebire de HIV-1, HIV-2 are gena *vpx* și nu are gena *vpu*.

ETEROGENITATEA MOLECULARĂ A HIV-1



Analiza moleculară a tulpinilor de HIV relevă niveluri variate de diversitate a secvențelor în toate regiunile genomului viral. De exemplu, gradul diferențelor de la nivelul secvențelor ce codează proteinele de înveliș viral variază de la câteva procente (foarte apropiat, în rândul tulpinilor de la aceeași persoană infectată) la 50% (diversitate extremă, în rândul tulpinilor provenite de la grupuri diferite de HIV-1, M, N, O și P). Modificările tind să se grupeze în regiuni hipervariabile. HIV poate evolua prin câteva modalități, printre care substituția simplă de baze, inserții și deleții, recombinare și adăugarea sau pierderea situsurilor de glicozilare. Diversitatea secvențelor HIV se naște direct din acuratețea limitată a revers-transcriptazei. Echilibrul dintre presiunea imună și constrângerile funcționale exercitate asupra proteinelor influențează nivelul regional de variație din interiorul acestora. De exemplu, anvelopa, care este expusă pe suprafața virionului și se află sub presiune de selecție imună datorită atât anticorpilor, cât și limfocitelor T, este extrem de variabilă, cu mutații grupate în domenii hipervariabile. Dimpotrivă, revers-transcriptaza, cu funcții enzimatice importante, este relativ conservată, în special în jurul situsului activ. Variabilitatea extraordinară a HIV-1 este în contrast marcat cu stabilitatea relativă a HTLV-I și II.

Au fost identificate patru grupuri de HIV-1. Grupul M (major) este responsabil de majoritatea infecțiilor de pe glob. Grupul O (marginal – *outlier*) este o formă relativ rară de virus, întâlnită inițial în Camerun, Gabon și Franța. Grupul N a fost identificat prima oară la o femeie din Camerun cu SIDA. Foarte puține tulpini aparținând grupului N au fost identificate și secvențiate. Un alt virus al imunodeficienței umane, înrudit cu SIV de la gorile și diferit de alte grupuri HIV-1, a fost identificat la o femeie din Camerun în 2009 și propus ca grupul P.

Dintre lentivirusurile întâlnite la primate, HIV-1 este cel mai strâns înrudit cu virusurile izolate de la cimpanzei și gorile. S-a stabilit că subspecia de cimpanzeu *Pan troglodytes troglodytes* este rezervorul natural al grupurilor M și N ale HIV-1. Grupul O al HIV-1 este înrudit cel mai strâns cu virusurile întâlnite la gorilele din Camerun. Grupul M conține nouă subtipuri sau *încrengături*, notate A, B, C, D, F, G, H, J și K, precum și un număr aflat în creștere de forme recombinate circulante (CRF) majore și minore. CRF iau naștere prin infecția unei persoane cu două subtipuri care apoi se recombină și creează un virus cu avantaj selectiv. Aceste CRF variază de la forme foarte frecvente, precum virusul AE, CRF01_AE, predominant în Asia de Sud-Est și denumit adesea simplu E, în pofida faptului că virusul parental E nu a fost întâlnit niciodată, și CRF02_AG din Africa Centrală și de Vest, până la un număr mare de CRF relativ rare. Subtipurile și CRF creează liniile majore ale grupului M al HIV-1.

Tabloul s-a complicat într-o oarecare măsură când s-a descoperit că unele subtipuri nu sunt echidistante unul față de altul, în timp ce altele conțin secvențe atât de diferite, încât nu pot fi catalogate ca făcând parte din același subtip. Astfel a fost introdus termenul de *sub-subtip*, iar subtipurile A și F sunt acum subdivizate în A1 și A2, respectiv F1 și F2. S-a discutat de asemenea faptul că subtipurile B și D sunt prea apropiate pentru a fi subtipuri separate și ar trebui considerate sub-subtipuri. Totuși, decizia a fost de a nu redenumi încrengăturile pentru a nu accentua confuzia **(Fig. 93-6)**.

În **Figura 93-7** este reprezentată schematic distribuția subtipurilor de HIV-1 la nivel mondial în funcție de regiune. Șapte tulpini au o prevalență globală >2,5% și sunt responsabile de majoritatea infecțiilor cu HIV de pe mapamond: HIV-1 subtipurile A, B, C, D, G și două CRF, CRF01_AE și CRF02_AG. Virusurile din subtipul C (care aparțin grupului M) sunt de departe cea mai frecventă formă pe glob, responsabile de circa 50% dintre infecții. În Africa subsahariană, unde se află aproximativ două treimi din toate persoanele cu HIV/SIDA, majoritatea infecțiilor sunt produse de subtipul C și în proporții mai mici de subtipul A, subtipul G, CFR02_AG și alte subtipuri sau forme recombinate. În Asia predomină tulpinile de HIV-1 din linia CRF01_AE și subtipurile C și B. CRF01_AE este responsabilă de majoritatea infecțiilor din sudul și sud-estul Asiei, în timp ce subtipul C este predominant în India (vezi „Infecția cu HIV și SIDA la nivel mondial", mai jos în acest capitol). Virusurile din subtipul B predomină categoric în SUA, Canada, anumite țări din America de Sud, vestul Europei și Australia și sunt responsabile de 12-13% dintre infecțiile din lume. Se crede că, din întâmplare, subtipul B a fost adus în Statele Unite la sfârșitul anilor 1970, de atunci având un copleșitor efect de fondator. Multe țări au mai multe subtipuri virale circulante, care dau naștere la noi CRF. Analiza pe bază de secvențiere genetică a tulpinilor de HIV-1 provenite de la persoane infectate arată că recombinarea în rândul virusurilor din încrengături diferite

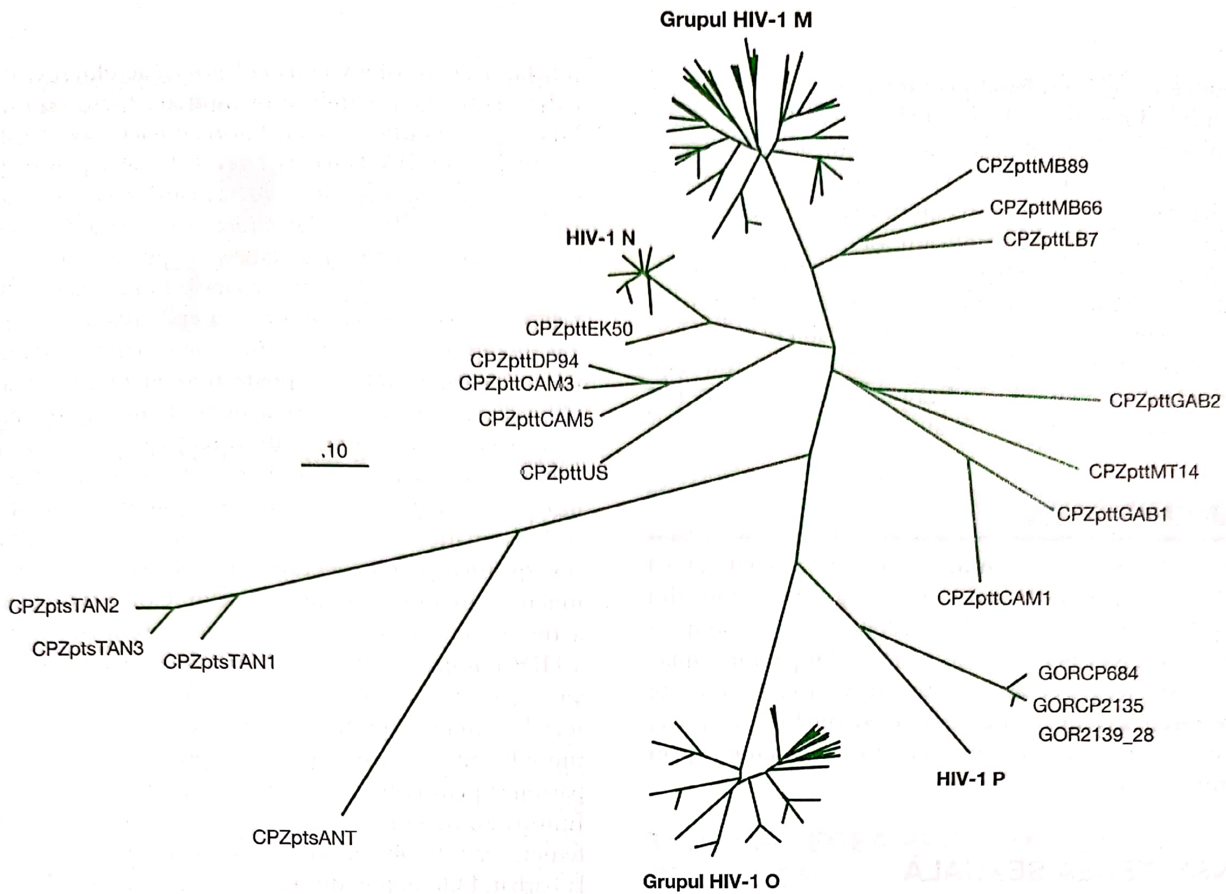


FIGURA 93-6
Arborele filogenetic construit plecând de la secvențele reprezentative ale anvelopei virale ale subtipurilor și CRF01 din grupul M al HIV-1; unele tulpini din grupurile N, O și P (de asemenea HIV-1 uman); CPZ (cimpanzeu); și gorilă (GOR). Scala liniilor indică distanța genetică dintre secvențe. *(Elaborat de Brian Foley, PhD, Baza de date a secvențelor HIV, Grupul de Biofizică și Biologie Teoretică, Laboratorul Național Los Alamos.)*

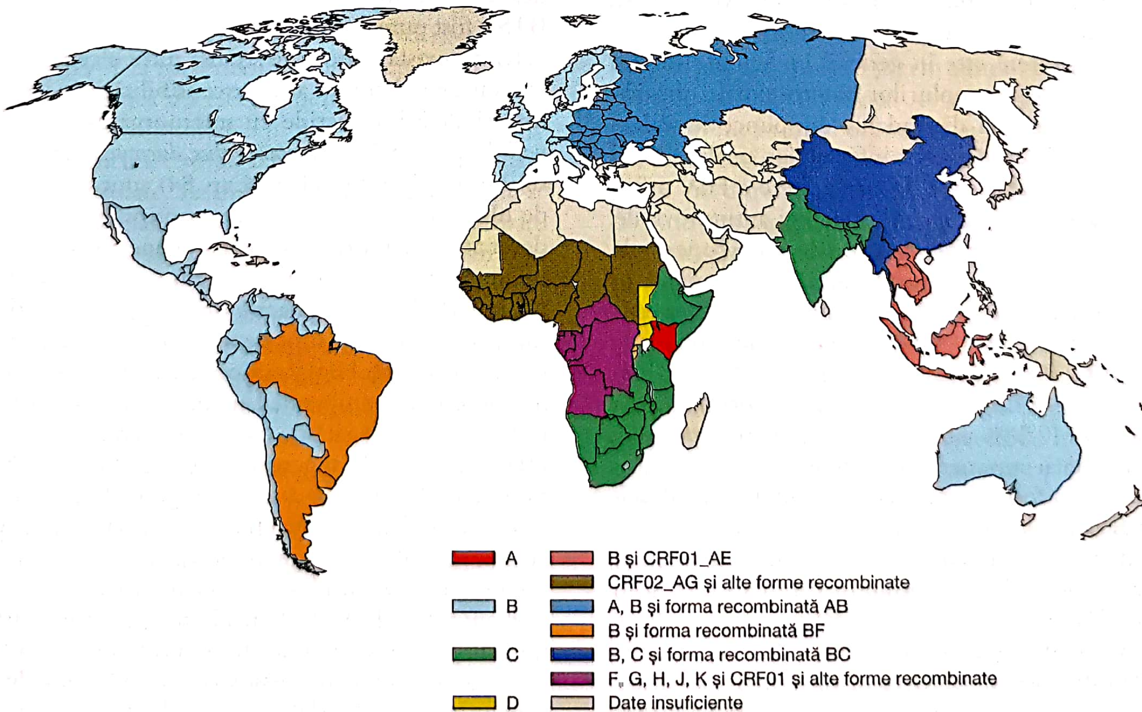


FIGURA 93-7
Distribuția geografică a subtipurilor HIV-1 și a formelor recombinate. *(Adaptat după BS Taylor et al: N Engl J Med 358:1590, 2008; cu permisiune.)*

se produce cel mai probabil prin infectarea unei persoane cu virusuri din subtipuri diferite, în special în regiunile geografice în care distribuțiile subtipurilor se suprapun.

Diversitatea extraordinară a HIV, reflectată prin prezența multiplelor subtipuri, forme recombinate circulante și evoluția virală continuă, are implicații asupra ratelor diferite de progresie a bolii, de răspuns la terapie și de dezvoltare a rezistenței față de medicamentele antiretrovirale. Această diversitate reprezintă și un obstacol formidabil în calea dezvoltării vaccinului anti-HIV, deoarece un vaccin utilizabil pe scară largă ar trebui să inducă răspunsuri protectoare față de o gamă variată de tulpini virale.

TRANSMITEREA

HIV se transmite în primul rând prin contact sexual (heterosexual și homosexual), prin sânge și produse din sânge, precum și de la mamele infectate la copii intrapartum, perinatal sau prin laptele matern. După aproximativ 30 de ani de cercetări, nu sunt dovezi care să ateste că HIV este transmis prin contact ocazional sau că poate fi răspândit prin intermediul insectelor, de exemplu prin înțepătura de țânțar.

TRANSMITEREA SEXUALĂ

Infecția cu HIV este predominant o boală cu transmitere sexuală (BTS) pe tot globul. Transmiterea heterosexuală este cert cea mai frecventă cale de infecție în întreaga lume, în special în țările în curs de dezvoltare, deși în multe țări occidentale s-a înregistrat creșterea transmiterii sexuale între bărbați. Deși o varietate mare de factori, printre care încărcătura virală și prezența leziunilor ulcerative genitale, influențează eficacitatea transmiterii heterosexuale a HIV, acest tip de transmitere este în general ineficient. Într-un studiu important asupra cuplurilor heterosexuale din districtul Rakai din Uganda, discordante din punct de vedere al infecției cu HIV (un partener infectat, iar celălalt inițial neinfectat), riscul total al ratei de transmitere a HIV a fost de 0,12% per act sexual în absența terapiei antiretrovirale. O metaanaliză a studiilor observaționale a descoperit de asemenea un risc scăzut de transmitere heterosexuală în absența antiretroviralelor: în țările cu venituri mari, rata estimată per act sexual a fost 0,04% pentru transmiterea de la femeie la bărbat și 0,08% de la bărbat la femeie. Aceleași rate ale transmiterii în țările cu venituri mici au fost mai mari în această analiză (0,38% per act, respectiv 0,30% per act), în absența raportării expunerii la sexul în scop comercial.

Prezența HIV a fost demonstrată în fluidul seminal, atât în interiorul celulelor mononucleare infectate, cât și în materialul necelular. Virusul pare a se concentra în lichidul seminal, în special în situațiile în care există creșteri ale numărului de limfocite și monocite în lichid, precum în stările inflamatorii genitale, cum ar fi uretrita și epididimita, afecțiuni strâns asociate cu alte BTS. Virusul a fost identificat și pe frotiurile cervicale și în fluidul vaginal. Riscul crescut de transmitere a HIV este asociat cu contactul sexual anal pasiv (receptiv) neprotejat, atât la bărbați, cât și la femei, comparativ cu riscul asociat actului sexual vaginal receptiv. Deși datele sunt limitate, riscul transmiterii HIV pentru fiecare act sexual prin contact sexual anal pasiv neprotejat a fost estimat la circa 1,4% atât pentru femei, cât și pentru bărbați, într-o metaanaliză recentă. Riscul de contractare a HIV asociat cu acest tip de act sexual este probabil mai mare decât în contactul penian-vaginal deoarece sperma depozitată este separată numai printr-o membrană mucoasă rectală subțire și fragilă de celulele potențial susceptibile la infectare (din mucoasă și submucoasă), iar contactul sexual anal poate fi asociat cu traumatisme. „Dușul anal“ și practicile sexuale ce traumatizează mucoasa rectală cresc posibilitatea de infectare. Contactul sexual anal implică foarte probabil cel puțin două modalități de infectare: (1) inocularea directă în sânge, în caz de rupturi traumatice ale mucoasei; și (2) infecția celulelor țintă susceptibile, precum celulele Langerhans, din stratul de mucoasă, în absența traumatismelor. Contactul sexual anal activ conferă de asemenea un risc crescut de contractare a HIV comparativ cu actul sexual vaginal. Deși mucoasa vaginală este este mai groasă cu câteva straturi decât cea rectală și mult mai puțin susceptibilă de a fi traumatizată în timpul contactului sexual, virusul poate fi transmis oricărui partener prin contact sexual vaginal. Studiile din SUA și Europa au descoperit că transmiterea HIV de la bărbat la femeie este de obicei mai eficientă decât cea de la femeie la bărbat. Diferențele dintre ratele raportate de transmitere dintre bărbați și femei pot fi datorate în parte expunerii prelungite a mucoasei cervicale și vaginale, ca și a endometrului (unde sperma ajunge trecând prin ostiumul cervical), la fluidul seminal infectat. Prin comparație, penisul și orificiul uretral sunt expuse fluidului vaginal infectat un timp relativ scurt. Dintre cofactorii variați analizați în studiile despre transmiterea heterosexuală a HIV, prezența altor BTS a fost puternic asociată cu transmiterea HIV. În această privință, există o asociere strânsă între ulcerațiile genitale și transmitere, datorată atât susceptibilității la infecție, cât și infecțiozității. Infecțiile cu microorganisme ca *Treponema pallidum* (Cap.74), *Haemophilus ducreyi* (Cap. 50) și virusul herpes simplex (HSV; Cap. 84) sunt cauze importante de ulcerații genitale legate de transmiterea HIV. Mai mult decât atât, microorganismele patogene responsabile de BTS inflamatorii neulcerative, precum *Chlamydia trachomatis* (Cap. 81), *Neisseria gonorrhoeae* (Cap. 49) și *Trichomonas vaginalis* (Cap. 125), sunt de asemenea asociate cu transmiterea infecției cu HIV. Vaginoza bacteriană, o infecție legată de comportamentul sexual, nefiind în sens strict BTS, poate fi de asemenea legată de creșterea riscului de transmitere a HIV. Câteva studii sugerează că tratarea altor BTS și a altor sindroame cu afectare a tractului genital poate fi un factor care să ajute la prevenirea transmiterii HIV. Acest efect este cel mai accentuat în cazul populațiilor în rândul cărora prevalența infecției cu HIV este relativ scăzută.

Cantitatea de HIV-1 în plasmă este un factor determinant primar al riscului de transmitere al HIV-1. Într-o cohortă de cupluri heterosexuale din Uganda, discordante pentru infecția cu HIV (doar unul din parteneri infectat) și fără terapie antiretrovirală, nivelul seric mediu de ARN al HIV a fost semnificativ mai mare la subiecții infectați cu

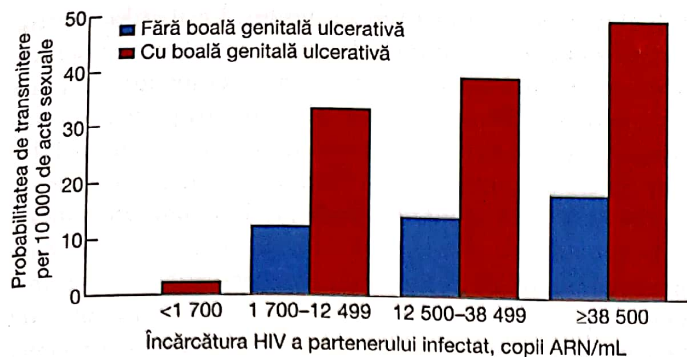


FIGURA 93-8
Probabilitatea transmiterii HIV per act sexual în rândul cuplurilor serodiscordante pentru HIV, heterosexuale, monogame, din Uganda. *(După R.H. Gray* et al.: *Lancet 357:1149, 2001.)*

HIV cu parteneri la care s-a realizat seroconversia comparativ cu cei cu parteneri fără seroconversie. De fapt, transmiterea a fost rară atunci când partenerul infectat a avut un nivel plasmatic <1 700 copii de ARN HIV per mililitru, chiar și în cazurile în care a fost prezentă o boală ulcerativă genitală (Fig. 93-8). Rata transmiterii HIV pentru fiecare act sexual a fost cea mai mare în timpul stadiului incipient al infecției cu HIV, când nivelul plasmatic de ARN al HIV era ridicat, și în stadiile avansate ale bolii, pe măsură ce a crescut nivelul de referință (*set point*) viral.

Terapia antiretrovirală scade dramatic viremia plasmatică la majoritatea persoanelor infectate cu HIV (vezi „Tratament", mai jos) și este asociată cu scăderea riscului de transmitere. De exemplu, într-o analiză a ~ 3 400 de cupluri heterosexuale serodiscordante pentru HIV din șapte țări africane, utilizarea terapiei antiretrovirale de către persoana infectată a fost însoțită de reducerea cu 92% a riscului de transmitere a HIV-1 la partenerul neinfectat. Câteva studii au sugerat de asemenea un efect benefic al terapiei antiretrovirale la nivel de comunitate.

Câteva studii, inclusiv studii clinice pe eșantioane mari, randomizate, controlate, au indicat faptul că *circumcizia* se asociază cu un risc mai mic de infecție cu HIV la bărbații heterosexuali. Studiile oferă rezultate contradictorii în ceea ce privește circumcizia ca factor protector împotriva infecției cu HIV la bărbații homosexuali. Beneficiul circumciziei poate fi datorat susceptibilității crescute a bărbaților necircumciși la BTS ulcerative, precum și altor factori, cum ar fi microtraumatismele asupra prepuțului sau a glandului penian. În plus, țesutul prepuțial foarte vascularizat conține o densitate crescută de celule Langerhans, precum și un număr crescut de limfocite T CD4+, macrofage și alte ținte celulare pentru HIV. De asemenea, microclimatul umed de sub prepuț poate promova prezența sau persistența florei microbiene, care, prin intermediul modificărilor inflamatorii, poate conduce la concentrații mai mari de celule țintă pentru HIV în prepuț. În unele studii, folosirea contraceptivelor orale a fost asociată cu creșterea incidenței infecției cu HIV peste creșterea anticipată de lipsa utilizării prezervativului în scop anticoncepțional. Acest fenomen poate fi cauzat de modificările induse de medicamente la nivelul mucoasei cervicale, aceasta devenind mai vulnerabilă penetrării de către virus. Adolescentele pot fi de asemenea mai susceptibile la infecție prin expunere, din cauza caracteristicilor tractului genital imatur, cu ectopie cervicală crescută sau epiteliu columnar expus.

Sexul oral este o modalitate mult mai puțin eficientă de transmitere a HIV decât sexul anal pasiv sau sexul vaginal. Câteva studii au raportat o incidență foarte scăzută a transmiterii infecției prin sex oral în rândul cuplurilor discordante pentru HIV. Totuși, au fost raportări și ale transmiterii HIV documentate rezultând doar prin felația pasivă și cunilingusul activ. Astfel, presupunerea conform căreia sexul oral este sigur nu este întemeiată.

Asocierea consumului de alcool și droguri la un comportment sexual riscant, atât homosexual, cât și heterosexual, duce la creșterea riscului de transmitere sexuală a HIV. Metamfetamina și alte droguri așa-numite „de club" (de exemplu, ecstasy, ketamină și gama hidroxibutirat), administrate câteodată în asociere cu inhibitori de PDE-5, precum sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) sau vardenafil (Levitra), au fost asociate cu practici sexuale riscante și risc crescut de infecție cu HIV, în special la bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați.

TRANSMITEREA PRIN SÂNGE ȘI PRODUSE DIN SÂNGE

HIV poate fi transmis prin sânge persoanelor care primesc transfuzii de sânge, produse derivate sau țesut transplantat infectat cu HIV, precum și utilizatorilor de droguri injectabile care sunt expuși la HIV prin intermediul instrumentarului, cum ar fi ace, seringi, apa în care drogurile sunt amestecate sau pânza prin care drogurile sunt filtrate. Transmiterea parenterală a HIV în timpul utilizării drogurilor injectabile nu necesită administrarea intravenoasă. HIV se poate transmite și prin administrare subcutanată sau intramusculară, chiar dacă acest comportament este perceput frecvent în mod eronat ca având un risc scăzut. Printre utilizatorii de droguri injectabile riscul infecției crește odată cu: durata folosirii drogurilor injectabile; frecvența cu care sunt folosite acele în comun; numărul de parteneri cu care este folosit la comun instrumentarul, în special în situația „reuniunilor", unde drogurile sunt vândute și un număr mare de persoane împart un număr limitat de preparate; prezența comorbidităților de natură psihiatrică, precum tulburarea de personalitate antisocială; utilizarea cocainei sub formă injectabilă sau fumată sub formă de „crack"; folosirea drogurilor injectabile în zone geografice cu o mare prevalență a HIV, de exemplu în marile orașe din SUA.

Primele cazuri de SIDA în rândul primitorilor de transfuzii și al persoanelor cu hemofilie sau cu alte tulburări de coagulare au fost raportate în 1982. Marea majoritate a infecțiilor cu HIV contractate prin transfuzii de sânge, derivate de sânge sau țesut transplantat contaminat în țările bogate au avut loc înainte de primăvara anului 1985, când a fost introdusă testarea obligatorie pentru HIV-1 a sângelui donat. Se estimează că peste 90% dintre persoanele expuse la produse de sânge contaminate cu HIV devin infectate.

Din nefericire, în țările cu puține resurse HIV continuă să se transmită prin sânge, derivate de sânge și țesuturi din cauza numărului mare de donări de sânge în cazul cărora nu se realizează testarea adecvată pentru HIV. Transfuziile de sânge integral, concentrat eritrocitar, trombocite, leucocite sau plasmă pot fi responsabile de transmiterea HIV. Dimpotrivă, serul hiperimun de gamaglobuline, vaccinul antihepatită B derivat din plasmă, imunoglobulinele antihepatită B și anti-Rh_0 nu au fost asociate cu transmiterea HIV. Procedurile implicate în prelucrarea acestor produse inactivează sau îndepărtează virusul.

În prezent, în SUA și în majoritatea țărilor dezvoltate, următoarele măsuri au făcut ca riscul de transmitere a infecției cu HIV prin sânge și produse derivate să fie extrem de mic: screeningul donatorilor de sânge pentru depistarea anticorpilor anti-HIV, a antigenului HIV p24 și a acizilor nucleici ai HIV; selectarea atentă a potențialilor donatori de sânge cu ajutorul chestionarelor cu privire la antecedentele personale patologice pentru a exclude persoanele cu comportament cu risc; și ocaziile de autosuspendare și screeningul indivizilor HIV-negativi pentru identificarea infecțiilor cu aceiași factori de risc, cum ar fi hepatita B și C. Șansa infectării unui hemofilic prin intermediul concentratelor de factori ai coagulării a fost eliminată datorită creșterii gradului de siguranță rezultat prin tratarea termică a acestor concentrate.

Se estimează că în prezent în Statele Unite riscul infectării cu HIV prin intermediul sângelui testat este de aproximativ 1 la 1,5 milioane de unități. În consecință, dintre cele aproximativ 16 milioane de donații de sânge din SUA în fiecare an, există aproximativ 11 donații de sânge infectat care conduc la aproximativ 20 de derivate de sânge infectat cu HIV pe an care ar putea infecta primitorii. Astfel, în pofida celor mai mari eforturi depuse de știință, nu se poate elimina complet riscul transmiterii HIV prin transfuzii, deoarece tehnicile actuale nu pot detecta ARN-ul de HIV în primele 10-15 zile după infectare din cauza nivelurilor scăzute de viremie. În acest sens, între 2000 și 2008, în SUA au fost raportate 4 cazuri de infecție cu HIV asociată transfuziilor cu sânge infectat la care testele au fost negative pentru HIV.

În alte țări au existat rapoarte cu privire la eșecul sporadic al procedurilor de screening de rutină disponibile, în care a fost transfuzat sânge contaminat, conducând la grupuri mici de pacienți infectați. De exemplu, în China, în anii 1990, un număr mare de persoane s-au infectat prin vânzarea sângelui în situații în care cei ce colectau refoloseau acele contaminate și în unele cazuri amestecau produsele de sânge de la mai multe persoane, separau plasma și reinfuzau eritrocitele amestecate înapoi în sângele donatorilor.

Nu au fost raportate cazuri de transmitere a HIV-2 în SUA prin sânge sau țesuturi donate și în prezent sângele donat este testat atât pentru HIV-1, cât și pentru HIV-2. Transmiterea HIV (atât a HIV-1, cât și a HIV-2) prin sânge sau derivate de sânge reprezintă încă o problemă actuală în țările în curs de dezvoltare, în special în Africa subsahariană, unde screeningul de rutină al sângelui nu este practicat universal.

Înaintea introducerii screeningului donatorilor au fost documentate un mic număr de cazuri de transmitere a HIV prin intermediul spermei utilizate în inseminarea artificială și a organelor folosite în transplanturi. În prezent donatorii de astfel de țesuturi sunt supuși screeningului HIV înaintea transplantului. Cu privire la cuplurile discordante pentru HIV (bărbat infectat cu HIV, femeie neinfectată cu HIV) care doresc să conceapă un copil, au fost introduse cu succes tehnicile de reproducere asistată utilizând spălarea spermei pentru a reduce riscul transmiterii HIV, existând doar o singură seroconversie documentată la o parteneră neinfectată, raportată în 1990.

TRANSMITEREA PROFESIONALĂ A HIV: PERSONALUL SANITAR, PERSONALUL DE LABORATOR ȘI DIN INSTITUȚIILE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ

Există un risc ocupațional redus, dar clar definit, de transmitere a HIV în rândul personalului sanitar, al personalului de laborator și potențial în rândul celor ce lucrează cu produse infectate cu HIV, în special când sunt folosite obiecte ascuțite. S-a estimat că anual, în SUA, 600 000-800 000 de lucrători medicali se înțeapă cu ace sau alte instrumente medicale ascuțite.

Tipurile de expunere care expune un lucrător în domeniul sanitar la un risc potențial de infecție cu HIV sunt leziunile percutanate (de exemplu, înțepătura unui ac sau tăietura produsă de un obiect ascuțit) sau contactul membranelor mucoase sau al pielii lezate (de exemplu, pielea expusă care este crăpată, cu excoriații sau afectată de dermatită) cu sânge, țesut sau alte fluide corporale potențial infectate. Studii mari, multicentrice au arătat că riscul transmiterii HIV după înțeparea pielii cu ace sau obiecte ascuțite contaminate cu sânge de la persoane cu infecție cu HIV documentată este de aproximativ 0,3%, iar în cazul expunerii la nivelul unei mucoase este 0,09% (vezi „HIV și personalul sanitar" mai jos în acest capitol) dacă persoana rănită și/sau expusă nu este tratată cu medicamente antiretrovirale în decurs de 24 de ore. A fost documentată transmiterea HIV după expunerea pielii cu leziuni, dar riscul mediu de transmitere pe această cale nu a fost determinat cu precizie. Totuși, se estimează că acesta este mai mic decât riscul în cazul expunerii la nivelul mucoaselor. Transmiterea HIV prin intermediul pielii intacte nu a fost documentată. În prezent, practic toate plăgile înțepate și expunerile la nivelul membranelor mucoase în cazul personalului sanitar, care implică sânge provenit de la un pacient cu infecție cu HIV documentată, se tratează profilactic cu o combinație de medicamente antiretrovirale. Această procedură a scăzut în mod dramatic transmiterea HIV prin plăgi înțepate în cazul personalului sanitar.

Pe lângă sânge și fluidele corporale contaminate vizibil cu sânge, și sperma și secrețiile vaginale au un potențial infecțios. Totuși, acestea nu au fost implicate în transmiterea profesională de la pacienți la personalul sanitar. Următoarele fluide au de asemenea un potențial infecțios: lichidul cefalorahidian, lichidul sinovial, lichidul pleural, lichidul

peritoneal, lichidul pericardic și lichidul amniotic. Riscul de transmitere după expunerea la fluide sau țesuturi, cu excepția sângelui infectat cu HIV, nu a fost cuantificat, dar este probabil considerabil mai scăzut decât riscul în cazul expunerii la sânge. Fecalele, secrețiile nazale, saliva, sputa, transpirația, lacrimile, urina și lichidul de vărsătură nu sunt considerate potențial infecțioase în cazul HIV, cu excepția situației în care sunt vizibil sangvinolente. Au fost raportate cazuri rare de transmitere a HIV prin mușcătură de om, dar nu în situația expunerii profesionale.

Un risc crescut de infecție cu HIV consecutiv expunerii percutanate la sânge infectat este asociat cu expunerile care implică o cantitate relativ mare de sânge, cum ar fi dispozitivele vizibil contaminate cu sângele pacientului, procedurile ce implică un ac gros plasat direct într-o arteră sau venă ori leziunile profunde. Printre factorii care ar putea fi asociați cu transmiterea cutaneo-mucoasă a HIV se numără expunerea la un volum neobișnuit de mare de sânge, contactul prelungit și o potențială poartă de intrare. În plus, riscul crește în cazul expunerii la sângele pacienților cu boală în stadiu avansat sau al pacienților în faza acută a infecției cu HIV, probabil din cauza titrului mare de HIV în sânge. Folosirea medicamentelor antiretrovirale ca profilaxie postexpunere scade riscul de infecție în comparație cu grupurile martor din trecut în cazul personalului sanitar expus în cadru profesional (vezi „HIV și personalul sanitar" mai jos). Riscul de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) din cauza unui tip asemănător de expunere este de 6-30% la persoanele neimunizate. Dacă un lucrător susceptibil este expus la VHB, profilaxia postexpunere cu imunoglobuline anti-VHB și inițierea vaccinării anti-VHB are o eficiență >90% în prevenirea infecției cu VHB. Riscul de infecție cu virusul hepatitic C (VHC) din cauza unei leziuni percutanate este de circa 1,8% (Cap. 95).

Încă de la debutul epidemiei de HIV, au fost rare cazurile în care transmiterea infecției de la un lucrător în domeniul sanitar la pacienți a părut foarte probabilă. Un focar notabil de infecții a implicat un stomatolog infectat cu HIV din Florida, care aparent a infectat șase dintre pacienții săi, cel mai probabil prin instrumentarul contaminat. În pofida acestui număr mic de cazuri documentate, riscul de transmitere a HIV de la personalul sanitar (infectat sau nu) la pacienți este extrem de scăzut în țările dezvoltate, de fapt atât de scăzut, încât nu poate fi cuantificat precis. Cu privire la această situație au fost efectuate câteva studii epidemiologice, care au urmărit mii de pacienți ai stomatologilor, ai medicilor de familie, ai chirurgilor, ai obstetricienilor și ai ginecologilor cu infecție cu HIV, fără a fi identificate alte cazuri de transmitere a HIV care a putut fi legată de personalul sanitar.

Breșele în controlul infecțiilor și reutilizarea seringilor contaminate au condus de asemenea la transmiterea infecției cu HIV de la un pacient la altul în spitale, aziluri și ambulatorii. De exemplu, în cadrul singurului raport cu privire la transmiterea HIV de la un pacient la altul în timpul unei proceduri chirurgicale, câțiva pacienți din Australia au fost aparent infectați de un chirurg generalist fără infecție cu HIV în timpul unei proceduri chirurgicale de rutină efectuate în ambulatoriu. Deși mecanismul de transmitere nu a fost identificat în mod cert, o posibilă explicație pentru această epidemie a fost eșecul chirurgului de a steriliza adecvat instrumentele după o procedură chirurgicală efectuată asupra unui pacient infectat cu HIV. Au fost raportați trei pacienți (doi din spitale din SUA și unul din Olanda) care au suportat proceduri de medicină nucleară și au primit din neglijență injecții i.v. de sânge sau alte produse de la pacienți infectați cu HIV. Și centrele de hemodializă au fost implicate în câteva incidente de transmitere a HIV raportate.

Cele mai dramatice rapoarte de apariție a infecției cu HIV în instituții sanitare au implicat între 8 000 și 10 000 de copii din orfelinatele din România în anii 1980. Alte incidente importante au avut loc în spitale din Rusia și Libia la sfârșitul anilor 1980, respectiv la sfârșitul anilor 1990. Fiecare din aceste incidente a primit o atenție considerabilă și probabil a avut legătură cu reutilizarea acelor contaminate și/sau administrarea de derivate de sânge contaminate. Aceste cazuri foarte rare de transmitere a HIV, precum și a VHB și VHC, la sau de la lucrători din domeniul sanitar la locul de muncă subliniază importanța utilizării precauțiilor universale în momentul îngrijirii pacienților (vezi mai jos în acest capitol și Cap. 14).

TRANSMITEREA MATERNO-FETALĂ/ NEONATALĂ

Infecția cu HIV poate fi transmisă de la o mamă infectată la fătul său în timpul sarcinii, al nașterii sau al alăptării la sân. Aceasta rămâne un mod extrem de important de transmitere a infecției cu HIV în anumite țări dezvoltate, în care proporția de femei infectate și bărbați infectați este aproximativ egală. Analiza virusologică a feților avortați arată că HIV poate fi transmis fătului în timpul sarcinii, în primul sau al doilea trimestru. Totuși, transmiterea maternă la fetus apare cel mai des în perioada perinatală. Două studii efectuate în Rwanda și în fostul Zair arată că proporțiile relative ale transmiterii de la mamă la copil au fost de 23-30% înainte de naștere, 50-65% în timpul nașterii și 12-30% prin alăptarea la sân.

În absența terapiei antiretrovirale profilactice administrate mamei în timpul sarcinii, al travaliului și al nașterii și fătului după naștere, probabilitatea de transmitere a HIV de la mamă la nou-născut/făt variază de la 15% la 25% în țările industrializate și de la 25% la 35% în țările în curs de dezvoltare. Aceste diferențe pot avea legătură cu calitatea îngrijirii prenatale, stadiul infecției cu HIV și starea generală de sănătate a mamei în timpul sarcinii. Rate mai mari de transmitere au fost raportate în asociere cu mulți factori, dintre care cel mai bine documentat este prezența nivelurilor de viremie plasmatică materne crescute. Într-un studiu care a cuprins 552 de sarcini monofetale din SUA, rata de transmitere de la mamă la copil a fost de 0% în rândul femeilor cu <1 000 copii de ARN al HIV per mililitru de sânge, 16,6% la cele cu 1 000-10 000 copii/mL, 21,3% la cele cu 10 001-50 000 copii/mL, 30,9% în rândul femeilor cu 50 001-100 000 copii/mL și 40,6% la cele cu >100 000 copii/mL. Totuși, s-ar putea să nu existe un „prag" inferior sub care transmiterea

nu se produce niciodată, deoarece alte studii au raportat transmiterea infecției în cazul femeilor cu ARN al HIV <50 copii/mL. Un număr scăzut de limfocite T CD4+ la mamă se asociază frecvent cu niveluri crescute ale viremiei plasmatice. Într-un studiu care a utilizat analiza multivariată incluzând încărcătura plasmatică și numărul de limfocite T CD4+, doar nivelul plasmatic de ARN al HIV a fost semnificativ. Creșterea transmiterii materno-fetale se corelează și cu potrivirea mai mare între antigenul leucocitar uman (HLA) al mamei și cel al copilului. Un interval prelungit între ruptura membranelor și naștere este un alt factor de risc bine documentat de transmitere a infecției. Printre alte afecțiuni care reprezintă potențiali factori de risc, a căror implicare nu a fost însă demonstrată temeinic, sunt corioamniotita la naștere, BTS în timpul sarcinii, utilizarea de droguri de mare risc în sarcină, fumatul, nașterea înainte de termen și procedurile obstetricale precum amniocenteza, amnioscopia, electrozii aplicați pe scalpul fătului și epiziotomia. Într-un studiu efectuat în SUA și în Franța în anii 1990, tratamentul cu zidovudină al femeilor însărcinate infectate cu HIV de la începutul trimestrului al doilea până la naștere și al copiilor timp de 6 săptămâni după naștere a redus dramatic rata transmiterii infecției cu HIV intrapartum și perinatal, de la 22,6% în grupul netratat la sub 5%. În prezent rata de transmitere materno-fetală a scăzut la 1% sau mai puțin la gravidele care primesc terapie antiretrovirală combinată pentru infecția cu HIV. Acest tratament, în asociere cu nașterea prin cezariană, a făcut ca transmiterea HIV de la mamă la copil să fie un eveniment neobișnuit în SUA și în alte țări dezvoltate. În țările dezvoltate, recomandările actuale de reducere a transmiterii perinatale a HIV cuprind testarea HIV voluntară universală și consilierea femeilor însărcinate, profilaxia antiretrovirală cu unul sau mai multe medicamente în cazurile în care mama nu necesită tratament pentru infecția cu HIV, terapie combinată pentru femeile care necesită tratament, gestionarea din punct de vedere obstetric în încercarea de a minimiza expunerea nou-născutului la sângele matern și la secrețiile genitale și evitarea alăptării la sân. În cazul gravidelor, se recomandă ca alegerea terapiei antiretrovirale să fie bazată pe aceleași considerații utilizate pentru femeile neînsărcinate, discutând riscurile și beneficiile recunoscute și necunoscute ale acestui tip de terapie în timpul sarcinii (vezi mai jos la „Tratament").

Anumite studii au demonstrat că schemele terapeutice trunchiate cu zidovudină în monoterapie sau în combinație cu lamivudină administrate mamei în timpul ultimelor săptămâni de sarcină sau doar în timpul travaliului și al nașterii și nou-născutului timp de o săptămână sau mai puțin reduc semnificativ transmiterea la nou-născut comparativ cu placebo. Regimurile terapeutice profilactice de scurtă durată cu antiretrovirale, cum ar fi o doză unică de nevirapină administrată mamei la debutul travaliului și o singură doză administrată nou-născutului în decurs de 72 de ore de la naștere, sunt relevante mai ales pentru țările cu venituri mici și mijlocii, datorită costului scăzut și faptului că în aceste regiuni îngrijirile perinatale sunt frecvent indisponibile și adesea gravidele sunt examinate de un cadru medical prima oară în momentul nașterii sau în proximitatea acestuia. Deoarece terapia antiretrovirală combinată este din ce în ce mai disponibilă pentru persoanele din țările în curs de dezvoltare datorită costului mai mic al medicamentelor și programelor care asigură medicamentele în aceste regiuni ale lumii, combinațiile de medicamente sunt utilizate mai frecvent, când sunt disponibile, pentru tratarea gravidelor cu infecție cu HIV. Acest fapt a avut un efect benefic asupra femeilor, blocând transmiterea HIV la făt și oferind protecție împotriva transmiterii ulterioare prin alăptarea la sân.

Alăptarea la sân este o cale importantă de transmitere a infecției cu HIV în țările în curs de dezvoltare, în special când mamele continuă să alăpteze perioade îndelungate. Factorii de risc pentru transmiterea HIV de la mamă la copil prin alăptarea la sân nu sunt pe deplin înțeleși. Printre factorii care cresc probabilitatea de transmitere se numără nivelurile detectabile ale HIV în lapte, prezența mastitei, numărul scăzut de limfocite T CD4+ în cazul mamei și deficitul matern de vitamină A. Riscul de transmitere al infecției cu HIV prin alăptarea la sân este maxim în primele luni de alăptare. În plus, rapoartele au arătat că alăptarea exclusiv la sân presupune un risc mai mic de transmitere a HIV decât alimentația mixtă. În țările dezvoltate, alăptarea la sân de către o mamă infectată trebuie evitată cu siguranță. Totuși, există anumite diferențe de opinie cu privire la recomandările de alăptare la sân în unele țări în curs de dezvoltare, unde laptele matern este singura sursă de nutriție adecvată și de imunitate împotriva infecțiilor potențial severe non-HIV pentru nou-născut. Abordarea optimă pentru prevenirea transmiterii infecției de la mamele infectate care aleg să alăpteze la sân este administrarea continuă a tratamentului la mamă. Această abordare devine fezabilă pe măsură ce terapia antiretrovirală combinată devine disponibilă pe scară largă în țările în curs de dezvoltare. În pofida progresului în această situație, în țările în curs de dezvoltare această terapie este disponibilă în prezent doar pentru 30-40% dintre persoanele care au nevoie de ea.

TRANSMITEREA PRIN ALTE LICHIDE ALE ORGANISMULUI

Deși în mod tipic HIV poate fi izolat în titruri mici din salivă la un procent redus de indivizi infectați, nu există date convingătoare care să ateste că saliva poate transmite infecția cu HIV prin sărut sau alt tip de expunere, cum ar fi cea de tip profesional la angajații din domeniul sanitar. Saliva conține factori antivirali endogeni, printre care imunoglobuline specifice pentru HIV de tip IgA, IgG și IgM, care sunt depistate rapid în secrețiile salivare ale persoanelor infectate. S-a sugerat că glicoproteinele mari, cum ar fi mucinele sau trombospondina 1, sechestrează HIV în agregate pentru a fi eliminat de gazdă. În plus, mai mulți factori salivari solubili inhibă HIV în diferite grade *in vitro*, având ca țintă mai degrabă receptorii celulei gazdă decât virusul însuși. Probabil cel mai atent studiat dintre aceștia este inhibitorul secretor al proteazei leucocitare (SLPI) care blochează infecția cu HIV *in vitro* pe câteva tipuri de culturi de celule și se găsește în salivă în cantități aproximativ egale celor necesare pentru inhibarea HIV *in vitro*. De asemenea, nivelurile salivare mai mari de SLPI la

sugarii alăptați la sân au fost asociate cu un risc mai scăzut de transmitere a HIV prin laptele matern. S-a sugerat de asemenea că saliva produsă de glandele submandibulare reduce infecțiozitatea HIV prin îndepărtarea gp120 de pe suprafața virionilor și că afectarea și liza celulelor infectate cu HIV mediate de salivă se produce datorită hipotonicității secrețiilor orale. Au existat câteva cazuri la care s-a suspectat transmiterea prin salivă, dar probabil acestea au fost transmiteri prin sânge. Transmiterea HIV prin mușcătură de om se poate produce, dar este rară. În plus, s-a identificat un mod neobișnuit de transmitere a infecției cu HIV de la copiii infectați la mame, în fosta Uniune Sovietică. În acele cazuri, copiii (infectați prin transfuzii de sânge) aveau leziuni sângerânde în cavitatea bucală, iar mamele aveau lacerații și excoriații pe și pe lângă mameloane, rezultate prin traumatisme produse de dinții copiilor. Hrănirea la sân a fost continuată până când copiii au fost mult mai mari decât în mod obișnuit în celelalte țări dezvoltate.

Deși virusul poate fi identificat, dacă nu chiar izolat, practic din orice fluid al corpului, nu există dovezi conform cărora transmiterea HIV se poate realiza prin expunerea la lacrimi, transpirație sau urină. Totuși, au fost izolate cazuri de transmitere a infecției cu HIV prin lichide corporale ce puteau să fie sau să nu fie contaminate cu sânge. Majoritatea acestor situații au avut loc în contextul în care o rudă apropiată oferea îngrijiri intensiv unei persoane infectate cu HIV fără a respecta precauțiile universale, acest fapt subliniind importanța respectării acestor precauții în manipularea fluidelor corporale și a produselor eliminate de persoanele infectate cu HIV.

EPIDEMIOLOGIE

INFECȚIA CU HIV ȘI SIDA ÎN LUME



Infecția cu HIV/SIDA este o pandemie mondială, cu raportări de cazuri practic în fiecare țară. La sfârșitul anului 2009 s-a estimat că 33,3 milioane de persoane erau infectate cu HIV, conform Programului Națiunilor Unite privind HIV/SIDA (UNAIDS). Mai mult de 95% dintre persoanele cu HIV/SIDA trăiesc în țări cu venituri mici și mijlocii, din care circa 50% sunt femei, iar 2,5 milioane sunt copii cu vârsta sub 15 ani. Distribuția pe glob a acestor cazuri este ilustrată în **Fig. 93-9**. Așa cum este reprezentat în **Fig. 93-10*A***, numărul estimat de persoane cu HIV (prevalența globală) a crescut de aproximativ patru ori din 1990, reflectând efectele combinate ale ratelor crescute de infecții cu HIV noi și efectul benefic (care prelungește viața) al terapiei antiretrovirale.

În 2009 au fost estimate 2,6 milioane de cazuri noi de infecție cu HIV la nivel mondial, incluzând 370 000 la copiii cu vârsta sub 15 ani. UNAIDS estimează că răspândirea pe glob a HIV a atins maximul în 1997, când s-au produs 3,2 milioane de cazuri noi de infecție cu HIV. În 2009 numărul estimat de cazuri noi la nivel mondial a fost cu aproximativ 21% mai mic decât cel din vârful pandemiei (Fig. 93-10*B*). Scăderile recente ale incidenței globale a HIV reflectă probabil tendința naturală a pandemiei, precum și rezultatele programelor de prevenție care au condus la schimbări de comportament. În 2009, decesele cauzate de SIDA la nivel global au totalizat 1,8 milioane

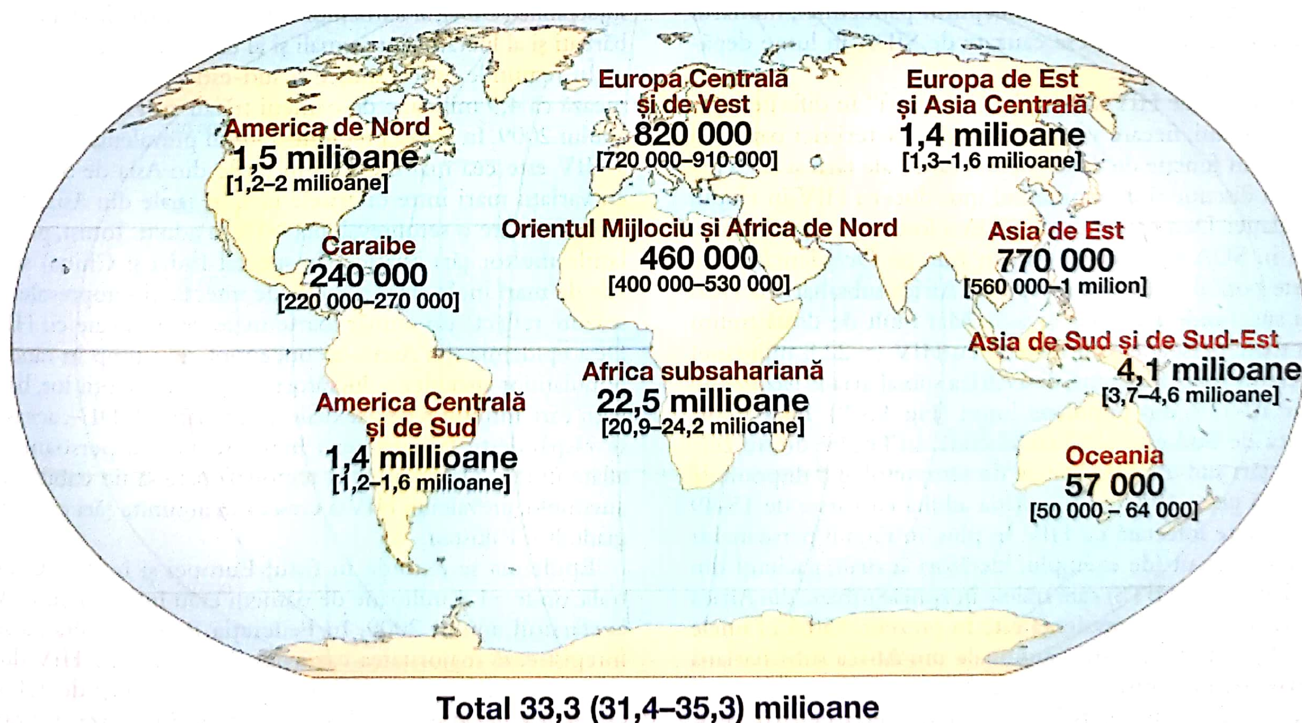


FIGURA 93-9
Numărul estimat de adulți și copii cu infecție cu HIV în decembrie 2009. Total: 33,3 (31,4-35,3) (31,1-35,8) milioane. *[Conform Programului Națiunilor Unite privind HIV/SIDA (UNAIDS; epidemia SIDA actualizată, 2009).]*

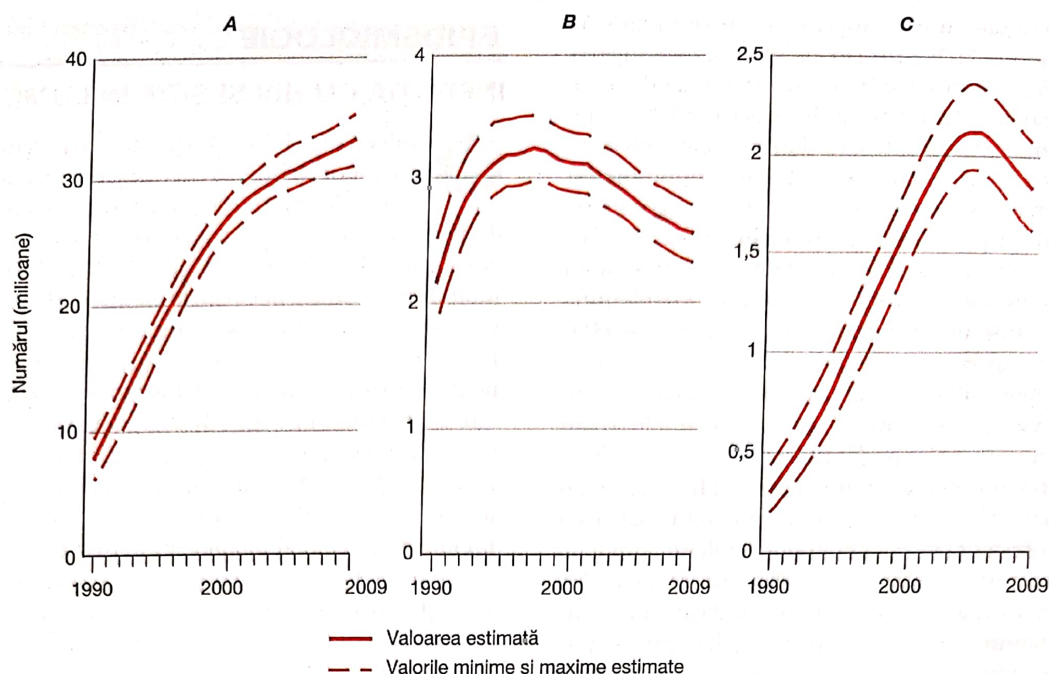


FIGURA 93-10
Date epidemiologice estimate cu privire la HIV/SIDA la nivel global, 1990-2009. *A.* Numărul de persoane cu infecție cu HIV. ***B.*** Numărul de persoane nou infectate cu HIV la nivel global. ***C.*** Numărul de adulți și copii decedați din cauza SIDA. *(Conform UNAIDS.)*

(inclusiv 260 000 de copii cu vârsta sub 15 ani). În ultimii ani, expansiunea rapidă a accesului la terapia antiretrovirală a contribuit probabil la scăderea ratelor de deces cauzat de SIDA (Fig. 93-10C). De la începutul pandemiei, numărul total cumulativ de decese cauzate de SIDA în lume depășește 25 de milioane.

Epidemia de HIV s-a produs „în valuri" în diferite regiuni ale lumii, fiecare val prezentând caracteristici oarecum diferite în funcție de datele demografice ale țării și ale regiunii în discuție și de momentul introducerii HIV în rândul populației. Deși epidemia de SIDA a fost recunoscută prima oară în SUA și, la scurt timp, în Europa Occidentală, este foarte posibil ca ea să fi început în Africa subsahariană (vezi mai sus), unde a produs ravagii. Mai mult de două treimi din toate persoanele cu infecție cu HIV (~ 22,5 milioane) trăiesc în această regiune, deși Africa subsahariană găzduiește doar 10-11% din populația lumii (Fig. 93-9). În regiune, Africa de Sud este cea mai afectată. În fiecare dintre cele nouă țări sud-africane, datele de seroprevalență disponibile arată că peste 10% din populația adultă cu vârste de 15-49 de ani este infectată cu HIV. În plus, în rândul persoanelor cu risc crescut (de exemplu, lucrători sexuali, pacienți din clinicile pentru BTS) care trăiesc în zonele urbane din Africa subsahariană, seroprevalența este în prezent >50% în unele țări. Epidemiile de HIV regionale din Africa subsahariană variază semnificativ, majoritatea părând să se fi stabilizat, deși frecvent la niveluri foarte crescute. Expunerea heterosexuală este modul principal de transmitere a HIV în Africa subsahariană, femeile și fetele fiind afectate disproporționat, reprezentând ~60% din persoanele infectate cu HIV din regiune.

În 2009, circa 460 000 de persoane trăiau cu HIV în regiunea Orientul Mijlociu/Africa de Nord. Cazurile erau în mare parte concentrate în rândul utilizatorilor de droguri injectabile (UDI), al bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați și al lucrătorilor sexuali și al clienților lor.

În regiunile estice, sudice și sud-estice ale Asiei, se estimează că 4,9 milioane de oameni trăiau cu HIV la sfârșitul anului 2009. În această regiune a lumii prevalența națională a HIV este cea mai crescută în țările din Asia de Sud-Est, cu variații mari între diferitele țări. În țările din Asia, doar Thailanda are o seroprevalență >1% la adulți. Totuși, populațiile multor țări asiatice (în special India și China) sunt atât de mari încât chiar și ratele de infecție și seroprevalență scăzute reflectă un număr foarte mare de persoane cu HIV. Deși epidemia din Asia s-a concentrat ceva timp în rândul populațiilor specifice – lucrătorii sexuali și clienții lor, bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați și UDI –, aceasta se răspândește la partenerii heterosexuali ai persoanelor aflate în risc. Deși epidemia regională pare să fie stabilă per ansamblu, prevalența HIV a crescut în anumite țări ca Bangladesh și Pakistan.

Epidemia se extinde în Estul Europei și în Asia Centrală, unde ~1,4 milioane de oameni erau infectați cu HIV la sfârșitul anului 2009. În Federația Rusă și Ucraina se înregistrează majoritatea cazurilor de infecție cu HIV din regiune, Ucraina având seroprevalența la adulți de 1,1%, cea mai mare din toată Europa. Inițial din cauza utilizatorilor de droguri injectabile și din ce în ce mai mult din cauza transmiterii heterosexuale, numărul de cazuri noi din această regiune a crescut dramatic în ultimul deceniu.

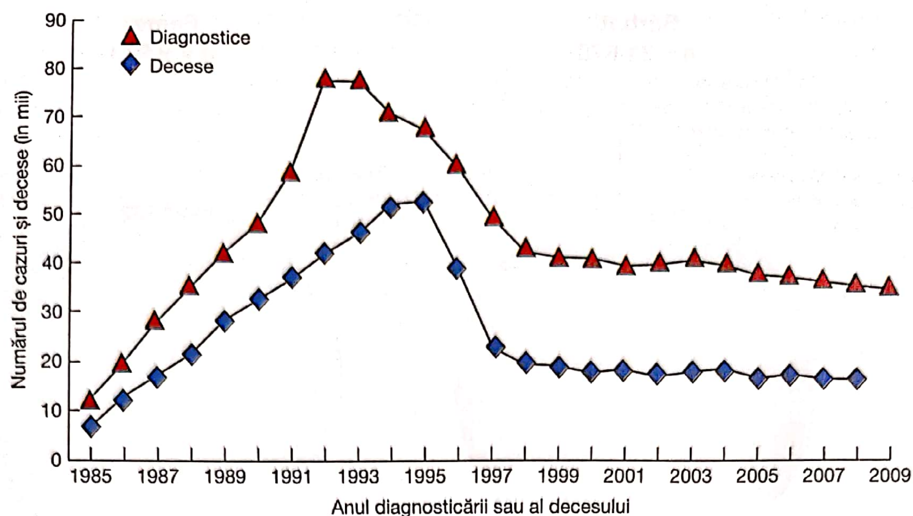


FIGURA 93-11
Numărul estimat de cazuri de SIDA și de decese cauzate de SIDA, SUA, 1985-2009. *(După CDC: Raportul de supraveghere a HIV/SIDA, 2009, 2011. Disponibil la www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/.)*

Aproximativ 1,6 milioane de persoane au infecție cu HIV/SIDA în America Centrală și de Sud și în insulele caraibiene. Brazilia este țara de reședință pentru cel mai mare număr de persoane infectate cu HIV din regiune. Totuși, aici epidemia a fost temperată datorită succesului terapiei și eforturilor de prevenție. Bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați reprezintă cea mai mare proporție de cazuri de infecție cu HIV din America Centrală și de Sud. Regiunea Caraibilor are cea mai ridicată seroprevalență regională la adulți după Africa, datorată în mare parte numărului mare de cazuri din Haiti. Transmiterea pe cale heterosexuală, legată frecvent de rețelele de prostituție, reprezintă principala cale de transmitere în regiune.

Aproximativ 2,4 milioane de persoane trăiesc cu HIV/SIDA în America de Nord, în Europa Centrală și de Vest și în Oceania. Numărul de infecții noi în rândul bărbaților care întrețin relații sexuale cu bărbați a crescut în ultimul deceniu în aceste regiuni în majoritate cu venituri mari, în timp ce ratele de infecții noi la heterosexuali s-au stabilizat, iar la UDI au scăzut.

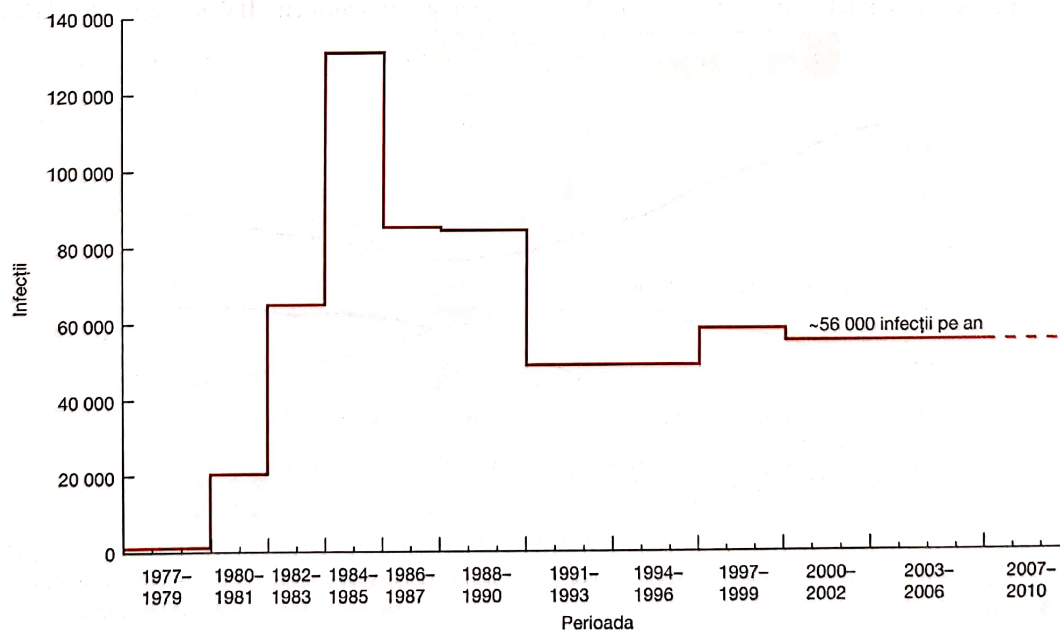


FIGURA 93-12
Numărul estimat de noi infectări cu HIV în Statele Unite. *(HI Hall et al: JAMA 300:520, 2008.)*

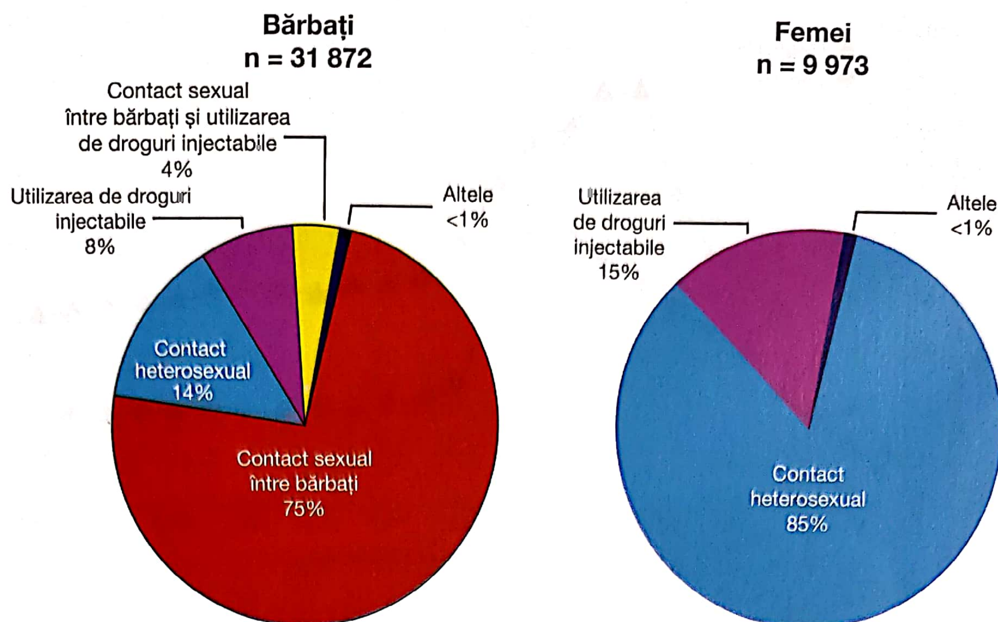


FIGURA 93-13
Categoriile de transmitere în rândul adulților și al adolescenților cu HIV/SIDA diagnosticați în 2009 în SUA. Date estimate din 40 de state pe baza raportării confidențiale, nominale, a infecției cu HIV. Acestea cuprind persoanele cu diagnosticul de infecție cu HIV, indiferent de statusul SIDA la momentul diagnosticului *(După CDC: Raportul de supraveghere a HIV/SIDA, 2009, 2011. Disponibil la www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/.)*

SIDA ÎN STATELE UNITE ALE AMERICII

HIV/SIDA continuă să aibă un impact extraordinar asupra sănătății publice în SUA. Începând din 1 ianuarie 2010, un număr estimat de 1 108 611 cazuri de SIDA au fost diagnosticate în SUA. Aproximativ 1,1 milioane de persoane din SUA aveau infecție cu HIV, circa 21% dintre ele neștiind despre ea, conform unei analize recente. Aproximativ două treimi dintre persoanele cu HIV/SIDA nu au fost de rasă albă și aproape jumătate (48%) au fost bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați. În SUA, seroprevalența estimată a HIV în rândul persoanelor cu vârsta ≥13 ani este 0,5%.

Numărul de cazuri și de decese cauzate de SIDA în SUA a crescut constant în anii 1980, numărul de cazuri de SIDA atingând maximul în 1993, iar cel de decese, în 1995 **(Fig. 93-11)**. Începând de atunci, numărul anual de decese legate de SIDA în Statele Unite au scăzut cu ~70%. Această tendință se datorează câtorva factori, printre care îmbunătățirea profilaxiei și a tratamentului infecțiilor oportuniste, experiența tot mai bogată a personalului medical care îngrijește pacienții cu HIV, accesul îmbunătățit la serviciile

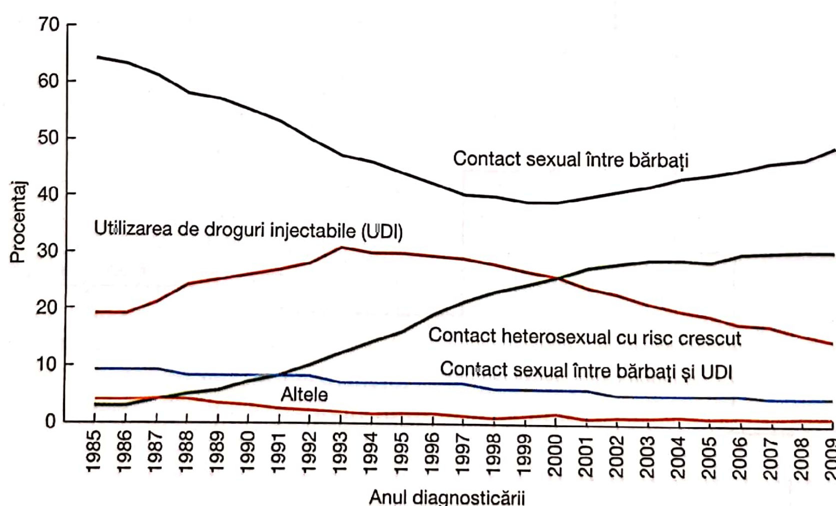


FIGURA 93-14
Numărul estimat de diagnostice SIDA în rândul adulților și al adolescenților, în funcție de categoria de transmitere și de anul diagnosticării, SUA, 1985-2009. *(După CDC: Raportul de supraveghere a HIV/SIDA, 2009, 2011. Disponibil la www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/.)*

de sănătate și scăderea numărului de infecții noi datorită efectelor de saturare și eforturilor de prevenție. Totuși, factorul cu cea mai mare influență a fost clar creșterea utilizării medicamentelor antiretrovirale puternice, administrate în general într-o combinație de trei sau patru agenți.

Un număr estimat de 56 000 de persoane se infectează cu HIV în fiecare an în SUA. Această cifră a *incidenței* HIV a rămas stabilă timp de cel puțin 15 ani **(Fig. 93-12)**. În rândul adulților și al adolescenților nou-diagnosticați cu infecție cu HIV (indiferent de statusul SIDA) în 2009, ~76% au fost bărbați și ~24% femei **(Fig. 93-13)**. Dintre *diagnosticele* de HIV/SIDA în rândul bărbaților, ~75% s-au datorat contactelor sexuale dintre bărbați, 14% s-au datorat contactelor heterosexuale, 8% utilizării de droguri injectabile și 4% asocierii dintre contacte sexuale între bărbați și utilizarea de droguri injectabile. Dintre diagnosticele noi de HIV/SIDA în rândul femeilor, ~85% s-au datorat contactelor heterosexuale și 15% utilizării de droguri injectabile. Este important de observat că numărul de diagnostice noi de infecție cu HIV nu este același cu numărul de noi infectări cu HIV (incidență): o persoană poate fi infectată cu HIV mai mulți ani înainte de a fi diagnosticată.

Tiparele de transmitere a HIV în SUA s-au schimbat de-a lungul timpului **(Fig. 93-14)**. Când analizăm totalitatea datelor colectate de la începutul epidemiei, 48% dintre toate cazurile de SIDA sunt din rândul bărbaților care au întreținut relații sexuale cu bărbați. În 1985, contactul sexual dintre bărbați a fost responsabil de aproximativ 65% dintre toate cazurile diagnosticate de SIDA. Această proporție a atins valoarea minimă în 1999, cu 40% dintre cazurile diagnosticate. De atunci, procentajul de cazuri diagnosticate cu SIDA atribuite contactelor sexuale dintre bărbați a crescut, în 2009 această categorie fiind responsabilă de 48% dintre toate diagnosticele de SIDA. Procentul estimat de cazuri

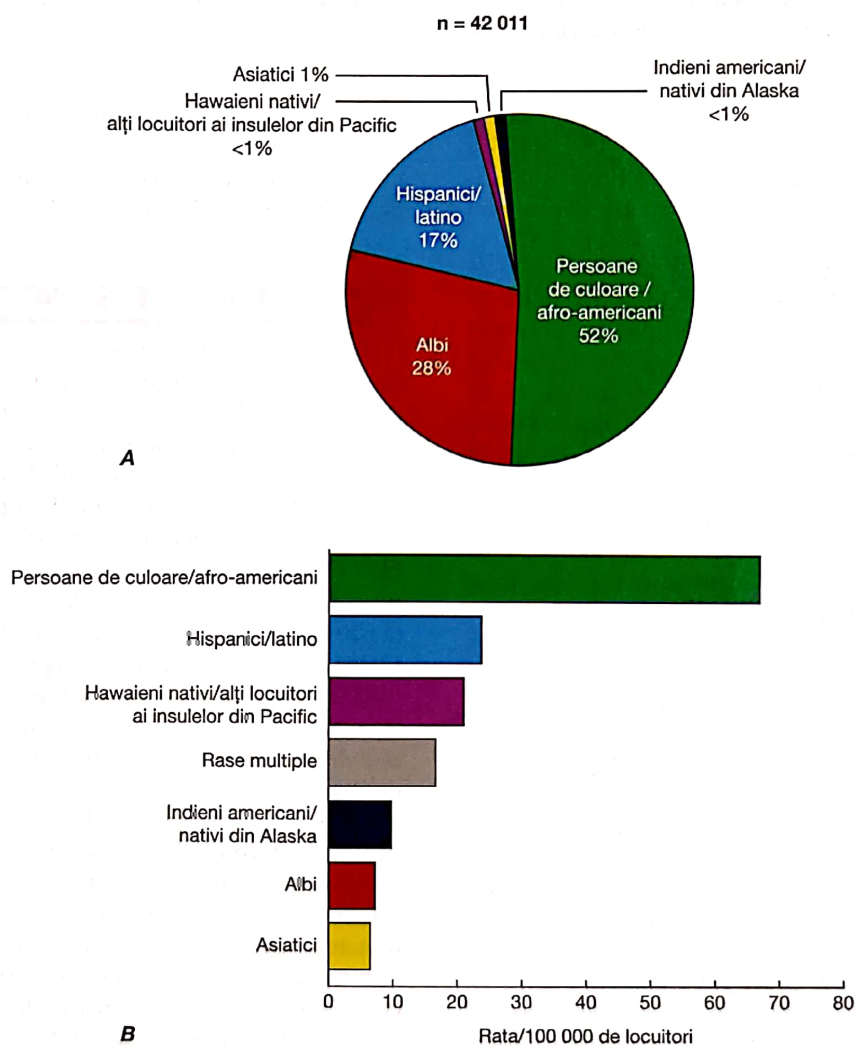


FIGURA 93-15
Rasa/etnia persoanelor (inclusiv copii) cu HIV/SIDA diagnosticate în anul 2009 în SUA. *A.* Proporția de infecții noi în funcție de rasă/etnie. ***B.*** Rata de infecții noi în funcție de rasă/etnie (la 100 000 de locuitori). Date estimate din 40 de state bazate pe raportarea confidențială, nominală, a infecțiilor cu HIV. Acestea includ persoanele cu diagnosticul de infecție cu HIV, indiferent de statusul SIDA la momentul diagnosticului. *(După CDC: Raportul de supraveghere a HIV/SIDA, 2009, 2011. Disponibil la www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/.)*

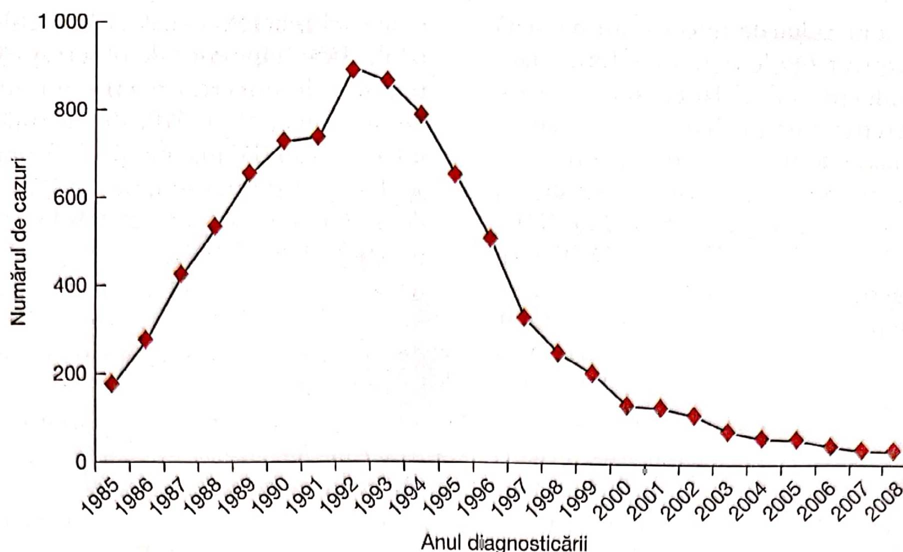


FIGURA 93-16
Numărul estimat de cazuri de SIDA dobândită perinatal la copii, în funcție de anul diagnosticării, 1985-2009, SUA. *(După CDC: Raportul de supraveghere a HIV/SIDA, 2009, 2011. Disponibil la www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/.)*

diagnosticate cu SIDA atribuite utilizării de droguri injectabile a crescut de la 20% la 31% în perioada 1985-1994 și a scăzut de atunci, ajungând la 15% în 2009. Procentul estimativ de cazuri diagnosticate cu SIDA atribuite contactului heterosexual a crescut de la 3% în 1985 la 31% în 2009.

Infecția cu HIV și SIDA au afectat disproporționat populațiile minoritare din SUA. Dintre persoanele diagnosticate cu HIV (indiferent de statusul SIDA) în 2009, 52% au fost persoane de culoare/afro-americani, grup ce reprezintă doar 12% din populația Statelor Unite **(Fig. 93-15*A*)**. Rata estimată de diagnostice noi de HIV în 2009 în funcție de rasă/etnie la 100 000 de locuitori este reprezentată în **Fig. 93-15*B***.

Începând din 1 ianuarie 2010, un număr estimat de 9 448 de cazuri de SIDA la copiii cu vârsta <13 ani au fost diagnosticate în SUA, iar ~59% dintre aceste persoane au murit. Mamele a aproximativ 91% dintre acești copii au avut infecție cu HIV sau s-au aflat în risc, iar în majoritatea cazurilor, acestea au fost UDI sau partenerele heterosexuale ale unui UDI. Numărul estimat de cazuri de SIDA diagnosticate la copiii expuși perinatal la HIV a atins maximul în 1992 și a scăzut în ultimii ani **(Fig. 95-16)**. Scăderea numărului de cazuri este asociată probabil cu implementarea recomandărilor privind consilierea universală și testarea HIV voluntară a gravidelor și utilizarea terapiei antiretrovirale combinate (TARC) la femeile însărcinate și nou-născuți pentru a preveni infecția. Alt factor care contribuie este tratamentul eficient al infecției cu HIV la copiii care s-au infectat.

Deși epidemia de HIV/SIDA per ansamblu a atins un platou în SUA, se răspândește rapid în rândul anumitor populații, stabilizându-se și scăzând în rândul altora. Similar altor BTS, infecția cu HIV nu se va răspândi omogen în cadrul populației din SUA. Totuși, este clar că orice persoană cu un comportament cu risc crescut prezintă șanse de infectare cu HIV. În plus, creșterea recentă a cazurilor de infecție și de SIDA în rândul bărbaților tineri care întrețin relații sexuale cu bărbați, precum și răspândirea în zonele sărace din regiuni urbane și rurale (în special în rândul minorităților defavorizate din sudul Statelor Unite, cu acces inadecvat la asistența medicală) atestă că epidemia de infecție cu HIV din SUA rămâne o problemă de sănătate publică de proporții.

FIZIOPATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Particularitatea bolii produse de HIV este imunodeficiența profundă rezultată în primul rând din deficiențe progresive (cantitativă și calitativă) ale subgrupului de limfocite T denumite *limfocite T helper*, care apare în prezența activării imune policlonale. Subsetul de limfocite T *helper* este definit fenotipic prin prezența la suprafața lor a moleculei CD4, care joacă rolul de receptor celular principal pentru HIV. De asemenea, împreună cu CD4 trebuie să fie prezent un coreceptor, astfel încât HIV-1 să se lege, să fuzioneze și să pătrundă eficient în celulele sale țintă (Fig. 93-3 și 93-4). HIV întrebuințează doi coreceptori principali, CCR5 și CXCR4, pentru fuziune și intrarea în celulă. Aceștia sunt și receptorii primari pentru anumite citokine chemoatractive denumite *chemokine* și aparțin familiei de receptori ai domeniul transmembranar 7 cuplat cu proteina G. Au fost demonstrate *in vitro* mai multe mecanisme responsabile de depleția celulară și/sau disfuncția imună a limfocitelor T CD4+; acestea includ infecția directă și distrugerea acestor celule de către HIV, precum și efecte indirecte ca eliminarea imună a celulelor infectate, epuizarea imună din cauza activării celulare aberante și moartea celulară indusă de activare. Pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ sub anumite praguri au risc mare de a dezvolta multiple boli oportuniste, în special infecții și neoplasme, definitorii pentru SIDA. Unele particularități ale SIDA, precum sarcomul Kaposi și anumite anomalii neurologice, nu pot fi explicate complet prin imunodeficiența cauzată de HIV, deoarece aceste complicații ale SIDA pot apărea înainte de dezvoltarea afectării imunologice severe.

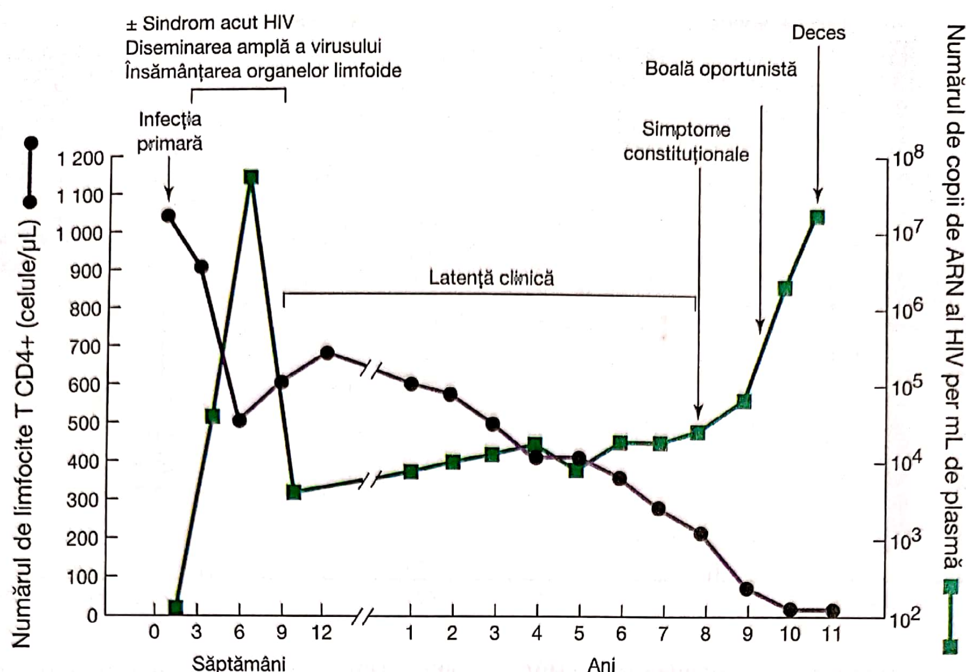


FIGURA 93-17
Evoluția tipică a unei persoane infectate cu HIV netratate. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. *(După G Pantaleo et al: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.)*

Asocierea de evenimente patogene și imunopatogene virale care apar în cursul bolii produse de HIV, începând cu momentul infecției inițiale (primare) până la dezvoltarea bolii avansate, este complexă și variată. Este important de apreciat faptul că mecanismele patogene ale bolii produse de HIV sunt multifactoriale și multifazice și diferă în funcție de stadiul bolii. În consecință, este esențial de luat în considerare evoluția clinică tipică a unui individ infectat cu HIV netratat, pentru a evalua mai complet aceste evenimente patogene **(Fig. 93-17)**.

ETAPELE PRECOCE ALE INFECȚIEI CU HIV: INFECȚIA PRIMARĂ ȘI DISEMINAREA INIȚIALĂ A VIRUSULUI

Folosind ca model transmiterea prin mucoase, evenimentele cele mai precoce (în decurs de câteva ore) care au loc după expunerea la HIV a suprafeței mucoase determină dacă se produce infecția, precum și evoluția ulterioară a evenimentelor ce îi urmează. Deși bariera mucoasă este relativ eficientă în limitarea accesului HIV la țintele susceptibile din lamina propria, virusul poate traversa bariera transportat de celulele dendritice aflate imediat sub suprafață sau prin orificiile microscopice din mucoasă. Întreruperile semnificative ale barierei mucoase, precum cele întâlnite în bolile genitale ulcerative, facilitează pătrunderea virusului și crește eficacitatea infecției. Virusul caută ulterior ținte susceptibile, în principal limfocitele T CD4+, dispersate parțial în mucoasă. Această dispersie spațială a celulelor țintă asigură un obstacol semnificativ în instalarea infecției. Aceste obstacole sunt responsabile de eficacitatea scăzută a transmiterii sexuale a HIV (vezi „Transmiterea sexuală“, mai sus în acest capitol). Atât limfocitele T CD4+ în repaus „parțial“, cât și cele activate joacă rolul de amplificatori precoce ai infecției. Limfocitele T CD4+ aflate în repaus sunt mai numeroase. Totuși, limfocitele T CD4+ activate produc cantități mai mari de virus. Pentru ca infecția să se producă, rata reproductivă bazală (R_0) trebuie să devină ≥1, adică fiecare celulă infectată să infecteze cel puțin încă o celulă. Deoarece virusul este produs în decurs de câteva zile sau săptămâni, el diseminează, mai întâi în ganglionii limfatici de drenaj și apoi în alte compartimente limfoide, unde are acces facil la concentrații mari de limfocite T CD4+, producându-se astfel o viremie crescută **(Fig. 93-18)**. Un organ limfoid important, țesutul limfoid asociat tractului gastrointestinal (GALT), reprezintă o țintă importantă a infecției cu HIV și locul unde un număr mare de limfocite T CD4+ (de obicei limfocite cu memorie) sunt infectate și distruse, atât prin efecte virale directe, cât și prin apoptoza asociată activării. Odată ce replicarea virală atinge acest prag și virusul este răspândit pe scară largă, infecția este instalată și procesul este ireversibil. Este important de subliniat că infecția inițială a celulelor susceptibile poate varia în oarecare măsură, în funcție de calea de transmitere. Virusul care intră direct în fluxul sangvin prin sânge sau produse de sânge infectate (de exemplu, prin transfuzii, folosirea de ace contaminate pentru injectarea drogurilor, leziuni provocate de obiecte ascuțite, transmitere materno-fetală intrapartum sau perinatală și în unele cazuri raporturile sexuale suficient de traumatice încât să producă sângerări) este cel mai probabil eliminat din circulație către splină și alte organe limfoide. Aici apar focarele primare de infecție, urmată de diseminarea amplă în alte țesuturi limfoide, așa cum este descris mai sus.

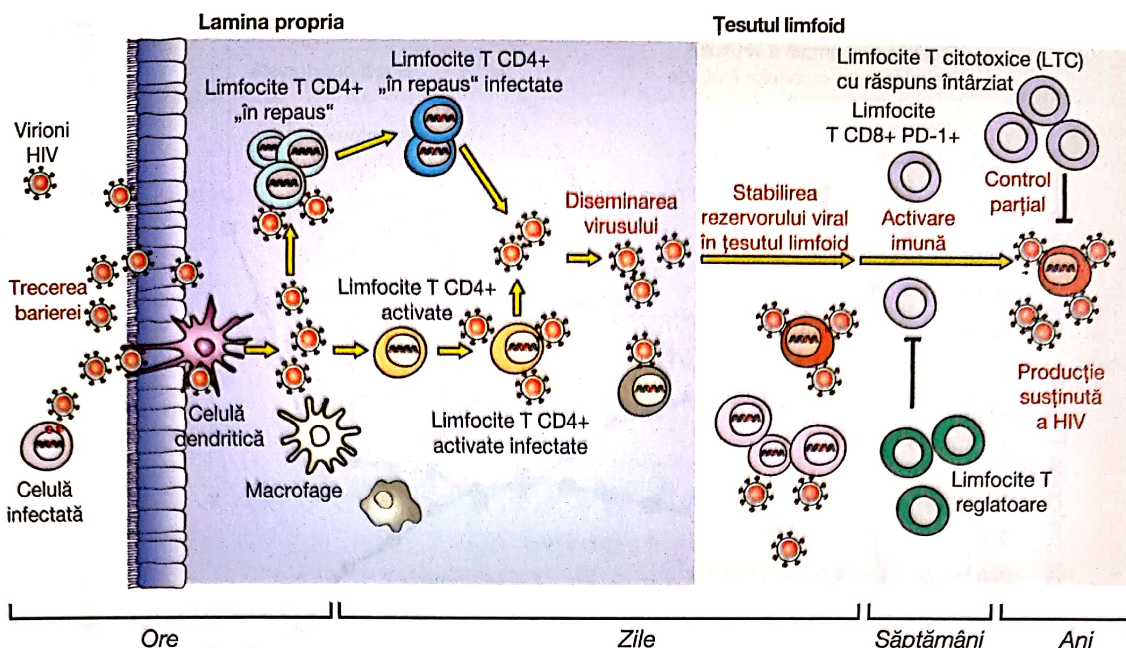


FIGURA 93-18
Sumarul evenimentelor precoce în cursul infecției cu HIV. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. LCT, limfocite T citolitice; HIV, virusul imunodeficienței umane. *(Adaptat după AT Haase: Nat Rev Immunol 5:783, 2005.)*

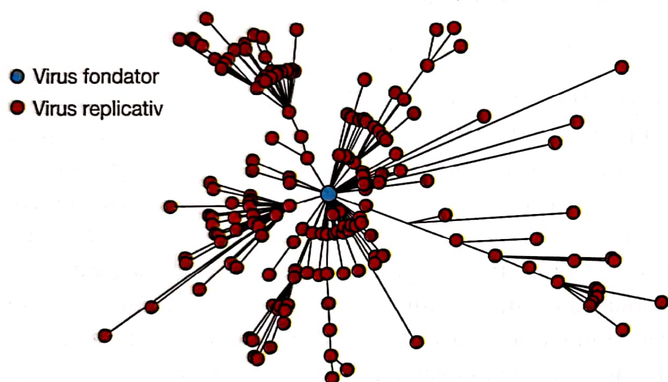


FIGURA 93-19
Pe măsură ce HIV se transformă din virus fondator în virus cu replicare cronică, acumulează situsuri de glicozilare N-linkate. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. *(Adaptat după CA Derdeyn et al: Science 303:2019, 2004; B Chohan et al: J Virol 79:6528, 2005; și BF Keele et al: Proc Natl Acad Sci USA 105: 7552, 2008.)*

S-a demonstrat că transmiterea sexuală a HIV este rezultatul unui singur eveniment infecțios și că există o limitare genetică virală (efectul gâtului de sticlă) a transmiterii. În aceasta privință, anumite caracteristici ale glicoproteinei din anvelopa HIV au o influență majoră asupra transmiterii, cel puțin în cazul subtipurilor virale A și C. Virusurile ce realizează transmiterea, frecvent denumite „virusuri fondatoare", sunt în general subreprezentate în viremia circulantă a partenerului de la care se realizează transmiterea și sunt virusuri mai puțin modificate, cu secvențe reprezentative care cuprind secvențe în buclă V1-V2 mai scurte și mai puține situsuri de glicozilare N-linkate prevăzute, comparativ cu principalele variante circulante. Aceste virusuri sunt de obicei sensibile la neutralizarea de către anticorpi de la partenerul care a transmis. Odată ce replicarea avansează la partenerul nou infectat, virusul fondator se modifică și acumulează situsuri de glicozilare, devenind progresiv mai rezistent la neutralizare **(Fig. 93-19)**.

Creșterea bruscă a viremiei și a diseminării ample a virusului în infecția primară cu HIV poate fi asociată cu un *sindrom HIV acut*, care apare în grade diferite la 50% dintre persoanele cu infecție primară. Acest sindrom este însoțit de obicei de niveluri crescute ale viremiei, de ordinul milioanelor de copii de ARN al HIV per mililitru de plasmă, care persistă câteva săptămâni. Simptomele asemănătoare mononucleozei acute sunt bine corelate cu prezența viremiei. Practic toți pacienții dezvoltă un anumit grad de viremie în timpul infecției primare, care contribuie la diseminarea virală în țesutul limfoid, chiar dacă ei rămân asimptomatici sau nu-și amintesc să fi prezentat simptome. Se pare că nivelul inițial al viremiei plasmatice în cadrul infecției cu HIV primare nu determină obligatoriu rata de progresie a bolii. Totuși, nivelul viremiei plasmatice stabilizate după un an pare să se coreleze cu rapiditatea progresiei bolii la pacientul netratat.

INSTALAREA INFECȚIEI CRONICE ȘI PERSISTENTE

Replicarea virală persistentă

Infecția cu HIV este unică în rândul infecțiilor virale umane. În pofida răspunsurilor umoral și celular puternice, activate după infecția primară (vezi „Răspunsul imun la HIV", mai jos), odată ce infecția s-a instalat, virusul reușește să eludeze eliminarea mediată imun, paradoxal pare să prospere datorită activării imune și nu este niciodată complet eliminat din corp. În plus, se dezvoltă infecția cronică,

persistând cu grade variabile de replicare virală continuă o perioadă medie de aproximativ 10 ani la pacientul netratat, înainte ca el să aibă manifestări clinice (vezi „Boala HIV avansată", mai jos). Această infecție cronică reprezintă particularitatea bolii produse de HIV. Pe toată durata acestei infecții cronice, adesea prelungite, replicarea virală poate fi detectată invariabil la pacienții netratați, prin teste cu sensibilitate crescută pentru viremia plasmatică, precum și prin demonstrarea prezenței ARN HIV în celulele imunocompetente (predominant limfocite T CD4+ și macrofage) din circulație sau din țesutul limfoid. Studiile recente bazate pe tehnici moleculare avansate de mare sensibilitate au demonstrat că și în cazul anumitor pacienți la care viremia plasmatică este scăzută sub 50 de copii de ARN HIV/mL prin terapia antiretrovirală combinată (TARC, *eng.* cART), există un nivel scăzut de replicare virală continuă. În alte infecții virale la om, cu foarte puține excepții, dacă gazda supraviețuiește, virusul este eliminat complet din organism și se dezvoltă o stare de imunitate împotriva infecției ulterioare. Infecția cu HIV omoară foarte rar gazda în timpul infecției primare. Anumite virusuri, precum VHS (Cap. 84), nu sunt eliminate complet din corp după infecție, ci rămân în stadiu latent. În aceste cazuri latența clinică este însoțită de latență microbiologică. Nu este și cazul infecției cu HIV, așa cum este descris mai sus. Cronicitatea asociată replicării virale persistente poate fi observată și în anumite cazuri de infecții cu VHB sau VHC (Cap. 96); totuși, în cazul acestora, sistemul imunitar nu este o țintă a virusului.

Eludarea controlului sistemului imunitar

Abilitatea virusului de a evita eliminarea și controlul realizate de sistemul imunitar este inerentă instalării cronicității infecției cu HIV. Există câteva mecanisme prin care virusul realizează asta, cel mai important fiind stabilirea unui nivel susținut de replicare asociat cu generarea diversității virale prin mutație și recombinare, asigurând astfel un mod de a eluda controlul și eliminarea de către sistemul imunitar. Selecția de mutanți care scapă de controlul limfocitelor T citotoxice (LTC) CD8+ este esențială pentru propagarea și progresia infecției cu HIV. Rata crescută de replicare virală asociată cu mutațiile inevitabile contribuie de asemenea la incapacitatea anticorpilor neutralizanți de a limita cvasispeciile virale prezente la o persoană într-un anumit moment. Analiza extensivă a tulpinilor de HIV secvențiale și a răspunsurilor gazdelor a demonstrat că virusul evită epitopii limfocitelor B și T CD8+ precoce după infecție, acest fapt permițând virusului să fie mereu cu un pas înaintea răspunsurilor imune eficiente. În plus, clonele de LCT CD8+ care se multiplică rapid în timpul infecției cu HIV primare și reprezintă probabil clonele cu afinitate mare, de așteptat să fie cele mai eficiente în eliminarea celulelor infectate cu virus, nu mai sunt detectabile după expansiunea lor inițială. Se crede că aceste clone extinse inițial ar putea fi distruse sau inactivate funcțional ca urmare a activării imune copleșitoare cauzate de replicarea virală persistentă, similar epuizării LTC CD8+ raportate în studiile pe rozătoare de laborator infectate cu virusul coriomeningitei limfocitare (VCML). Studiile recente au arătat că epuizarea celulelor efectoare în timpul activării imune prelungite este asociată cu expresia pe celulele activate a moleculei 1 pentru moartea programată (MP), din familia de molecule B7-CD28, și cu interacțiunea acesteia cu liganzii ei (L) PD-L1 și PD-L2 de pe celulele prezentatoare de antigen. Această interacțiune conduce la semnalizarea parțial reversibilă a morții și/sau a disfuncției celulare. Alt mecanism care contribuie la eludarea controlului sistemului imunitar de către HIV este scăderea numărului (subreglarea) moleculelor HLA de clasă I de pe suprafața celulelor infectate cu HIV de către proteina Nef a HIV, conducând la incapacitatea LTC CD8+ de a recunoaște și a distruge celula țintă infectată. Deși scăderea numărului de molecule HLA de clasă I ar trebui să favorizeze eliminarea celulelor cu infecție HIV de către celulele *natural killer* (NK), acest mecanism mai tardiv pare să nu distrugă eficient celulele infectate (vezi în continuare). Principalele ținte ale anticorpilor neutralizanți anti-HIV sunt proteinele de anvelopă gp120 și gp41. HIV utilizează cel puțin trei mecanisme pentru a evita răspunsurile de neutralizare: hipervariabilitatea secvenței primare a anvelopei, glicozilarea extensivă a anvelopei și mascarea conformațională a epitopilor neutralizanți.

Limfocitele T CD4+ sunt esențiale pentru integritatea răspunsurilor imune cu specificitate de antigen, atât umoral, cât și mediat celular. HIV infectează preferențial limfocitele T CD4+ activate, inclusiv LT CD4+ specifice pentru HIV, iar pierderea răspunsurilor limfocitelor T CD4+ cu specificitate de virus are consecințe negative importante asupra controlului imunologic al replicării HIV. Mai mult decât atât, această pierdere se produce precoce în evoluția infecției, iar studiile pe animale arată că 40–70% dintre limfocitele T CD4+ cu memorie din GALT sunt eliminate în timpul infecției acute. Alt potențial mijloc prin care celulele infectate cu HIV evită să fie eliminate de LTC CD8+ este sechestrarea celulelor infectate în situsuri privilegiate din punct de vedere imunologic, precum sistemul nervos central (SNC).

În cele din urmă, faptul că HIV evită eliminarea în timpul infecției primare permite formarea unei mase de celule cu infecție latentă care nu poate fi eliminată de LTC cu specificitate de virus (vezi mai jos în acest capitol). Astfel, în pofida unui răspuns imun puternic și a scăderii marcate a replicării virale după infecția cu HIV primară, HIV reușește să stabilească un status de infecție cronică cu un grad variabil de replicare virală persistentă. În această perioadă, la majoritatea pacienților se produce tranziția clinică de la infecția acută primară la perioade variabile de latență clinică sau activitate inaparentă a bolii (vezi mai jos).

Rezervoarele de celule infectate cu HIV: obstacole în calea eradicării virusului

La toate persoanele infectate cu HIV există practic o masă de limfocite T CD4+ în repaus, cu infecție latentă, care servește drept cel puțin o componentă a rezervorului persistent de virus. Aceste celule prezintă latență postintegrare, în sensul în care provirusul HIV se integrează în genomul celulei și poate rămâne în această stare până când un semnal de activare conduce la exprimarea transcripției

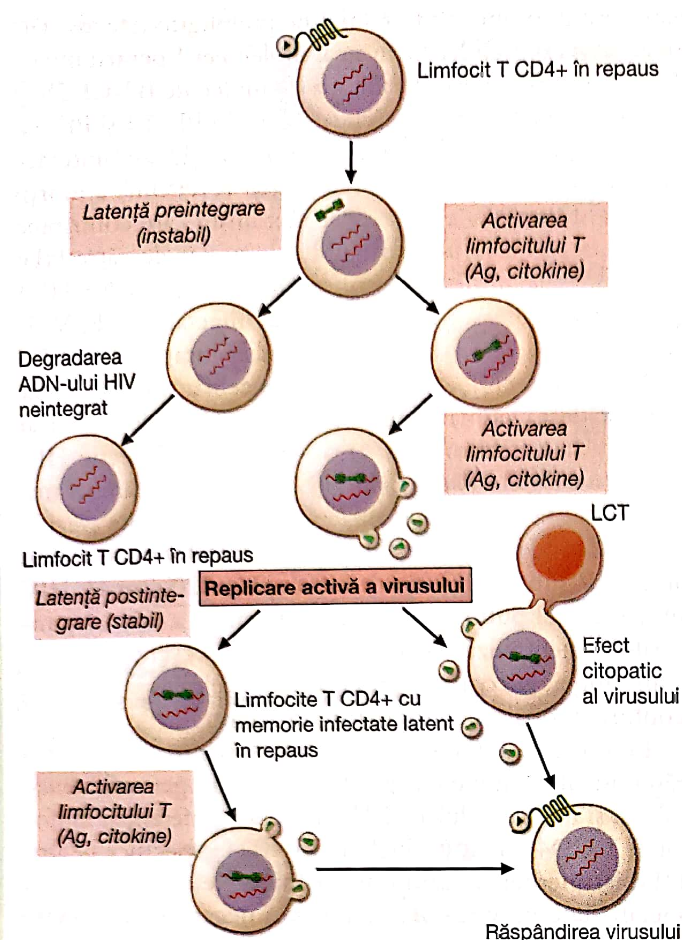


FIGURA 93-20
Generarea limfocitelor T CD4+ infectate latent, aflate în repaus, la persoanele infectate cu HIV. Pentru detalii, vezi textul. Ag, antigen; LTC, limfocite T citolitice. *(Prin amabilitatea TW Chun; cu permisiune.)*

HIV și în final a virusului capabil de replicare. Această formă de latență trebuie diferențiată de latența preintegrare, în cazul căreia HIV pătrunde într-un limfocit T CD4+ în stare de repaus și, în absența unui semnal de activare, revers-transcripția genomului HIV se produce într-o oarecare măsură, dar ADN-ul proviral rezultant nu reușește să se integreze în genomul gazdei. Această perioadă de latență preintegrare poate dura între câteva ore și câteva zile, iar dacă celula nu primește un semnal de activare, ADN-ul proviral își pierde capacitatea de a iniția o infecție productivă. Dacă aceste celule se activează, revers-transcripția continuă până la definitivare și virusul își continuă ciclul de replicare (vezi mai sus și **Fig. 93-20**). Masa de celule în stare de latență postintegrare este instituită precoce în cursul infecției primare cu HIV. În pofida supresiei viremiei plasmatice la <50 copii de ARN al HIV per mililitru prin combinații puternice de mai multe medicamente antiretrovirale administrate mai mulți ani, această rezervă de celule infectate latent persistă și poate da naștere la virusuri capabile de replicare. Studiile de modelare construite pe baza proiecțiilor curbelor de diminuare au estimat că într-un asemenea context de supresie prelungită, ar fi necesară o perioadă de 7-70 de ani pentru ca rezerva de celule infectate latent să fie eliminată complet. Mai mult decât atât, rezerva de celule infectate latent este refăcută în timpul reculurilor minore detectabile sau al „vârfurilor" replicării virale, care se pot produce intermitent, supraadăugate nivelurilor joase de replicare virală persistentă ce ar putea rămâne sub limitele de detecție ale testelor actuale (vezi mai jos în acest capitol și Fig. 93-20), chiar și la pacienții care, în cea mai mare parte, sunt tratați cu succes. Rezervoare de celule infectate cu HIV, cu infecție latentă sau nu, pot exista în mai multe compartimente, cum ar fi țesutul limfoid, sângele periferic și SNC (probabil în celule din linia monocitelor/macrofagelor), precum și în alte localizări neidentificate. În decursul ultimilor ani s-au făcut încercări de eliminare a HIV din rezervoarele virale latente folosind agenți care stimulează limfocitele T CD4+ aflate în repaus în timpul tratamentului cu antiretrovirale. Totuși, aceste încercări nu au fost încununate de succes. Astfel, acest rezervor persistent de celule infecțioase în diferite stadii de latență și/sau de replicare virală scăzută persistentă reprezintă obstacole majore în calea eradicării virusului la persoanele infectate, în pofida rezultatelor clinice favorabile obținute cu ajutorul terapiei antiretrovirale combinate.

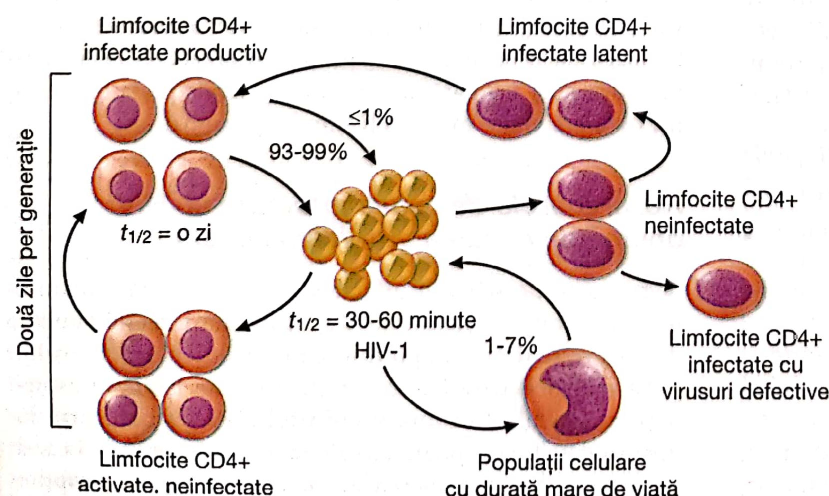


FIGURA 93-21
Dinamica infecției HIV *in vivo*. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. *(După AS Perelson et al: Science 271:1582, 1996.)*

Dinamica virală

Dinamica producției și a turnoverului viral a fost cuantificată folosind modelarea matematică în cadrul administrării de inhibitori de revers-transcriptază și de protează persoanelor infectate cu HIV, în studii clinice. Tratamentul cu aceste medicamente a condus la diminuarea abruptă a viremiei plasmatice, ce a scăzut tipic cu mult peste 90% pe parcursul a două săptămâni. Numărul limfocitelor T CD4+ din sânge a crescut concomitent, ceea ce duce la concluzia că distrugerea limfocitelor T CD4+ este legată direct de nivelul replicării virale. Totuși, o componentă semnificativă a creșterii precoce a numărului de limfocite T CD4+ după inițierea terapiei se poate datora redistribuirii celulelor din alte compartimente ale organismului în sângele periferic, ca o consecință a scăderii activării sistemului imunitar asociate viremiei, datorită tratamentului. Pe baza modelării cineticii scăderii virale și apariției mutanților rezistenți în timpul terapiei, s-a determinat că 93-99% dintre virusurile circulante provin din limfocitele T CD4+ cu turnover rapid, recent infectate, și că 1-7% din virusul circulant își are originea în celule cu durată de viață mai mare, probabil monocite/macrofage. O cantitate neglijabilă de virus circulant a provenit din rezerva de celule infectate latent (**Fig. 93-21**). De asemenea, s-a determinat că timpul de înjumătățire al unui virion circulant a fost de 30-60 minute, iar cel al celulelor infectate productiv, de o zi. Dat fiind nivelul relativ constant al viremiei plasmatice și al celulelor infectate, rezultă că un număr extrem de mare de virusuri (10^{10}-10^{11} virioni) sunt produse și îndepărtate din circulație zilnic. În plus, datele sugerează că durata minimă a ciclului de viață a HIV-1 este, *in vivo*, de aproximativ două zile. Alte studii au demonstrat că scăderea viremiei plasmatice rezultate prin terapia antiretrovirală combinată se corelează strâns cu scăderea replicării virale în ganglionii limfatici, confirmând suplimentar că țesutul limfoid este principalul loc de replicare a HIV și principala sursă de viremie plasmatică.

Nivelul viremiei de echilibru, numit *valoarea de referință* (*set-point*) virală, la circa un an are implicații prognostice importante pentru progresia bolii produse de HIV la pacientul netratat. S-a demonstrat că pacienții infectați cu HIV ce au valoarea de referință virală scăzută la 6-12 luni după infecție progresează spre SIDA mult mai încet decât cei la care aceasta este foarte ridicată la acel moment (**Fig. 93-22**).

Latența clinică versus latența microbiologică

Cu excepția celor nonprogresivi pe termen lung (vezi „Supraviețuitorii și nonprogresivii pe termen lung", mai jos), nivelul limfocitelor T CD4+ din sânge scade progresiv la persoanele infectate cu HIV. Scăderea lor poate fi graduală sau abruptă, aceasta din urmă reflectând de obicei un vârf semnificativ al viremiei plasmatice. Majoritatea pacienților sunt relativ asimptomatici în timpul acestui declin progresiv (vezi mai jos) și sunt descriși deseori ca fiind în stare de *latență clinică*. Totuși, acest termen induce în eroare, nesemnificând latența bolii, deoarece progresia, deși lentă în multe cazuri, este în general persistentă în această perioadă. Mai mult decât atât, latența clinică nu trebuie confundată cu latența microbiologică, deoarece în timpul acestei perioade de latență clinică există inevitabil niveluri variate de replicare virală. Chiar și în cazurile rare în care pacienții au <50 de copii de ARN al HIV per mililitru în absența terapiei, există practic întotdeauna un anumit grad de replicare virală continuă.

BOALA AVANSATĂ PRODUSĂ DE HIV

La pacienții netratați sau la care terapia nu a controlat adecvat replicarea virală, după o perioadă variabilă (de obicei ani), numărul limfocitelor T CD4+ coboară sub un prag critic (<200/μL), iar pacientul devine foarte sensibil

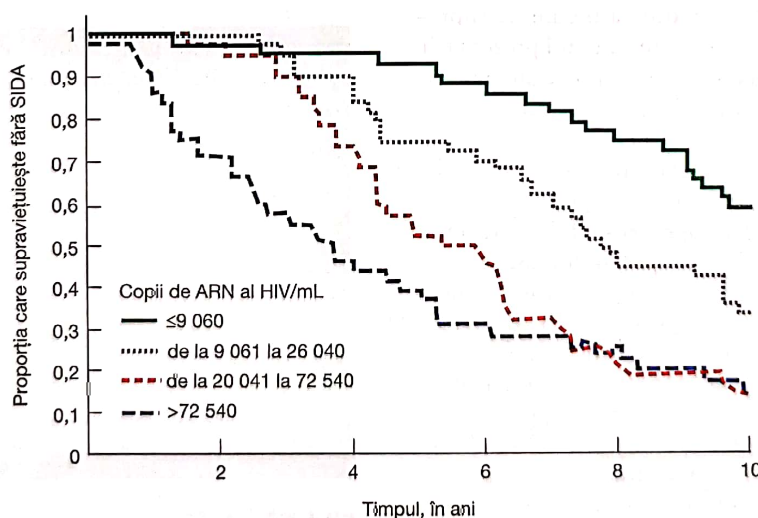


FIGURA 93-22
Relația dintre nivelurile viremiei și ratele de progresie a bolii. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără SIDA, stratificate în funcție de categoriile de bază de ARN al HIV-1 (copii per mililitru). *(După JW Mellors et al: Science 272:1167, 1996.)*

la boli oportuniste (Fig. 93-17). Din acest motiv, definiția de caz a SIDA realizată de CDC cuprinde toate persoanele infectate cu HIV cu numărul limfocitelor T CD4+ sub acest prag (Tabelul 93-1). Pacienții pot prezenta semne și simptome constituționale sau pot dezvolta o boală oportunistă brusc, fără niciun simptom premergător, deși ultima variantă este neobișnuită. Depleția limfocitelor T CD4+ continuă să progreseze implacabil în această perioadă. Nu este neobișnuit ca numărul limfocitelor T CD4+ la pacientul netratat să scadă până la 10/μL sau chiar la zero. În țările în care terapia antiretrovirală combinată și profilaxia și tratamentul infecțiilor oportuniste este accesibil rapid acestor pacienți, supraviețuirea a crescut dramatic chiar și la cei cu boală avansată produsă de HIV. Din contră, pacienții netratați care ajung în această fază de maximă severitate a imunodeficienței decedează de obicei din cauza infecțiilor oportuniste sau a neoplasmelor (vezi mai jos).

SUPRAVIEȚUITORII ȘI NONPROGRESIVII PE TERMEN LUNG

Este importantă distincția dintre sintagmele *supraviețuitor pe termen lung* și *nonprogresiv pe termen lung*. Nonprogresivii pe termen lung (pacienții la care boala nu progresează timp îndelungat) sunt prin definiție supraviețuitori de lungă durată. Totuși, afirmația inversă nu este întotdeauna adevărată.

Un studiu efectuat înainte ca TARC eficientă să fie disponibilă a estimat că circa 13% dintre bărbații homosexuali/bisexuali infectați la o vârstă tânără pot să nu prezinte semne clinice de SIDA timp de peste 20 de ani. La multe dintre aceste persoane statusul de imunodeficiență ar fi putut să progreseze. Totuși, au supraviețuit cu certitudine o perioadă considerabilă. Odată cu apariția terapiei antiretrovirale eficiente, supraviețuirea persoanelor infectate cu HIV a crescut dramatic. La începutul epidemiei de SIDA, înainte ca terapia să fie disponibilă, dacă un pacient avea o infecție oportunistă posibil letală, durata medie de supraviețuire era de 26 de săptămâni de la momentul prezentării. În prezent, o persoană în vârstă de 20 de ani cu infecție cu HIV dintr-o țară cu venituri mari care este tratată adecvat cu TARC poate avea o speranță de viață de cel puțin 50 de ani conform proiecțiilor bazate pe modelele matematice. În prezența TARC, supraviețuirea pe termen lung devine frecventă. Definițiile nonprogresivilor pe termen lung au variat considerabil de-a lungul anilor, astfel încât aceste persoane formează un grup eterogen. Nonprogresivii pe tremen lung au fost descriși prima oară în anii 1990. La început în această categorie erau încadrate persoanele infectate cu HIV de mult timp (≥10 ani), cu numărul de limfocite CD4+ în intervalul normal și stabile pe parcursul anilor fără să primească TARC. Aproximativ 5-15% dintre persoanele infectate cu HIV se încadrau în această categorie de nonprogresivi definită în sens larg. Totuși, acest grup era oarecum eterogen, iar de-a lungul timpului la o proporție semnificativă dintre aceste persoane infecția progresa, necesitând în final terapie. Din acest grup larg a fost identificat un subgrup mult mai redus de nonprogresivi „de elită", care reprezenta sub 1% dintre persoanele cu infecție cu HIV. Aceștia, prin definiție, au niveluri extrem de scăzute de viremie plasmatică și un număr normal de limfocite T CD4+. Trebuie menționat că anumite răspunsuri imune specifice pentru HIV sunt puternice și clar superioare celor ale persoanelor la care infecția cu HIV progresează. În acest grup de nonprogresivi de elită, anumite haplotipuri de HLA de clasă I, în special HLA-B57-01 și HLA-B27-05, sunt reprezentate în exces. În afara acestui subgrup de nonprogresivi de elită, s-a demonstrat că mai mulți alți factori genetici sunt implicați într-o măsură mai mică sau mai mare în controlul replicării virale și deci în rata de progresie a bolii produse de HIV (vezi „Factorii genetici implicați în patogeneza HIV", mai jos).

ORGANELE LIMFOIDE ȘI PATOGENEZA HIV

Indiferent de poarta de intrare a HIV, țesuturile limfoide sunt localizările anatomice principale pentru instituirea și propagarea infecției cu HIV. În pofida utilizării dozărilor viremiei plasmatice pentru a determina nivelul de activitate a bolii, replicarea virală se produce în principal în țesutul limfoid și nu în sânge. Într-adevăr, nivelul de viremie plasmatică reflectă producția de virus în țesutul limfoid.

Unii pacienți prezintă limfadenopatie generalizată progresivă precoce în cursul infecției, în timp ce alții au grade variate de limfadenopatie tranzitorie. Limfadenopatia reflectă activarea celulară și răspunsul imun față de virus în țesutul limfoid, caracterizat în general de hiperplazie foliculară sau a centrilor germinativi. Afectarea țesutului limfoid este practic un numitor comun al tuturor pacienților cu infecție cu HIV, chiar și al celor fără limfadenopatie ușor de depistat.

Examinarea simultană a țesutului limfoid și a sângelui periferic la pacienți și la maimuțe în timpul diferitelor stadii ale infecției cu HIV, respectiv cu SIV a condus la informații substanțiale privind patogeneza bolii produse de HIV.



FIGURA 93-23
HIV în ganglionul limfatic al unei persoane cu infecție cu HIV. Prin hibridizare *in situ*, folosind o sondă moleculară marcată radioactiv, se evidențiază o celulă individuală infectată cu HIV care exprimă ARN al HIV. Fotografie originală ×500. *(Adaptat după G Pantaleo, AS Fauci: Nature 362:355,1993.)*

La început, în majoritatea studiilor cu oameni, ganglionii limfactici periferici au fost folosiți predominant drept sursă de țesut limfoid. Studiile mai recente la maimuțe și la oameni s-au concentrat pe GALT, unde are loc cea mai precoce explozie a replicării virale în asociere cu depleția marcată a limfocitelor T CD4+. În studiile detaliate asupra țesutului din ganglionii limfatici periferici, folosind o combinație de tehnici bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru detectarea ADN-ului HIV și a ARN-ului HIV în țesuturi și a ARN-ului HIV în plasmă, hibridizarea *in situ* pentru ARN-ul HIV și microscopie optică și electronică, s-a conturat următorul tablou: în timpul infecției cu HIV acute cauzate de transmiterea prin mucoase, replicarea virală se amplifică progresiv de la celulele limfoide dispersate din lamina propria la țesutul limfoid de drenaj, conducând la niveluri crescute de viremie plasmatică. GALT joacă un rol major în amplificarea replicării virale, iar virusul diseminează în țesutul limfoid periferic. Se produce un grad important de activare celulară (vezi mai jos), reflectat în hiperplazia foliculară sau a centrilor germinativi. În acest moment, cantități foarte mari de virioni extracelulari (atât infecțioși, cât și defectivi) sunt captați în prelungirile celulelor dendritice foliculare (CDF), în centrii germinativi ai ganglionilor limfatici. Virionii care au atașate pe suprafața lor componente ale complementului se leagă de suprafața CDF prin interacțiunea cu receptorii pentru complement și probabil prin intermediul receptorilor Fc, care leagă anticorpii atașați de virioni. Hibridizarea *in situ* relevă expresia virusurilor în celulele individuale din zona paracorticală și, într-o măsură mai mică, din centrul germinativ **(Fig. 93-23)**. Persistența virusului captat după tranziția de la infecția acută la cea cronică reflectă probabil o stare stabilă în care virusul captat suferă un proces de turnover și este înlocuit de noii virioni produși încontinuu. Virusul captat, fie ca virion întreg, fie ca anvelopă, joacă rolul de activator continuu al limfocitelor T CD4+, stimulând astfel replicarea virusului.

În timpul fazei precoce a bolii produse de HIV, arhitectura centrilor germinativi este păstrată în general și aceștia pot fi hiperplazici din cauza proliferării *in situ* a celulelor (în marea majoritate limfocite B) și a recrutării diverselor tipuri de limfocite (limfocite B, limfocite T CD4+ și CD8+) în ganglionii limfatici. Studiile bazate pe microscopie electronică au demonstrat prezența unei rețele fine de CDF cu multe prelungiri lungi, digitiforme, care înconjoară practic fiecare limfocit din centrul germinativ. Se pot observa virionii extracelulari atașați de prelungiri, deși CDF par să fie relativ sănătoase. Captarea antigenului este o funcție normală fiziologică a CDF, ce prezintă antigenul limfocitelor B și contribuie la crearea memoriei limfocitelor B. Totuși, în cazul HIV, virionii captați joacă rolul unei surse persistente de activare celulară, conducând la secretarea de citokine proinflamatorii precum interleukina (IL) 1β, factorul de necroză tumorală (TNF) α și IL-6, care pot stimula replicarea virală în celulele infectate (vezi mai jos). Mai mult decât atât, deși virusul captat este înconjurat de anticorpi neutralizanți, s-a demonstrat că unii dintre acești virioni rămân infecțioși pentru limfocitele T CD4+ în timp ce sunt atașați de prelungirile CDF. Limfocitele T CD4+ care migrează în centrul germinativ pentru a ajuta limfocitele B să genereze un răspuns imun specific pentru HIV sunt susceptibile de a fi infectate de acești virioni captați. Astfel, în cadrul infecției cu HIV, funcția fiziologică normală a sistemului imunitar care contribuie la eliminarea virusului, precum și la generarea unui răspuns imun specific, poate avea și consecințe negative.

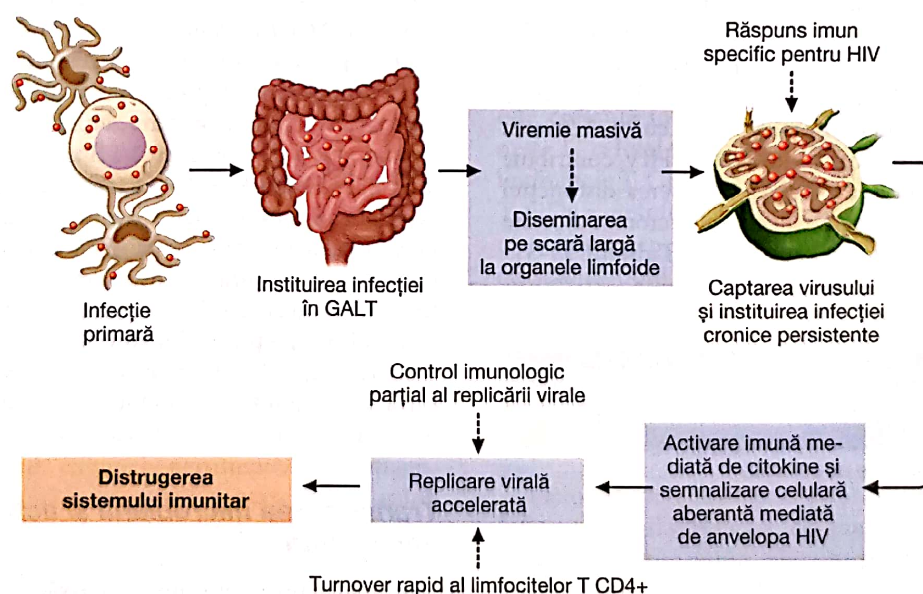


FIGURA 93-24
Evenimentele ce se petrec de la infecția cu HIV primară până la instalarea infecției cronice persistente și în final la distrugerea sistemului imunitar. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. LTC, limfocite T citolitice; GALT, țesutul limfoid asociat tractului gastrointestinal.

Pe măsură ce boala progresează, arhitectura centrilor germinativi începe să prezinte modificări. Microscopia electronică evidențiază organite balonizate, iar CDF încep să intre în apoptoză. Mecanismele morții celulare a CDF rămân neclare. Microscopia electronică nu evidențiază replicare virală intensă sau înmugurirea virionilor în cantitate mare. Acest proces de moarte a CDF este acompaniat de depunerea de colagen, conducând la deteriorarea ireversibilă a centrilor germinativi. Pe măsură ce boala progresează la un stadiu avansat, există distrugerea completă a arhitecturii centrilor germinativi, însoțită de dezmembrarea rețelei de CDF și scăderea importantă a numărului de CDF. În această etapă, ganglionii limfatici sunt „epuizați". Această distrugere a componentelor țesutului limfoid constituie imunodeficiența cauzată de boala HIV și contribuie la imposibilitatea de a controla replicarea HIV (care conduce de obicei la niveluri crescute ale viremiei plasmatice la pacientul netratat sau tratat neadecvat) și la incapacitatea de a construi răspunsuri imune adecvate față de patogenii oportuniști. Evenimentele începând cu infecția primară până la distrugerea sistemului imunitar sunt ilustrate în **Fig. 93-24**. Recent, studiile pe primate nonumane și unele studii la oameni au analizat GALT în diferite stadii ale bolii produse de HIV. În interiorul GALT, nivelul bazal de activare în asociere cu activarea celulară mediată de virus conduce la infecția și eliminarea a 50-90% din limfocitele T CD4+ din intestin. Amploarea acestei afectări precoce a GALT, care constituie o componentă majoră a țesutului limfoid din corp, ar putea juca un rol în determinarea potențialului de recuperare imunologică a subgrupului de celule cu memorie.

ACTIVAREA IMUNĂ, INFLAMAȚIA ȘI PATOGENEZA HIV

Activarea sistemului imunitar și inflamația în diferite grade sunt componentele esențiale ale oricărui răspuns imun adecvat față de un antigen străin. Totuși, activarea imună și inflamația, care pot fi considerate aberante la persoanele cu infecție cu HIV, joacă un rol esențial în patogeneza bolii produse de HIV și a altor afecțiuni cronice asociate cu ea. Activarea imună și inflamația la persoana infectată cu HIV contribuie substanțial la (1) replicarea HIV, (2) inducerea disfuncției imune și (3) incidența crescută a afecțiunilor cronice asociate cu inflamația și activarea imună persistentă **(Tabelul 93-3)**.

TABELUL 93-3

AFECȚIUNI ASOCIATE CU ACTIVAREA IMUNĂ PERSISTENTĂ ȘI INFLAMAȚIA LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

- Sindrom de îmbătrânire accelerată
- Fragilitate osoasă
- Neoplasme
- Boli cardiovasculare
- Diabet
- Boală renală
- Boală hepatică
- Disfuncție neurocognitivă

Inducerea replicării HIV de către activarea imună aberantă

Sistemul imunitar se află în mod normal în stare de homeostazie, în așteptarea stimulării de către antigenii străini. Odată ce răspunsul imun face față și elimină antigenul, sistemul revine la starea relativă de repaus. Acest fapt nu se întâmplă în general în infecția cu HIV, unde, la pacientul netratat, replicarea virală este aproape invariabil durabilă și sistemul imunitar este activat persistent. Replicarea HIV are eficiență maximă în limfocitele T CD4+ activate. În infecția cu HIV, activarea cronică asigură substratul celular necesar pentru replicarea virală persistentă pe tot parcursul bolii produse de HIV, în special la pacienții netratați și în grade variabile la anumiți pacienți care primesc TARC și ale căror niveluri de viremie plasmatică sunt suprimate sub nivelul de detecție al testelor standard. Dintr-un punct de vedere virusologic, deși limfocitele T CD4+ aflate în repaus pot fi infectate cu HIV, revers-transcripția, integrarea și răspândirea virusului sunt mult mai eficiente în celulele activate. Mai mult decât atât, activarea celulară induce expresia virusului în celulele infectate latent cu HIV. În esență, activarea imună și inflamația asigură motorul care stimulează replicarea HIV. Pe lângă factorii endogeni, precum citokinele, mai mulți factori exogeni, cum ar fi alți microbi asociați cu creșterea activării celulare, pot stimula replicarea HIV și astfel pot avea efecte importante asupra patogenzei HIV. Coinfecția *in vivo* sau *in vitro* cu mai multe virusuri, precum HSV tipurile 1 și 2, citomegalovirusul (CMV), herpesvirusul uman (HHV) 6, virusul Epstein-Barr (EBV), VHB, adenovirusul și HTLV-I, stimulează expresia HIV. În plus, s-a demonstrat că infestarea cu nematode este asociată cu o stare crescută de activare imună care facilitează replicarea HIV; în anumite studii, deparazitarea gazdei infectate a condus la scăderea viremiei plasmatice. S-a arătat că două boli foarte importante pe glob, malaria și tuberculoza (TB), cresc încărcătura de HIV la pacienții coinfectați. La nivel mondial, *Mycobacterium tuberculosis* produce cea mai frecventă infecție oportunistă la pacienții cu infecție cu HIV (Cap. 70). Pe lângă faptul că persoanele cu infecție cu HIV au o probabilitate mai mare de a dezvolta TB activă după expunere, s-a demonstrat că TB activă poate accelera evoluția infecției cu HIV. S-a arătat și că nivelurile de viremie plasmatică sunt mult mai crescute la pacienții cu infecții cu HIV și TB active care nu primesc TARC, în comparație cu nivelurile de dinainte de dezvoltarea TB și cu cele de după tratarea cu succes a tuberculozei active. Situația este similară în cazul interacțiunii dintre HIV și paraziții care produc malaria (Cap. 119). Infecția acută cu *Plasmodium falciparum* la pacienții cu infecție cu HIV crește încărcătura virală, care revine la normal după tratarea cu succes a malariei.

Translocarea microbiană și activarea imună persistentă

Un mecanism propus al activării imune persistente implică deteriorarea barierei mucoase din intestin din cauza replicării HIV în țesutul limfoid submucos și a afectării acestuia. Ca rezultat al acestei deteriorări, există o creștere a produșilor bacterieni, în special a lipopolizaharidelor (LPZ),

care sunt translocate din lumenul intestinal, prin mucoasa deteriorată, în circulație, conducând la activare imună persistentă și inflamație. Acest efect poate persista chiar și după ce încărcătura virală a HIV scade sub 50 copii/mL prin TARC. Se crede că la patogeneza infecției cu HIV contribuie și depleția limfocitelor T producătoare de IL-17 din GALT, responsabile de apărarea împotriva bacteriilor extracelulare și a fungilor.

Activarea imună persistentă și inflamația induc disfuncția imunologică

Starea de activare din infecția cu HIV este reflectată de: hiperactivarea limfocitelor B, care conduce la hipergamaglobulinemie; turnoverul crescut al limfocitelor; activarea monocitelor; expresia markerilor de activare pe suprafața limfocitelor T CD4+ și CD8+; creșterea apoptozei celulare asociată activării; hiperplazia ganglionilor limfatici precoce în cursul bolii; creșterea secreției de citokine proinflamatorii, în special IL-6; niveluri crescute de proteină C reactivă cu sensibilitate crescută, fibrinogen, D-dimeri, neopterină, β2-microglobulină, interferon labil la acid, receptori (R) solubili (s) pentru IL-2, sTNFR, sCD27 și sCD40L; și fenomene autoimune (vezi „Fenomenele autoimune" mai jos). Chiar și în absența infecției directe a celulelor țintă, proteinele din anvelopa HIV pot interacționa cu receptorii celulari (molecule CD4 și receptori pentru chemokine), transmițând semnale de activare puternice care conduc la fluxul de calciu, fosforilarea anumitor proteine implicate în transducerea semnalului, co-localizarea proteinelor citoplasmatice, inclusiv a celor implicate în traficul de celule, disfuncție imunitar și, în anumite circumstanțe, apoptoză. Dintr-o perspectivă imunologică, expunerea cronică a sistemului imunitar la un anumit antigen timp îndelungat poate conduce în final la incapacitatea de a susține un răspuns imun adecvat la antigenul în cauză. În multe infecții virale cronice, inclusiv în infecția cu HIV, viremia persistentă se asociază cu „epuizarea funcțională" și apoptoza limfocitelor T cu specificitate de virus. S-a demonstrat că acest fenomen poate fi mediat, cel puțin parțial, de interacțiunea PD-1, care are o exprimare crescută pe majoritatea limfocitelor T specifice pentru HIV, cu liganzii săi (PD-L1 și PD-L2) de pe celulele prezentatoare de antigen și de pe celulele epiteliale, conducând la moartea sau areactivitatea limfocitelor T. Mai mult decât atât, abilitatea sistemului imunitar de a răspunde la un spectru larg de antigeni poate fi compromisă dacă celulele imunocompetente sunt menținute în stare de activare cronică.

Efectele negative ale activării imune cronice asupra progresiei bolii produse de HIV sunt bine stabilite. La fel ca în majoritatea cazurilor de expunere persistentă la un antigen, gazda trebuie să mențină activarea suficientă a răspunsurilor cu specificitate de antigen (HIV), dar și să prevină activarea excesivă și deteriorarea țesuturilor potențial mediată imun. Anumite studii sugerează că mecanismele normale de imunosupresie care acționează pentru a păstra activarea hiperimună în funcțiune, în special limfocitele T reglatoare (T-reg) CD25+, FoxP3+, CD4+, pot fi disfuncționale sau distruse în contextul bolii avansate produse de HIV.

Afecțiuni medicale asociate cu activarea imună persistentă și inflamația în boala produsă de HIV

Pe măsură ce a crescut durata de supraviețuire a persoanelor cu infecție cu HIV, a devenit clar că unele afecțiuni medicale nerecunoscute anterior sunt asociate cu boala produsă de HIV și că aceste complicații se află în legătură cu activarea imună și inflamația cronică (Tabelul 93-3). Aceste complicații pot apărea chiar și după ce pacienții au avut timp de câțiva ani controlul adecvat al replicării virale (viremia plasmatică sub nivelurile detectabile). Un rol aparte este jucat de disfuncția celulelor endoteliale și de legătura acesteia cu bolile cardiovasculare. Printre alte afecțiuni cronice raportate se numără fragilitatea osoasă, anumite neoplazii, disfuncția imunitară persistentă, diabetul, boala renală și hepatică și disfuncția neurocognitivă, astfel conturându-se o imagine de ansamblu a îmbătrânirii accelerate.

Apoptoza

Apoptoza este o formă de moarte celulară programată, reprezentând un mecanism normal de eliminare a celulelor epuizate în organogeneză, ca și în proliferarea celulară din cursul răspunsului imun normal. Apoptoza este în mare parte dependentă de activarea celulară, iar activarea celulară aberantă asociată bolii produse de HIV se corelează cu un proces accentuat de apoptoză. HIV poate declanșa ambele căi ale apoptozei, Fas-dependentă și Fas-independentă. Printre mecanismele implicate în acest proces se numără creșterea producerii (suprareglarea) Fas și a ligandului Fas, creșterea producerii caspazei 1 și a caspazei 6, scăderea exprimării (subreglarea) proteinei antiapoptotice Bcl-2 și activarea kinazelor dependente de ciclină. Anumite produse ale genelor virale, printre care Env, Tat și Vpr, au fost asociate cu susceptibilitatea crescută la apoptoză. Pe de altă parte, s-a demonstrat că Nef are proprietăți antiapoptotice. Mai multe studii, printre care cele în care s-a studiat țesutul limfoid, au demonstrat că rata de apoptoză este crescută în infecția cu HIV și că apoptoza se întâlnește la celulele „martor" (neimplicate direct), cum ar fi limfocitele T CD8+ și limfocitele B, precum și limfocitele T CD4+ neinfectate. Intensitatea apoptozei se corelează cu statusul general de activare a sistemului imunitar și nu cu stadiul bolii sau cu încărcătura virală. Este posibil ca apoptoza nespecifică a celulelor imunocompetente legată de activarea imună să contribuie la anomaliile imunologice din boala produsă de HIV.

Fenomenele autoimune

Fenomenele autoimune care sunt comune la indivizii infectați cu HIV reflectă, cel puțin parțial, activarea cronică a sistemului imun, precum și mimetismul molecular al componentelor virale. Deși aceste fenomene apar în mod obișnuit în absența bolii autoimune, a fost descris un spectru larg de manifestări clinice care pot fi asociate cu autoimunitatea (vezi „Boli imunologice și reumatologice" mai jos în acest capitol). Fenomenele autoimune

includ anticorpi antilimfocitari și, mai rar, antiplachetari și antineutrofilici. Anticorpii antiplachetari prezintă o oarecare relevanță clinică prin faptul că pot contribui la trombocitopenia din boala produsă de HIV (vezi mai jos). Au fost raportați anticorpi împotriva componentelor celulare nucleare și citoplasmatice, anticorpi anticardiolipină, anti-molecule CD4 și CD43, anti-C1q-A, împotriva regiunilor variabile ale lanțurilor α, β și γ ale receptorilor limfocitelor T, anti-Fas, împotriva colagenului denaturat și anti-IL-2. În plus, au mai fost raportați autoanticorpi împotriva unui număr mare de proteine serice, printre care albumină, imunoglobulină și tiroglobulină. Există o reactivitate antigenică încrucișată între proteinele HIV (gp120 și gp41) și determinanții CMH II, și a fost raportată prezența anticorpilor anti-CMH II în infecția cu HIV. Acești anticorpi au potențialul de a duce la eliminarea celulelor ce exprimă CMH II pe suprafața lor, printr-un mecanism de citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (CCDA), deși acest fapt nu a fost clar. În plus, există regiuni omologe între glicoproteinele de anvelopă HIV și IL-2, precum și moleculele CMH de clasă I. În infecția cu HIV fost raportată creșterea apariției și/sau a exacerbării anumitor boli autoimune. Printre acestea se numără psoriazisul, purpura trombocitopenică idiopatică, boala Graves, sindromul anticorpilor antifosfolipidici și ciroza biliară primitivă. Odată cu folosirea pe scară largă a terapiei antiretrovirale eficiente, *sindromul inflamator de reconstrucție imună* (SIRI, *eng.* IRIS) a devenit din ce în ce mai frecvent. SIRI este un fenomen asemănător unei reacții autoimune caracterizat prin deteriorarea paradoxală a stării clinice, în general limitată la un anumit sistem de organe, la persoanele la care TARC a fost inițiată recent. Se asociază cu scăderea încărcăturii virale și cu recuperarea cel puțin parțială a competenței imune, care este asociată de obicei cu creșterea numărului de limfocite T CD4+. Imunopatogeneza pare să fie legată de o creștere a răspunsului imun împotriva prezenței antigenilor reziduali, care de obicei sunt microbieni și se întâlnesc frecvent în cazul coinfecției cu *Mycobacterium tuberculosis* și al criptococozei. Acest sindrom este discutat în detaliu în continuare.

REȚEAUA CITOKINELOR ÎN PATOGENEZA BOLII ASOCIATE HIV

Sistemul imunitar este reglat homeostatic printr-o rețea de citokine imunoreglatoare, ce sunt pleiotrope și în exces, funcționând în manieră paracrină și autocrină. Ele sunt exprimate continuu, chiar și în perioadele de aparent repaus al sistemului imunitar. La perturbarea sistemului imunitar printr-o provocare antigenică are loc creșterea în grade variate a expresiei citokinelor. S-a demonstrat că citokinele, componente importante ale acestei rețele imunoreglatoare, joacă un rol major în reglarea expresiei HIV *in vitro*. S-a demonstrat modularea potentă a expresiei HIV fie prin manipularea citokinelor endogene, fie prin adăugarea de citokine exogene în cultură. Printre citokinele care induc sau accentuează expresia HIV în unul sau în mai multe dintre aceste sisteme se numără IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, IL-18, TNF-α, TNF-β, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF). IL-18 joacă un rol și în apariția sindromului de lipodistrofie asociat HIV. Dintre aceste citokine, cea mai consistentă și mai puternică inducere a expresiei HIV o au *citokinele proinflamatorii* TNF-α, IL-1β și IL-6. Interferonul (IFN) α, IFN β și IL-32 suprimă replicarea HIV, în timp ce factorul de creștere transformator (TGF) β, IL-4, IL-10 și IFN-γ pot avea o acțiune fie inductoare, fie supresoare asupra expresiei HIV, în funcție de sistemul implicat. IL-27 suprimă replicarea HIV prin inducerea genelor asociate IFN. CC-*chemokinele* RANTES (CCL5), proteina proinflamatorie macrofagică (MIP) 1α (CCL3) și MIP-1β (CCL4) inhibă acțiunea infectantă a tulpinilor HIV-1 R5, precum și răspândirea lor, în timp ce *factorul derivat din celulele stromale* (SDF) 1 are același efect asupra tulpinilor X4 (vezi mai jos). S-a demonstrat că familia de citokine a alfa defensinei inhibă ambele tipuri de virusuri R5 și X4, iar alți factori solubili care nu au fost caracterizați în totalitate inhibă replicarea HIV.

Mecanismul molecular al reglării HIV este cel mai bine înțeles pentru TNF-α, care activează proteinele NF-kB, ce funcționează ca activatori transcripționali ai expresiei HIV. Despre efectul IL-1β de inducere a HIV se crede că apare la nivelul transcripției virale în manieră independentă de NF-kB. IL-6, GM-CSF și IFN-γ reglează expresia HIV în cea mai mare măsură prin mecanisme posttranscripționale. În plasmă și în lichidul cefalorahidian (LCR) s-au evidențiat niveluri crescute de TNF-α și IL-6, iar în ganglionii limfatici ai pacienților infectați cu HIV s-a demonstrat, de asemenea, creșterea expresiei TNF-α, IL-1β, INF-γ și IL-6. Mecanismele prin care CC-chemokinele RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) și MIP-1β (CCL4) inhibă infecția cu tulpini HIV R5 sau SDF-1 blochează tulpinile de HIV X4 implică blocarea legării virusului la coreceptorul său, la receptorul pentru CC-chemokine CCR5, respectiv la receptorul pentru CXC-chemokine CXCR4. Totuși, câteva CC-chemokine, printre care CCL3, -4 și -5, dar nu doar acestea, induc semnale intracelulare care de fapt stimulează infecția cu tulpini X4 ale virusului, atât la nivelul intrării, cât și după intrare. Mecanismele prin care alți factori, mai puțin bine caracterizați, inhibă replicarea HIV nu sunt pe deplin înțelese.

Blocarea citokinelor endogene inductoare ale HIV sau adăugarea inhibitorilor citokinelor supresoare ale HIV în culturi de sânge periferic și celule mononucleare din ganglionii limfatici provenite de la persoanele infectate cu HIV a demonstrat că replicarea HIV este controlată strâns de citokinele endogene ce acționează sinergic în manieră autocrină și paracrină, similară funcției lor fiziologice din reglarea sistemului imunitar. Într-adevăr, nivelul net al replicării virale la o persoană infectată cu HIV reflectă, cel puțin parțial, echilibrul dintre factorii inductori și cei supresori ai gazdei, mediat în principal de citokine. În sfârșit, secreția anumitor citokine proinflamatorii și imunoreglatoare este atât o consecință a activării aberante a sistemului imunitar asociate infecției cu HIV, cât și un mecanism de propagare a procesului de activare celulară aberantă (vezi „Activarea imună, inflamația și patogeneza HIV", mai sus în acest capitol).

TURNOVERUL LIMFOCITELOR ÎN INFECȚIA CU HIV

Sistemul imunitar al pacienților cu infecție cu HIV este caracterizat de creșterea importantă a reînnoirii limfocitare (a turnoverului limfocitar), care este redusă imediat prin TARC eficientă. Studiile care utilizează marcarea *in vivo* sau *in vitro* a limfocitelor în faza S a ciclului celular au demonstrat o corelație strânsă între gradul de turnover limfocitar și nivelurile plasmatice de ARN al HIV. Această creștere a turnoverului se întâlnește la limfocitele T CD4+ și CD8+, precum și B, și poate fi observată în sângele periferic și în țesutul limfoid. Modelele matematice derivate din aceste date sugerează că putem privi rezerva (*pool*) limfoidă ca fiind formată din subpopulații de celule distincte din punct de vedere dinamic care sunt afectate de infecția cu HIV în mod diferențiat. O consecință majoră a infecției cu HIV pare să fie trecerea celulelor dintr-un *pool* mai puțin activ într-unul cu o rată de turnover mai crescută. Este posibil ca o consecință a ratei mai crescute de turnover să fie o rată mai mare a morții celulare. Rolul timusului în homeostazia limfocitelor T adulte umane și în patogeneza HIV reprezintă un subiect controversat. În timp ce unele date indică un rol important al timusului în menținerea numărului de limfocite T și sugerează că afectarea funcției timice poate fi responsabilă de scăderea numărului de limfocite T CD4+ observată în infecția cu HIV, alte studii au concluzionat că timusul joacă un rol minor în patogeneza bolii produse de HIV. Printre datele care susțin rolul important al timusului sunt cele care arată creșterea nivelurilor de fragmente circulare de excizie ale receptorilor limfocitelor T (TREC) ulterior inițierii TARC. TREC sunt un produs secundar al dezvoltării limfocitului T și reprezintă fragmente epizomale de ADN, excizate în timpul rearanjării genei pentru receptorul limfocitului T. Nivelurile de TREC vor fi rezultatul net al modificărilor în cadrul producției timice asociate modificărilor în cadrul turnoverului limfocitelor T. Creșterea producției timice și/sau scăderea turnoverului limfocitelor T vor conduce la creșterea nivelurilor de TREC. Deși este clar că nivelurile de TREC cresc după inițierea TARC, nu este clar dacă aceasta este consecința creșterii producției timice sau a scăderii turnoverului limfocitelor T.

ROLUL RECEPTORILOR ȘI AL CORECEPTORILOR VIRALI ÎN PATOGENEZA HIV

Așa cum a fost menționat mai devreme, HIV utilizează împreună cu CD4 doi coreceptori majori pentru a se lega, a fuziona și a pătrunde în celulele țintă. Acești coreceptori sunt CCR5 și CXCR4, receptori și pentru anumite chemokine endogene. Tulpinile de HIV care utilizează coreceptorul CCR5 poartă denumirea de *virusuri R5*, iar cele care utilizează CXCR4 se numesc *virusuri X4*. Multe tulpini de virus au *tropism dual*, în sensul că utilizează și CCR5, și CXCR4, acestea purtând denumirea de *virusuri R5X4*.

Liganzii chemokinici naturali pentru coreceptorii majori ai HIV pot bloca rapid pătrunderea HIV. De exemplu,

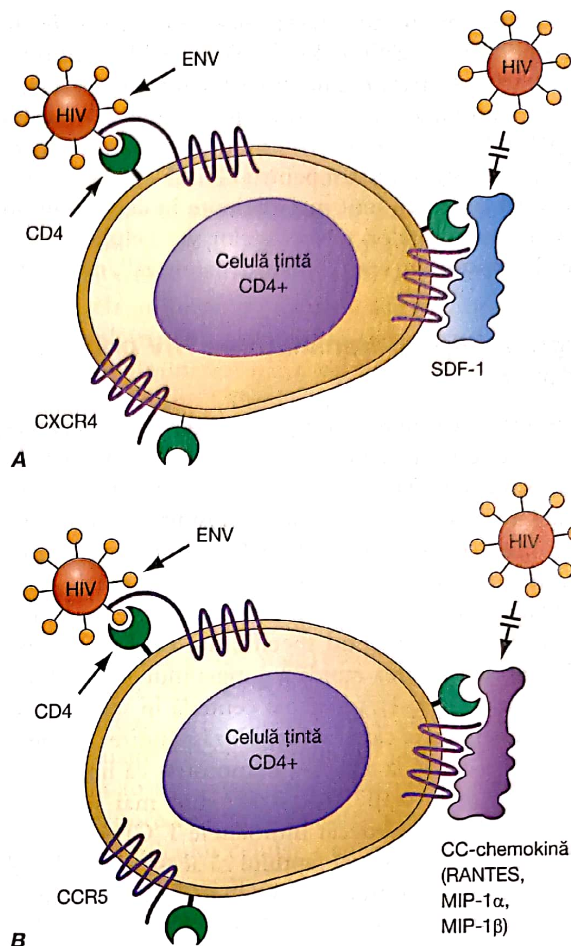


FIGURA 93-25
Model pentru rolul coreceptorilor CXCR4 și CCR5 în legarea și pătrunderea eficientă ale tulpinilor X4 (***A***) și R5 (***B***) de HIV-1 în celulele țintă CD4+. Blocarea acestui eveniment inițial din ciclul vital al virusului poate fi obținută prin inhibarea legării la coreceptor de către ligandul normal al receptorului în cauză. Ligandul pentru CXCR4 este factorul derivat din celule stromale 1 (SDF-1); liganzii pentru receptorul CCR5 sunt RANTES, MIP-1α și MIP-1β.

CC-chemokinele RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) și MIP-1β (CCL4), liganzii naturali pentru CCR5, blochează intrarea virusurilor R5, în timp ce SDF-1, ligandul natural pentru CXCR4, blochează intrarea virusurilor X4. Mecanismul de inhibiție a pătrunderii virusului în celulă este o inhibiție sterică a legării, independentă de transducerea semnalului **(Fig. 93-25)**.

Virusul care se transmite este aproape invariabil un virus R5, care predomină în timpul etapelor precoce ale bolii produse de HIV. La circa 40% dintre persoanele cu infecție cu HIV există o tranziție la un virus predominant X4, care se asociază cu progresia relativ rapidă a bolii. Totuși, la cel puțin 60% dintre persoanele infectate, boala progresează cu menținerea predominanței unui virus R5. Trebuie subliniat că virusurile C, spre deosebire de alte subgrupuri, nu schimbă aproape niciodată tropismul din CCR5 în CXCR4; motivul acestei diferențe este neclar.

Baza tropismului diferitelor glicoproteine de anvelopă pentru CCR5 sau CXCR4 se leagă de abilitatea anvelopei HIV, incluzând a treia regiune variabilă (bucla V3) a gp120, de a interacționa cu acești coreceptori. În acest caz, legarea gp120 de CD4 induce o modificare de conformație a gp120 care crește afinitatea pentru CCR5 (vezi mai sus). În sfârșit, virusurile R5 sunt mai eficiente în ceea ce privește infectarea monocitelor/macrofagelor și a celulelor microgliale ale creierului (vezi „Neuropatogeneză", mai jos).

Integrina α4β7 și transmiterea HIV prin mucoase

A fost raportat un receptor pentru HIV identificat recent; acesta nu este necesar pentru legarea și fuziunea virusului cu limfocitul T CD4+ țintă sau pentru replicarea virală, dar probabil joacă un rol important în transmiterea HIV la nivelul suprafețelor mucoase, cum ar fi tractul genital și intestinul. Integrina α4β7, ce reprezintă receptorul de ghidare intestinal pentru limfocitele T periferice, se leagă în forma sa activată de un tripeptid specific din bucla V2 a gp120, conducând la activarea rapidă a antigenului asociat funcției leucocitare 1 (LFA-1), integrina centrală în stabilirea sinapselor virusologice, care facilitează răspândirea eficientă a HIV de la o celulă la alta. S-a demonstrat că limfocitele T CD4+ bogate în α4β7 ($\alpha4\beta7^{high}$) sunt mai susceptibile la infecția productivă decât limfocitele T CD4+ sărace în α4β7($\alpha4\beta7^{low-neg}$) datorită faptului că acest subset de celule este îmbogățit cu limfocite T CD4+ active din punct de vedere metabolic, bogate în CCR5 ($CCR5^{high}$). Aceste celule sunt prezente în suprafețele mucoasei intestinale și a tractului genital. Foarte important, s-a demonstrat faptul că virusul transmis în timpul expunerii pe cale sexuală se leagă mult mai eficient de α4β7 decât virusul care se diferențiază în timp prin mutații, în special cele care presupun acumularea de situsuri de glicozilare, de cel de la momentul transmiterii (vezi „Etapele precoce ale infecției cu HIV: infecția primară și diseminarea inițială a virusului", mai sus).

ȚINTELE CELULARE ALE HIV

Deși limfocitele T CD4+ și, într-o măsură mai mică, celulele CD4+ ale liniei monocitare sunt principalele ținte ale HIV, practic orice celulă ce exprimă molecula CD4 împreună cu moleculele coreceptorului (vezi mai sus și mai jos) poate fi potențial infectată de HIV. S-a observat că celulele dendritice circulante exprimă niveluri scăzute de CD4 și, în funcție de stadiul lor de maturare, acestea pot fi infectate cu HIV. Celulele epidermice Langerhans exprimă CD4 și au fost infectate cu HIV *in vivo*, deși, așa cum s-a demonstrat *in vivo* în cazul celulelor dendritice CDF și limfocitelor B, acestea tind mai degrabă să lege și să transfere virusul limfocitelor T CD4+ activate decât să fie infectate productiv.

In vitro s-a observat infectarea cu HIV a unui număr mare de celule și linii celulare ce exprimă niveluri scăzute de CD4, CD4 nedetectabil sau numai ARNm CD4. Totuși, câtă vreme singurele celule la care s-a demonstrat în mod inechivoc infectarea cu HIV și care pot susține replicarea virală sunt limfocitele T CD4+ și celulele liniei monocito-macrofagice, relevanța infectării *in vitro* a altor tipuri celulare este discutabilă.

De o relevanță clinică potențial importantă este demonstrarea că celulele precursoare timice, despre care se presupunea că nu prezintă molecule CD3, CD4 și CD8, exprimă de fapt niveluri scăzute de CD4 și pot fi infectate cu HIV *in vitro*. În plus, celulele epiteliului timic uman transplantate la un șoarece cu imunodeficiență pot fi infectate cu HIV prin inocularea directă a virusului în timus. Având în vedere că aceste celule pot juca un rol în regenerarea normală a limfocitelor T CD4+, este posibil ca infectarea și depleția lor să contribuie, cel puțin în parte, la incapacitatea rezervei de limfocite T CD4+ de a se reface complet la persoanele infectate la care terapia antiretrovirală a putut să realizeze suprimarea replicării virale până la <50 de copii de ARN al HIV per mililitru (vezi mai jos). În plus, a fost demonstrată *in vivo* infectarea celulelor precursorilor monocitari CD 34+ la pacienții cu boală avansată produsă de HIV. Este posibil ca aceste celule să exprime niveluri scăzute de CD4, astfel încât nu este nevoie să fie invocat un mecanism independent de CD4 pentru a explica infecția.

ANOMALIILE CELULELOR MONONUCLEARE

Limfocitele T CD4+

Leziunea imunopatogenă primară din infecția cu HIV implică limfocitele T CD4+, iar spectrul de anomalii ale acestora în infecția cu HIV avansată este larg. Defectele sunt atât cantitative, cât și calitative și implică practic fiecare componentă a sistemului imunitar, indicând dependența esențială a integrității acestuia de funcția de inductor/helper a limfocitelor T CD4+. În boala avansată produsă de HIV, majoritatea defectelor imunologice observate pot fi în final explicate de depleția cantitativă a limfocitelor T CD4+. Totuși, la pacienții în faza precoce a infecției poate fi demonstrată disfuncția limfocitelor T chiar și când numărul limfocitelor T CD4+ se află la limita inferioară a normalului. Gradul și spectrul disfuncțiilor crește pe măsură ce boala progresează. Una dintre primele anomalii detectate este un defect în răspunsul imun de memorie antigenică, precum în cazul toxinei tetanice și al gripei, în timp ce celulele mononucleare pot încă să răspundă normal la stimularea mitogenică. Într-adevăr, defectele celulelor cu memorie centrale reprezintă o componentă critică a imunopatogenezei HIV. Pierderea progresivă a limfocitelor T CD4+ cu specificitate de antigen are implicații importante asupra controlului infecției cu HIV. În această privință există o corelație între menținerea răspunsurilor proliferative ale limfocitelor T CD4+ specifice pentru HIV și controlul îmbunătățit al infecției. S-a observat că fiecare funcție a limfocitului T poate fi anormală într-un anumit stadiu al infecției cu HIV. Depleția limfocitelor T CD4+ specifice pentru HIV polifuncționale, în special a celor ce produc IL-2, are loc precoce în cursul bolii, în timp ce limfocitele T CD4+ care produc IFN se mențin mai mult și nu se corelează cu controlul viremiei HIV. Pierderea limfocitelor T

TABELUL 93-4

MECANISMELE DISFUNCȚIEI ȘI ALE DEPLEȚIEI LIMFOCITELOR T CD4+

MECANISME DIRECTE	MECANISME INDIRECTE
Pierderea integrității membranei plasmatice ca urmare a înmuguririi virale	Evenimente de semnalizare intracelulară aberantă
Acumularea de ADN viral neintegrat	Autoimunitate
Interferența cu procesarea ARN-ului celular	Distrugerea „martorilor inocenți", a celulelor învelite cu antigen viral
Evenimente de autofuziune intracelulară gp120-CD4	Apoptoză
Formarea de sinciții	Inhibarea limfopoiezei
	Moartea celulară indusă de activare
	Eliminarea celulelor infectate cu HIV prin răspunsuri imune cu specificitate de virus

CD4+ polifuncționale producătoare de IL-2 se asociază și cu scăderea capacității de suprareglare a ligandului CD40, care poate contribui la dereglarea funcției limfocitului B observată în boala produsă de HIV. Printre alte anomalii se numără: diminuarea exprimării receptorilor pentru IL-2, producția defectuoasă de IL-2, scăderea expresiei receptorului IL-7 (CD127) și scăderea proporției de limfocite T CD4+ care exprimă CD28, o moleculă costimulatoare majoră necesară pentru activarea normală a limfocitelor T. Celulele care nu exprimă CD28 nu răspund normal la semnalele de activare și pot exprima markeri de activare terminală, printre care HLA-DR, CD38 și CD45RO. Așa cum s-a menționat mai devreme („Activarea imună, inflamația și patogeneza HIV"), un subgrup de limfocite T CD4+, denumite *limfocite T reglatoare* sau Treg, poate fi implicat în atenuarea activării imune aberante care propagă replicarea HIV. Prezența acestor Treg se corelează cu încărcături virale mai mici și creșterea raportului limfocite T CD4+/T CD8+. Pierderea capacității acestor Treg în boala avansată poate fi nocivă pentru controlul replicării virusului.

Este dificil de explicat complet imunodeficiența severă observată la persoanele cu infecție cu HIV doar pe baza infecției directe și a depleției cantitative a limfocitelor T CD4+. Acest lucru este observabil în special în timpul etapelor precoce ale bolii produse de HIV, când numărul de limfocite T CD4+ poate fi doar ușor scăzut. În această privință, este posibil ca disfuncția limfocitelor T CD4+ să rezulte din asocierea dintre depleția celulară cauzată de infectarea directă a celulelor și câteva efecte indirecte legate de virus asupra celulelor **(Tabelul 93-4)**. Unele din aceste efecte au fost demonstrate prin expunerea celulelor la virus *in vitro*, așa încât relevanța lor clinică nu este complet elucidată. Totuși, s-a demonstrat clar că pacienții cu viremie plasmatică mare prezintă o varietate de anomalii subtile ale funcțiilor limfocitelor T CD4+, în special în ce privește defecte la nivelul căilor de transducere a semnalelor. Aceste anomalii se pot datora fie activării aberante induse de o cascadă de citokine exprimate la pacienții cu viremie, fie efectului direct al virusului asupra celulei. În această privință, câteva din aceste anomalii pot fi reproduse prin expunerea *in vitro* a limfocitelor T CD4+ de la persoane normale la proteinele oligomerice din anvelopa HIV.

Răspunsurile umoral și celular la HIV pot contribui la protecția imună prin eliminarea virusului și a celulelor infectate viral (vezi „Răspunsul imun la HIV" mai jos). Totuși, câtă vreme principalele ținte ale infecției cu HIV sunt celulele imunocompetente, aceste răspunsuri pot duce la depleția celulelor imune și la disfuncție imunologică, prin eliminarea atât a celulelor infectate, cât și a „martorilor inocenți". Proteinele virale solubile, în special gp120, se pot lega cu mare afinitate la moleculele CD4 de pe monocitele și limfocitele T neinfectate; în plus, virusurile și/sau proteinele virale se pot lega de celulele dendritice sau de celulele dendritice foliculare (CDF). Anticorpii specifici anti-HIV pot recunoaște aceste molecule legate și, potențial, pot colabora pentru eliminarea acestor celule prin citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi.

Glicoproteinele gp120 și gp160 din anvelopa HIV manifestă o afinitate crescută pentru legarea de CD4, precum și de o varietate de receptori pentru chemokine. Semnalele intracelulare transmise de gp120 prin CD4 și CCR5/CXCR4 au fost asociate cu mai multe procese imunopatogene, printre care areactivitatea (anergia), apoptoza și anomalii ale traficului celular. Printre mecanismele moleculare responsabile de aceste anomalii se numără alterarea căii receptorului fosfoinozitidic al limfocitelor T, activarea p56lck, fosforilarea kinazei de adeziune focală, activarea MAP kinazei și a căilor de semnalizare ras și scăderea exprimării (subreglarea) moleculelor costimulatoare ligandul CD40 și CD80.

Scăderea inevitabilă a numărului de limfocite T CD4+, apărută la majoritatea persoanelor infectate cu HIV, poate rezulta parțial din incapacitatea sistemului imunitar de a regenera rezerva de limfocite T CD4+ destul de rapid o perioadă lungă pentru a compensa atât distrugerea celulară mediată de HIV, cât și uzura naturală a acestora. În această privință, gradul și durata scăderii numărului de limfocite T CD4+ la momentul inițierii terapiei sunt factori predictivi importanți ai regenerării acestor celule. O persoană care menține un număr scăzut de limfocite T CD4+ o perioadă considerabilă înainte de inițierea TAR prezintă aproape invariabil o reconstituire incompletă a acestor celule. Cel puțin două mecanisme majore pot contribui la incapacitatea rezervei (*pool*) de celule T CD4+ de a se reface adecvat în timpul infecției cu HIV. Primul este distrugerea celulelor precursoare limfoide, incluzând celulele progenitoare timice și cele din măduva osoasă; altul este distrugerea graduală a micromediului tisular limfoid, esențial pentru regenerarea eficientă a celulelor imunocompetente. În sfârșit, în timpul stadiilor avansate ale limfopeniei T CD4+ există niveluri serice crescute de citokină homeostatică IL-7. S-a crezut inițial că această creștere este un răspuns homeostatic la limfopenie. Totuși, decoperirile recente sugerează că nivelul seric ridicat de IL-7 a fost un rezultat al utilizării reduse a citokinei, legată de pierderea celulelor ce exprimă

receptorul pentru IL-7, CD127, care joacă rolul de factor reglator fiziologic al producției de IL-7.

Limfocitele T CD8+

Limfocitoza T CD8+ relativă este asociată în general cu niveluri plasmatice crescute ale HIV și reflectă probabil dereglarea homeostaziei asociate activării imunologice generalizate. În timpul stadiilor tardive ale infecției cu HIV poate exista o scădere semnificativă a numărului de celule T CD8+, în pofida prezenței nivelurilor crescute ale viremiei. La persoanele infectate cu HIV au fost evidențiate, precoce în cursul bolii, limfocite T citotoxice (LTC) CD8+ HIV-specifice. Apariția mutanților HIV poate permite în final evitarea acestor limfocite T CD8+ specifice pentru HIV. Totuși, pe măsură ce boala progresează, aptitudinea funcțională a acestor celule scade și poate fi pierdută în întregime. Cauza pierderii activității citolitice este neclară, deși se crede că impotența funcțională este asociată naturii persistente a infecției cu HIV și progresiei bolii. În această privință s-a demonstrat că, din cauza persistenței activării imunologice cronice, limfocitele T CD8+ asumă un fenotip anormal, caracterizat prin exprimarea markerilor de activare, cum ar fi HLA-DR și CD38, însoțită de absența expresiei receptorului pentru IL-2 (CD25) și o expresie scăzută a receptorului pentru IL-7 (CD127). În plus, numărul de limfocite T CD8+ care nu exprimă CD28 este crescut în boala produsă de HIV, reflectând expansiunea asimetrică a unui subgrup de limfocite T CD8+ mai puțin diferențiate. Acest dezechilibru al subseturilor se asociază și cu polifuncționalitate diminuată, o distincție calitativă care diferențiază pacienții nonprogresivi de cei progresivi. S-a raportat că nonprogresivii pot fi diferențiați de progresivi datorită menținerii, în cazul acestora din urmă, a capacității de proliferare crescute a limfocitelor T CD8+ HIV-specifice asociată creșterii exprimării perforinei, caracteristici diminuate marcat în boala avansată. Rapoartele arată că fenotipul limfocitelor T CD8+ la persoanele infectate cu HIV poate avea semnificație prognostică. Pacienții la care limfocitele T CD8+ dezvoltă un fenotip HLA-DR+/CD38- au prezentat după seroconversie stabilizarea numărului limfocitelor T CD4+, în timp ce aceia la care limfocitele T CD8+ au dezvoltat un fenotip HLA-DR+/CD38- au avut o evoluție mult mai agresivă și un prognostic mai prost. Pe lângă defectele LTC HIV-specifice, s-au demonstrat defecte funcționale la alte LTC supuse restricției CMH, cum ar fi cele împotriva virusului gripei și a citomegalovirusului. Limfocitele T CD8+ secretă o varietate de factori solubili care inhibă replicarea HIV, printre care CC-chemokinele RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) și MIP-1β (CCL4), precum și alți factori incomplet identificați până în prezent. S-a demonstrat că prezența viremiei crescute a HIV *in vivo*, precum și expunerea limfocitelor T CD8+ *in vitro* la anvelopa HIV, ambele legate de răspuns imun aberant, sunt asociate cu o varietate de anomalii funcționale celulare. Mai mult, datorită faptului că integritatea funcției limfocitelor T CD8+ depinde în parte de semnalele inductive adecvate provenite de la limfocitele T CD4+, defectul LTC CD8+ este probabil impus de pierderea cantitativă și de disfuncția calitativă a limfocitelor T CD4+. Anumite molecule reglatoare negativ de pe suprafața celulară, cum ar fi CTLA-4 și PD-1, sunt suprareglate pe limfocitele T activate, iar contactul acestor molecule cu liganzii lor poate juca un rol în epuizarea și moartea limfocitelor T CD8+ HIV-specifice.

Limfocitele B

Defectul predominant al limfocitelor B la persoanele infectate cu HIV este activarea celulară anormală, reflectată prin proliferare și secreție spontană de imunoglobuline și prin creșterea secreției spontane de TNF-α și IL-6. În plus, limfocitele B ale pacienților cu viremie exprimă o capacitate scăzută de a naște un răspuns proliferativ la legarea receptorului pentru antigeni al limfocitului B și la alți stimuli pentru limfocitele B *in vitro*, dar în același timp sunt capabile de o diferențiere puternică *in vivo* ca rezultat al activării imune induse de HIV. Limfocitele B ale persoanelor infectate cu HIV prezintă creșterea secreției spontane de imunoglobuline *in vitro*, un proces ce reflectă starea lor de diferențiere crescută *in vivo*. Există și creșterea incidenței limfoamelor B legate de EBV la pacienții infectați cu HIV, cauzată probabil de efectele combinate ale supravegherii imune defectuoase a limfocitelor T și ale turnoverului crescut, care crește riscul de oncogeneză. Limfocitele B netransformate nu pot fi infectate cu HIV, deși HIV sau produsele sale pot activa direct limfocitele B. Limfocitele B de la pacienții cu niveluri crescute ale viremiei plasmatice leagă virioni de suprafața lor prin intermediul receptorului pentru complement CD21. Este posibil ca activarea *in vivo* a limfocitelor B, realizată de virusul capabil de replicare sau de virusul defectiv, precum și de produsele virale în timpul stadiului viremic, să fie responsabilă cel puțin parțial de activarea spontană a acestor celule observată *ex vivo*. Subpopulațiile de limfocite B de la persoanele infectate cu HIV suferă mai multe schimbări în cursul bolii produse de HIV, inclusiv uzura limfocitelor B cu memorie în repaus și înlocuirea cu niște subpopulații aberante de limfocite B diferențiate sau cu memorie, care exprimă colectiv niveluri scăzute de CD21 și prezintă expresia crescută fie a markerilor de activare, fie a receptorilor de inhibiție asociați cu epuizarea funcțională. Cu cât limfocitele B sunt mai diferențiate și mai activate, cu atât sunt mai responsabile de secreția crescută de imunoglobuline și de creșterea susceptibilității la apoptoza mediată de Fas. În boala mai avansată apar și limfocite B imature asociate cu limfopenia T CD4+. Interacțiunile dintre limfocitele B și limfocitele T CD4+ sunt anormale la persoanele infectate cu HIV viremice, în sensul în care limfocitele B răspund deficitar la contactul cu limfocitele T CD4+, iar limfocitele T CD4+ primesc semnale costimulatoare inadecvate de la limfocitele B activate. *In vivo*, starea de activare aberantă a limfocitelor B se manifestă prin hipergamaglobulinemie și prezența complexelor imune circulante și a autoanticorpilor. Persoanele infectate cu HIV răspund insuficient la imunizările primară și secundară cu antigeni polizaharidici și proteici. Folosind imunizarea cu vaccinul antigripal, s-a demonstrat că există un defect al limfocitului B cu memorie la persoanele infectate cu HIV,

în special la cele cu niveluri crescute ale viremiei HIV. Luate în considerare împreună, aceste defecte ale limfocitelor B sunt probabil responsabile în parte de răspunsul scăzut la vaccinare și de creșterea incidenței anumitor infecții bacteriene observate la adulții cu boală avansată produsă de HIV, precum și de rolul important al infecțiilor bacteriene asupra ratelor de morbiditate și de mortalitate la copiii infectați cu HIV, ce nu pot menține un răspuns umoral adecvat la agenții patogeni bacterieni comuni. Numărul absolut al limfocitelor B circulante poate fi scăzut în infecția cu HIV; acest fenomen reflectă cel mai probabil creșterea apoptozei induse de activare, precum și redistribuirea celulelor în afara circulației și în țesutul limfoid, fenomene asociate cu replicarea virală continuă.

Monocitele/macrofagele

La persoanele infectate cu HIV, monocitele circulante sunt în general în număr normal. Monocitele exprimă pe suprafața lor moleculele CD4 și câțiva coreceptori pentru HIV, printre care CCR5, CXCR4 și CCR3, fiind astfel ținte ale infecției cu HIV. Nivelul efectului citopatic exercitat de HIV asupra celulelor liniei monocitare este scăzut, astfel încât HIV se poate multiplica intens în celulele liniei monocitare cu relativ puține efecte citopatice. Astfel, celulele liniei monocitare pot juca un rol important în diseminarea virusului în corp și pot servi ca rezervoare ale infecției cu HIV, reprezentând astfel un obstacol în eradicarea HIV de către medicamentele antiretrovirale. Este dificil de demonstrat infectarea *in vivo* a monocitelor circulante; totuși, infectarea macrofagelor tisulare și a celulelor liniei macrofagice din creier (macrofage infiltrate sau celule microgliale rezidente) și plămân (macrofage alveolare pulmonare) poate fi demonstrată ușor. Macrofagele tisulare reprezintă o sursă importantă de HIV în timpul răspunsului inflamator asociat infecțiilor oportuniste. Infecția precursorilor monocitari din măduva osoasă poate fi direct sau indirect responsabilă de unele anomalii hematologice la persoanele infectate cu HIV. La acestea au fost raportate mai multe anomalii ale monocitelor circulante, multe dintre ele putând fi legate direct sau indirect de activarea imună aberantă *in vivo*. În această privință, în serul persoanelor infectate cu HIV se găsesc niveluri crescute de lipopolizaharide (LPZ) datorită, cel puțin în parte, translocării prin bariera mucoasă intestinală (vezi mai sus). LPZ reprezintă un produs bacterian cu proprietăți inflamatorii crescute, care se leagă preferențial de macrofage prin intermediul CD14 și al receptorilor *Toll-like*, conducând la activarea celulară. Nivelurile crescute de CD14 solubil în plasmă se asociază cu un prognostic clinic general rezervat. Printre anomaliile funcționale ale macrofagelor se numără secreția scăzută a IL-1 și IL-12, creșterea secreției de IL-10, defecte în prezentarea antigenului și inducerea răspunsului limfocitelor T din cauza expresiei scăzute a CMH de clasă II, anomalii ale funcționării receptorului Fc, ale clearance-ului mediat de receptorul C3, ale răspunsurilor oxidative explozive și altor funcții citotoxice, precum citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi, posibil legate de nivelurile scăzute de expresie a Fc și a receptorilor pentru complement. Expunerea *in vitro* a monocitelor la proteinele virale, cum ar fi gp120 și Tat, precum și la unele citokine, poate determina activarea anormală, astfel putând juca un rol în disfuncția celulară.

Celulele dendritice și Langerhans

Celulele dentritice (CD) pot juca un rol important în inițierea infecției cu HIV din cauza abilității HIV de a se lega de receptorii lectinici de tip C de pe suprafața acestora, în special de DC-SIGN (vezi mai sus). Acest fapt permite prezentarea eficientă a virusului către limfocitele țintă T CD4+, care sunt infectate; asocierea dintre limfocitele T CD4+ infectate și CD asigură un micromediu optim pentru replicarea virală. Au existat opinii contradictorii privind capacitatea HIV de a infecta celulele dendritice și de a provoca astfel depleția și disfuncția acestora. Acest aspect a fost clarificat recent prin recunoașterea faptului că CD pot fi clasificate în mieloide (CDm) și plasmocitoide (CDp), conducând la înțelegerea disfuncției CD specifice în boala produsă de HIV. CDp reprezintă o componentă importantă a răspunsului imun înnăscut și secretă cantități mari de IFN-α ca răspuns la infecțiile virale. Numărul de CDp circulante este scăzut în infecția cu HIV prin mecanisme care rămân neclare. S-a demonstrat recent că gp120 a HIV interacționează direct cu CDp și interferează cu activarea TLR9, conducând la scăderea capacității CDp de a secreta factori antivirali și inflamatori cu rol în răspunsul imun împotriva patogenilor.

Celulele natural killer

Rolul celulelor natural killer (NK) este de a asigura supravegherea imună împotriva celulelor infectate cu virus, a unor celule tumorale și a celulelor alogene. Nu există date convingătoare conform cărora HIV infectează productiv celulele NK *in vivo*; totuși, în cursul bolii produse de HIV au fost observate anomalii funcționale ale celulelor NK, a căror severitate crește pe măsură ce boala progresează. În plus, rapoartele arată că anvelopa HIV induce semnalizarea aberantă la celulele NK, care crește susceptibilitatea lor la apoptoză. Infectarea cu HIV a celulelor țintă scade expresia moleculelor HLA-A și -B (subreglare), dar nu și a HLA-C și -D. Acest fapt poate explica parțial incapacitatea relativă a celulelor NK de a distruge celulele țintă infectate cu HIV. Majoritatea studiilor raportează că celulele NK sunt normale ca număr; totuși, pacienții cu niveluri crescute ale replicării virale prezintă o reprezentare anormală a unui subset de celule NK defective funcțional CD56-/CD16+. Acest subset anormal de celule NK prezintă o expresie crescută a receptorilor inhibitori ai celulelor NK (iNKR) și scăderea substanțială a expresiei receptorilor de citotoxicitate naturală (NCR) și prezintă afectarea marcată a activității litice. Hiperreprezentarea acestui subset anormal de celule NK poate explica parțial defectele observate în funcția celulelor NK la persoanele cu infecție cu HIV. Celulele NK reprezintă de asemenea o sursă importantă de CC-chemokine inhibitorii pentru HIV. Celulele NK izolate de la persoanele infectate cu HIV produc în mod

TABELUL 93-5

FACTORII GENETICI AI GAZDEI CARE INFLUENȚEAZĂ RISCUL DE INFECTARE CU HIV-1 ȘI RATELE DE PROGRESIE A BOLII PRODUSE DE HIV-1

GENA[a]	VARIAȚIA GENETICĂ	MECANISME[b]	EFECTUL GENETIC ASUPRA HIV/SIDA[c]
Gene în locusul CMH			
HLA-B	B*27 și B*57	Prezentarea antigenilor HIV imunogeni specifici	Progresie lentă spre SIDA; încărcătură virală mică
	B*35Px	Restricția prezentării peptidelor HIV imunogene specifice	Progresie rapidă spre SIDA; încărcătură virală mare
	HLA-Bw4	Oferirea liganzilor pentru activarea KIR	Progresie lentă spre SIDA
Alele *HLA* de clasă I	Caracter homozigot al alelelor HLA-A, -B, -C	Repertoriu de recunoaștere a epitopilor redus	Progresie mai rapidă spre SIDA; risc crescut de transmitere materno-fetală
	Alele HLA comune donator-primitor	Preadaptarea tulpinilor de HIV	Progresie mai rapidă a bolii
	Alele HLA rare	Adaptarea limitată a tulpinilor de HIV; mutanți de scăpare mai puțini frecvenți	Protecție împotriva infecției cu HIV
Haplotipul extins *HLA*	A1-B8-DR3-DQ2 (8.1)	Necunoscute. Poate influența capacitatea crescută de răspuns imunologic	Progresie mai rapidă spre SIDA
HLA-C	Rs9264942-C	Expresie crescută a HLA-C; asocierea se poate datora dezechilibrului de linkaj cu HLA-B57	Nivelul de referință al încărcăturii virale scăzut
HCP5	Rs2395029-G	Dezechilibru de linkaj cu HLA-B*5701	Viremie scăzută
ZNRD1	Rs9261174-C	Posibilă implicare în procesarea transcripților HIV; influențează expresia ZNRD1; dezechilibru de linkaj cu *HLA-A10*	Întârzierea bolii SIDA
Receptori pentru chemokine			
CCR5	Deleția 32-pb în ORF (Δ32)	Proteină CCR5 trunchiată	Δ32/Δ32: rezistența la dobândirea infecției cu HIV Δ32/wt: întârzie debutul SIDA; îmbunătățește reconstrucția imună în timpul TAR
	Promoter SNP/ haplotipuri (de la HHA la HHG*2)	Expresia alterată a CCR5; de exemplu, alela HHE se corelează cu expresia crescută a CCR5	Genotipul HHE/HHE se asociază cu susceptibilitate crescută la HIV/SIDA
CCR2	Schimbarea valinei cu izoleucina (64V→I)	Posibil datorită linkajului cu polimorfismul promoterului *CCR5*	Debut întârziat al SIDA
CX3CR1	SNP (polimorfisme ale unei singure nucleotide – *single nucleotide polymorphisms*) în ORF (*249 V→I, 280 T→M*)	280M reduce expresia receptorului și legarea fractalkinei, ligandul CX3CR1	249I și 280M se asociază cu debutul mai rapid al SIDA în unele cohorte caucaziene; efecte contradictorii s-au depistat în alte cohorte
DARC	Promoter SNP specific african (46T→C)	-46C/C se asociază cu scăderea numărului de neutrofile; influențează nivelurile de chemokine circulante; alterează legarea HIV de hematii și transinfecția HIV-1	-46C/C: risc crescut de infectare cu HIV, dar progresie lentă a bolii produse de HIV; efectele de întârziere a bolii asociate cu -46C/C apar în mare parte la afro-americanii HIV+ care sunt și leucopenici.
Chemokine			
CCL3L, CCL4L	Numărul de copii de gene ale *CCL3L* și *CCL4L*	Numărul crescut de copii de gene se corelează cu niveluri crescute de *CCL3L* și *CCL4L*	Numărul de copii de gene mai scăzut decât media populației se asociază cu susceptibilitate crescută la HIV/SIDA și reconstrucție imună redusă în timpul TAR
CCL5	Promoter al SNP	Exprimare genică alterată	Susceptibilitate alterată la HIV/SIDA
CCL2	Promoter al SNP (-2578T→G)	Alela -2578G: expresie crescută a CCL2 și a recrutării monocitelor	-2578G/G se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a demenței asociate HIV-1 și cu un debut rapid al SIDA

(*continuare*)

TABELUL 93-5

FACTORII GENETICI AI GAZDEI CARE INFLUENȚEAZĂ RISCUL DE INFECTARE CU HIV-1 ȘI RATELE DE PROGRESIE A BOLII PRODUSE DE HIV-1 (*CONTINUARE*)

GENA[a]	VARIAȚIA GENETICĂ	MECANISME[b]	EFECTUL GENETIC ASUPRA HIV/SIDA[c]
Citokine			
IL-6	Promoter SNP (-174 G→C)	-174C se asociază cu alterarea nivelurilor de IL-6 și PCR	Risc modificat de dezvoltare a SK și recuperare variabilă a limfocitelor CD4 în timpul TAR
IL-10	Promoter SNP	-592A conduce la scăderea nivelurilor de IL-10	Susceptibilitate crescută la HIV-SIDA
Gene ale imunității înnăscute			
MBL	Alele codante (O)	Concentrație plasmatică scăzută și deteriorare structurală a MBL	Progresie lentă la SIDA la subiecții heterozigoți (A/O)
	Alele X (promoter SNP – 221)	Niveluri scăzute de MBL	Progresie mai rapidă la SIDA la subiecții homozigoți X/X
Apobec-3G	ORF SNP (186 H→R)	Activitate scăzută anti-HIV-1	186R se asociază cu debutul rapid al SIDA la afro-americani
Altele			
ApoE	Alele E4, E3, E2	E4 crește intrarea HIV în celulă *in vitro*	ApoE4/E4 se asociază cu debutul rapid al SIDA și demență
Interacțiune genă-genă			
KIR+HLA	KIR3DS1 cu HLA Bw4-80I + sau 80I-	Afectarea activității celulelor NK necesară distrugerii celulelor infectate cu HIV	KIR3DS1 cu HLA Bw4-80I +; debutul întârziat al SIDA KIR3DS1 cu HLA Bw4-80I-: debutul rapid al SIDA
CCL3L1 + CCR5	Copii ale genei *CCL3L1* scăzute + genotipuri *CCR5* nocive	Expresie scăzută a CCL3L1 și crescută a CCR5	Susceptibilitate crescută la HIV/SIDA și reconstrucție imună redusă în timpul TAR

[a] Genele reprezentative și polimorfismele și

[b] Mecanismele posibile sunt listate.

[c] Unele dintre asocieri sunt cu specificitate de populație și pot ilustra efecte specifice cohortei.

Notă: Apobec, enzima de editare ARNm a apolipoproteinei B, polipeptidul catalitic-*like*; ApoE, apolipoproteina E; TAR, terapie antiretrovirală; CCL, ligand CC; CCL3L, CCL3-*like*; CCR5, receptorul pentru CC-chemokine 5; PCR, proteina C reactivă; DARC, receptorul antigenic Duffy pentru chemokine; HCP5, proteina P5 a antigenului de histocompatibilitate HLA de clasă I; HHE, haplogrupul uman E; HLA, antigenul leucocitar uman; IL, interleukină; KIR, receptorii imunoglobuline-*like* ai celulelor NK; KS, sarcomul Kaposi; MBL, lectina care leagă manoza; CMH, complexul major de histocompatibilitate; ORF, cadru de citire deschis (*open reading frame*); SNP, polimorfism al unei singure nucleotide; VL, încărcătura virală; wt, tipul sălbatic; ZNRD1, domeniul panglică (*ribbon*) de zinc care conține 1; +, prezent; –, absent.

Sursa: Sunil K. Ahuja, MD, Weijing He, MD, și www.hiv-pharmacogenomics.org. Pentru informații suplimentare: P An et al: Trends Genet 26:119, 2010; J Fellay: Antivir Ther 14:731, 2009; RA Kaslow et al: J Infect Dis 191:S68, 2005.

esențial niveluri crescute de MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) și RANTES (CCL5). În plus, niveluri crescute ale acestor chemokine sunt întâlnite când celulele NK sunt stimulate cu IL-2 sau IL-15 sau când CD16 este legat încrucișat ori în timpul procesului de omorâre litică a celulor țintă. Comparativ cu persoanele infectate cu HIV fără viremie, cele cu HIV cu niveluri crescute ale viremiei plasmatice prezintă o abilitate mai scăzută a celulelor NK de a bloca replicarea HIV *in vitro* în teste bazate atât pe contactul celular, cât și pe suprimarea virusului mediată de supernatant. Așadar, interacțiunile dintre celulele NK și celulele dendritice sunt importante pentru funcția imună normală. Celulele NK și celulele dendritice își modulează reciproc activarea și maturarea. Aceste interacțiuni sunt afectate marcat la persoanele infectate cu HIV cu niveluri crescute ale viremiei plasmatice.

FACTORII GENETICI ÎN PATOGENEZA BOLII ASOCIATE HIV



Studiile bazate pe asocierea genetică au o contribuție importantă la identificarea factorilor legați de gazdă care influențează patogeneza HIV-SIDA *in vivo*. S-a identificat că polimorfismele la nivelul câtorva gene influențează câteva fenotipuri relevante pentru infecția cu HIV: riscul de contractare a HIV, ratele de progresie a bolii, nonprogresia pe termen lung, controlul virusologic spontan și răspunsurile imunologice după inițierea TAR. Printre acestea se numără polimorfismele unor gene din locusul CMH, ale celor pentru chemokine și pentru receptorii de chemokine, ale celor pentru citokine și ale celor implicate în alți factori ai gazdei (**Tabelul 93-5**). Studiile recente au pus accentul pe studiile de asociere genetică (GWA – *genome-wide*

association) pentru identificarea de noi factori genetici care influențează ratele de progresie a bolii produse de HIV, fiind anticipat un progres rapid în acest domeniu. Mai mult decât atât, scanarea funcțională a întregului genom *in vitro* utilizând tehnici bazate pe interferența ARN sugerează că în ciclul de replicare a HIV pot fi implicați până la câteva sute de factori dependenți de gazdă. Teoretic, variații ale tuturor acestor gene pot avea un impact asupra susceptibilității la HIV și/sau asupra progresiei bolii. În continuare vom discuta anumite aspecte despre câteva gene reprezentative.

Cercetătorii au utilizat de curând o strategie de asociere genetică și au identificat polimorfisme în interiorul *HLA-B* (de exemplu, gena *HCP-5*) și *HLA-C*, care explică aproximativ 15% dintre variațiile încărcăturii virale dintre persoane în timpul perioadei asimptomatice a infecției. Au fost propuse mai multe mecanisme prin care moleculele codate de CMH ar putea predispune o persoană la progresia rapidă sau la lipsa progresiei spre SIDA. Printre aceste mecanisme propuse se numără abilitatea de a prezenta anumiți epitopi imunodominanți pentru HIV ai LTC sau T helper, care conduc la un răspuns imun relativ protector împotriva HIV și astfel la o rată mai scăzută de progresie a bolii. În schimb, anumite alele CMH de clasă I sau II ar putea predispune o persoană la un răspuns imunopatogen împotriva epitopilor virali în anumite țesuturi, precum SNC sau plămânii, sau împotriva anumitor tipuri de celule infectate cu HIV, cum ar fi macrofagele sau celulele dendritice/celulele Langerhans. În plus, anumite alele CMH de clasă I și II rare pot facilita recunoașterea rapidă a celulelor infectate cu HIV de la partenerul infectant în cadrul infecției cu HIV primare și pot promova respingerea acestor celule prin răspunsuri aloreactive. În mod similar, alelele CMH frecvente pot conduce la îndepărtarea mai puțin eficientă a celulelor alogene infectate cu HIV. În această privință s-a demonstrat că alelele care împart locusul *HLA-B* se asociază cu un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV în rândul cuplurilor heterosexuale din Zambia discordante pentru HIV. Caracterul heterozigot al *HLA* pentru locii de clasă I (A, B și C) s-a dovedit că se asociază cu un debut întârziat al SIDA în rândul persoanelor infectate cu HIV, în timp ce caracterul homozigot se asociază cu progresia mai rapidă a SIDA și deces. Această observație se datorează probabil faptului că persoanele heterozigote la locii HLA sunt capabile să prezinte o varietate mai mare de peptide antigenice limfocitelor T citotoxice decât persoanele homozigote, conducând la un răspuns imun mai eficient împotriva mai multor patogeni, inclusiv HIV. Trebuie notat că alelele *HLA* de clasă I B*35 și Cw*04 au fost asociate complet cu apariția rapidă a SIDA. Alte date au indicat că genele pentru transportorul asociat cu procesarea antigenilor (*TAP*) joacă un rol în determinarea prognosticului infecției cu HIV. Profilurile HLA ce reflectă anumite combinații ale genelor *TAP* codate de CMH și cele de clasele I și II sunt puternic asociate cu rate diferite de progresie către SIDA. Trebuie notat că haplotipul extins *HLA* 8.1 (A1-B8-DR3) a fost de asemenea corelat în mod repetat cu scăderea rapidă a limfocitelor T CD4+ și cu apariția simptomelor legate de HIV.

Studiile de asociere genetică recente au subliniat de asemenea rolul celulor NK în boala produsă de HIV. S-a dovedit că polimorfismul unei singure nucleotide (SNP) în gena pentru receptorul *killer imunoglobulin-like* (*KIR*) este asociat cu progresia rapidă către SIDA. Totuși, când KIR3DS1 a fost prezent cu HLA-Bw4-80I, fenotipul rezultant a fost progresia întârziată către SIDA, chiar dacă alela *HLA-B* singură nu are niciun efect asupra progresiei bolii produse de HIV. Mai mult decât atât, persoanele care prezintă KIR3DS1/HLA-Bw4-80I au avut o încărcătură virală semnificativ redusă încă de la începutul infecției și protecție împotriva infecțiilor oportuniste în stadiile mai avansate ale bolii. Această observație subliniază rolul potențial al celulelor NK în menținerea valorii de referință virale și sugerează că HLA-Bw4-80I joacă rolul de ligand ce activează KIR, conducând la moartea celulei țintă. Aceste interacțiuni ale genelor *KIR* și *MHC* sunt ilustrate în Tabelul 93-5.

Cel mai dramatic exemplu de factor genetic care influențează infecția cu HIV și/sau patogeneza acesteia se leagă de gena care codează receptorul pentru CC-chemokine 5 (CCR5), coreceptorul major al HIV pentru intrarea în celulă. Există cazuri rare raportate de persoane care au rămas neinfectate, în pofida expunerii sexuale repetate la HIV în situații de mare risc (de exemplu, prostituate). S-a descoperit că celulele mononucleare din sângele periferic provenite de la două dintre aceste persoane au fost foarte rezistente la infecția *in vitro* cu tulpini R5 de HIV-1, dar au fost infectate rapid cu tulpini X4. Analiza genetică a relevat că aceste două persoane au moștenit un defect homozigot în gena care codează CCR5. Alela CCR5 defectivă conținea o deleție de 32 de perechi de baze care corespunde celei de-a doua bucle extracelulare a receptorului (alela Δ32). Proteina codată este trunchiată sever și nu este exprimată pe suprafața celulei, deci nu este funcțională, explicând caracterul refractar la infecția cu tulpini R5 ale HIV-1. Studiile populaționale au arătat că ~1% din populația caucaziană cu rădăcini vest-europene posedă defectul homozigot pentru alela *CCR5 Δ32*, iar subiecții cu acest genotip sunt foarte rezistenți la infecția cu HIV. Mai multe studii au descoperit că frecvența alelei *CCR5 Δ32* a fost crescută la persoanele neinfectate, expuse, de origine europeană. Trebuie notat că unele persoane au fost identificate ca fiind homozigote pentru defectul *CCR5 Δ32* și de fapt au devenit infectate cu HIV. La aceste persoane s-a descoperit tulpina X4 a HIV, care s-a asociat în unele cazuri cu evoluția accelerată a bolii. Tulpinile X4 folosesc CXCR4 pe post de coreceptor pentru intrarea în celulă în locul CCR5. Până la 20% dintre persoanele cu origini europene sunt heterozigote pentru alela *CCR5 Δ32* și au o rezistență parțială la contractarea HIV și o evoluție a bolii întârziată. Studiile de cohortă pe sute de probe de ADN provenite din vestul și centrul Africii și din estul îndepărtat al Asiei arată că alela *CCR5 Δ32* este fie absentă, fie extrem de rară la aceste populații.

Mai multe SNP din promoterul *CCR5* au fost asociate cu rate variate de progresie a bolii și cu modificarea riscului de infectare cu HIV. Promoterul SNP împreună cu alelele *CCR5 Δ32* și *CCR2-V641* definesc nouă haplogrupuri

umane (HH) *CCR5*, denumite de la HHA la HHE, HHF*1, HHF*2, HHG*1 și HHG*2 (Tabelul 93-5). Studiile au arătat că și caracterul homozigot pentru haplotipul *CCR5* HHE se asociază cu un risc crescut de dobândire a HIV și cu progresia rapidă către SIDA. Cuplarea HHC cu haplotipul HHG*2 care conține *CCR5 Δ32* se asociază cu o rată mai lentă a progresiei bolii și cu un risc scăzut de infectare cu HIV. Caracterul heterozigot al polimorfismului *CCR2-64I* se asociază cu o rată scăzută a evoluției bolii produse de HIV. Acest efect asociat alelei *CCR2-64I* se poate datora legării ei de SNP în promoterul CCR5, despre care se știe că influențează ratele de progresie a bolii și/sau a dimerizării CXCR4 cu *CCR2-64I* mutantă, conducând la scăderea expresiei CXCR4 pe suprafața celulei. Variațiile liganzilor CCR5 (de exemplu, numărul copiilor de gene *CCL3L*) și CCR2 (de exemplu, *CCL2*) pot influența de asemenea susceptibilitatea la HIV-SIDA.

NEUROPATOGENEZĂ

Deși s-a înregistrat scăderea remarcabilă a incidenței encefalopatiei HIV în rândul persoanelor cu acces la tratament în era TARC eficiente, persoanele infectate cu HIV pot prezenta în continuare o varietate de anomalii neurologice cauzate fie de infecțiile oportuniste și de neoplasme, fie de efectele directe ale HIV și ale produselor sale. În cazul acestora din urmă, HIV a fost identificat în encefalul și în lichidul cefalorahidian ale persoanelor infectate cu sau fără anomalii neuropsihiatrice. Principalele tipuri de celule infectate din encefal, *in vivo*, sunt macrofagele perivasculare și celulele microgliale; monocitele care au fost deja infectate în sânge pot migra în creier, unde rămân ulterior ca macrofage, sau macrofagele pot fi infectate direct la nivel cerebral. Mecanismele precise prin care HIV pătrunde în creier nu sunt clare. Totuși, se crede că acestea au legătură, cel puțin parțial, cu abilitatea macrofagelor infectate cu virus și activate imun de a induce molecule de adeziune, precum E-selectina și molecula de adeziune de celula vasculară 1 (VCAM-1) de pe endoteliul creierului. Alte studii au demonstrat că gp120 a HIV stimulează expresia moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) în celulele gliale; acest efect poate facilita pătrunderea celulelor infectate cu HIV în SNC. Virusurile izolate din creier sunt preferențial tulpini R5 și nu X4. În această privință, persoanele infectate cu HIV heterozigote pentru *CCR5 Δ32* par să fie relativ protejate împotriva apariției encefalopatiei cu HIV, comparativ cu persoanele infectate cu virusul de tip sălbatic. Secvențe distincte din anvelopa HIV sunt asociate cu expresia clinică a complexului SIDA-demență (vezi mai jos). Nu există probe convingătoare care să susțină faptul că celulele creierului, altele decât cele din linia monocito-macrofagică, pot fi infectate productiv *in vivo*.

Persoanele infectate cu HIV pot prezenta leziuni ale substanței albe, precum și pierderi neuronale. Dată fiind absența dovezilor privind infectarea cu HIV a neuronilor (*in vivo* sau *in vitro*), este improbabil ca infectarea directă a acestor celule să fie responsabilă de pierderea lor. De fapt, se crede că efectele mediate de HIV asupra neuronilor și oligodendrocitelor includ căi indirecte care, prin proteinele virale, în special gp120 și Tat, declanșează eliberarea de neurotoxine endogene din macrofage și, în măsură mai mică, din astrocite. În plus, s-a demonstrat pentru HIV-1 că atât Nef, cât și Tat pot induce chemotaxia leucocitelor, inclusiv a monocitelor, în SNC. Neurotoxinele pot fi eliberate din monocite ca o consecință a infecției și/sau a activării imunologice. Rapoartele au arătat că factorii neurotoxici derivați din monocite omoară neuronii prin receptorii pentru N-metil-D-aspartat (NMDA). În plus, gp120 a HIV eliberată de monocitele infectate cu virus poate determina neurotoxicitate prin antagonizarea funcției peptidului intestinal vasoactiv (VIP), prin creșterea nivelurilor intracelulare de calciu și scăderea nivelurilor de factor de creștere neuronală în cortexul cerebral. O varietate de citokine derivate din monocite, printre care TNF-α, IL-1, IL-6, TGF-β, INF-γ, factorul de activare a trombocitelor și endotelina, pot contribui direct sau indirect la efectele neurotoxice ale infecției cu HIV. Mai mult, în rândul CC-chemokinelor, s-a demonstrat că nivelurile crescute ale proteinei chemotactice monocitare (MCP) 1 din creier și din LCR se corelează cel mai bine cu prezența și gradul encefalopatiei date de HIV. În plus, infecția și/sau activarea celulelor liniei monocitare pot conduce la producția crescută de eicosanoizi, acid chinolinic, oxid nitric, aminoacizi excitanți cum ar fi l-cisteina și glutamatul, acidul arahidonic, factorul de activare plachetară, radicali liberi, TNF-α și TNF-β, care pot contribui la neurotoxicitate. Astrocitele pot juca diverse roluri în neuropatogeneza bolii produse de HIV. S-a demonstrat glioză sau astrocitoză reactivă în creierele persoanelor infectate cu HIV și s-a arătat că TNF-α și IL-6 induc proliferarea astrocitelor. În plus, IL-6 derivată din astrocite poate induce expresia HIV în celulele infectate *in vitro*. Mai mult decât atât, s-a sugerat că astrocitele pot scădea expresia (prin subreglare) neurotoxinelor produse de macrofage. S-a raportat că persoanele infectate cu HIV cu alela E4 pentru apolipoproteina E (apoE) au risc crescut de encefalopatie și neuropatie periferică din SIDA. Posibilitatea ca HIV sau produsele lui să fie implicate în neuropatogeneză este susținută de observația că anomaliile neuropsihiatrice pot suferi ameliorare rapidă și remarcabilă după inițierea TARC.

S-a sugerat de asemenea că SNC poate juca rolul unui situs relativ izolat pentru un rezervor de celule infectate latent, care ar putea fi o barieră în calea eradicării virusului prin TARC (vezi „Rezervoarele de celule infectate cu HIV: obstacole în calea eradicării virusului", mai sus în acest capitol).

PATOGENEZA SARCOMULUI KAPOSI

Există cel puțin patru forme distincte din punct de vedere epidemiologic ale SK: (1) forma clasică, ce apare la bărbații vârstnici cu origini predominant mediteraneene sau în rândul populației semite est-europene, în absența factorilor favorizanți recunoscuți; (2) forma africană ecuatorială, care apare la orice vârstă, de asemenea în absența factorilor precipitanți recunoscuți; (3) forma asociată cu transplantul de organe și cu starea de imunosupresie iatrogenă consecutivă; și (4) forma asociată cu infecția cu HIV-1.

În cazul ultimelor două forme, SK este o boală oportunistă. La persoanele infectate cu HIV, spre deosebire de alte infecții oportuniste, apariția sa nu este legată strict de scăderea numărului limfocitelor T CD4+. Patogeneza SK este complexă; în esență, este o boală angioproliferativă care nu este sarcom neoplazic veritabil, cel puțin nu în stadiile precoce. Este o manifestare a proliferării excesive a celulelor fusiforme, despre care se crede că sunt de origine vasculară, având caracteristici comune cu celulele endoteliale și ale mușchiului neted. În boala produsă de HIV, apariția SK este dependentă de efectul combinat al mai multor factori, printre care HIV-1 însuși, herpesvirusul uman 8 (HHV-8), activarea imună și secreția de citokine. Mai multe studii epidemiologice și virusologice au legat în mod clar HHV-8, denumit și *herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi* (KSHV), de SK nu doar la persoanele infectate cu HIV, ci și la cele cu alte forme de SK. HHV-8 este un γ-herpesvirus legat de EBV și de herpesvirusul saimiri. El codează un omolog al IL-6 umane și, pe lângă SK, a fost implicat în patogeneza limfomului cavitar, a mielomului multiplu și a gamapatiei monoclonale cu etiologie nedeterminată. Secvențe de HHV-8 se găsesc în mod universal în leziunile de SK, iar pacienții cu SK sunt practic toți seropozitivi pentru HHV-8. Secvențele de ADN al HHV-8 se pot găsi în limfocitele B a 30-50% dintre pacienți cu SK și a 7% dintre cei cu SIDA fără SK manifest clinic.

Între 1% și 2% dintre donatorii de sânge eligibili au anticorpi anti-HHV-8, în timp ce prevalența seropozitivității HHV-8 la bărbații infectați cu HIV este de 30-35%. Prevalența seropozitivității HHV-8 la femeile infectate cu HIV este de ~4%. Această descoperire reflectă incidența mai scăzută a SK la femei. S-a dezbătut dacă HHV-8 este de fapt agentul transformant al SK; marea majoritate a celulelor din leziunile tumorale de SK nu sunt neoplazice. Totuși, s-a demonstrat că celulele endoteliale pot fi transformate *in vitro* de HHV-8. În această privință, HHV-8 posedă mai multe gene, printre care omologi pentru receptorul pentru IL-8, Bcl-2 și ciclina D, care au potențialul de a transforma celula-gazdă. În pofida complexității evenimentelor patogene asociate cu apariția SK la persoanele infectate cu HIV, HHV-8 este agentul etiologic al acestei boli. Inițierea și/sau propagarea SK necesită o stare de activare și este mediată, cel puțin parțial, de citokine. Mai mulți factori, printre care TNF-α, IL-1β, IL-6, GM-CSF, factorul de creștere a fibroblastelor de bază și oncostatina M, funcționează în manieră autocrină și paracrină pentru a susține dezvoltarea și chemotaxia celulelor fusiforme ale SK. În această privință, s-a demonstrat că IL-6 derivată din KSHV induce proliferarea celulelor limfomatoase și inhibă efectele citostatice ale INF-α asupra celulelor limfomatoase infectate cu KSHV.

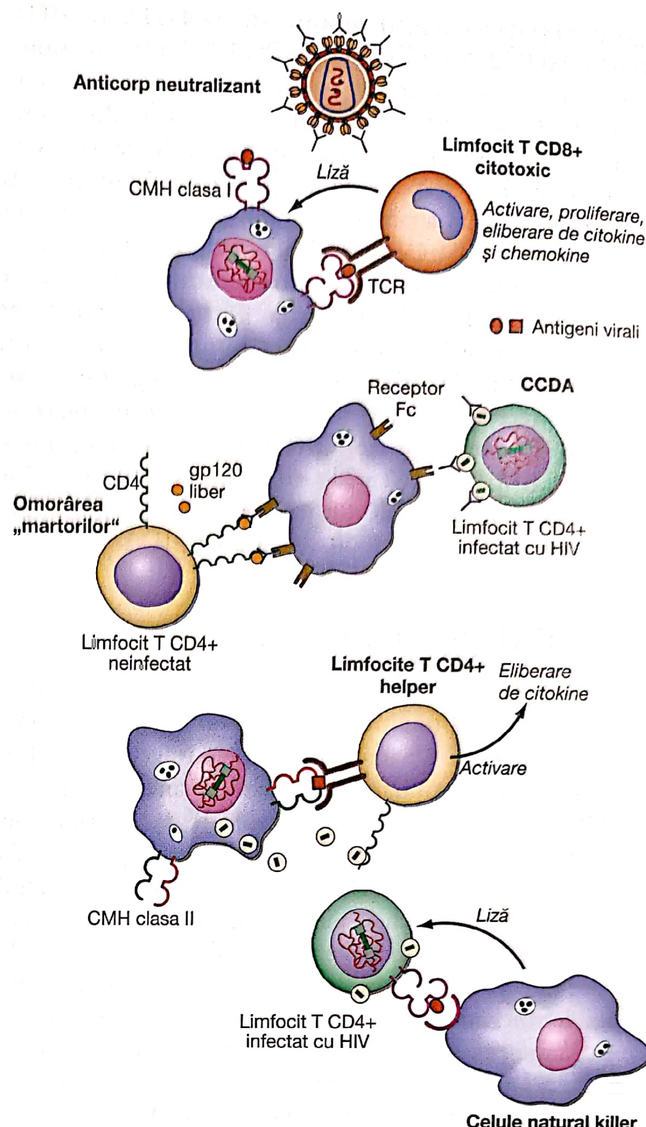


FIGURA 93-26

Reprezentarea schematică a diferitelor mecanisme efectoare imune presupuse a fi implicate în cadrul infecției cu HIV. Descrierea detaliată este dată în text.

Abrevieri: CCDA, citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi; CMH, complexul major de histocompatibilitate; TCR, receptor al celulei T.

TABELUL 93-6

ELEMENTE ALE RĂSPUNSULUI IMUN LA HIV

Imunitatea umorală
- Anticorpi de legare
- Anticorpi neutralizanți
  - Specifici de tip
  - Specifici de grup
- Anticorpi participanți la citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (CCDA)
  - Protectori
  - Patogeni (ucigașii „martorilor")
- Anticorpi amplificatori
- Complement

Imunitatea mediată celular
- Limfocite T CD4+ helper
- Limfocite T CD8+ citotoxice restricționate de CMH I
- Inhibiția mediată de limfocitele T CD8+ (noncitolitică)
- Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (CCDA)
- Celulele natural killer

Abrevieri: CMH, complexul major de histocompatibilitate.

RĂSPUNSUL IMUN LA HIV

Așa cum este detaliat anterior și în continuare, după explozia viremică inițială, din timpul infecției primare, persoanele infectate cu HIV prezintă în general un răspuns imun robust care în mod obișnuit reduce substanțial nivelurile viremiei plasmatice și probabil contribuie la întârzierea dezvoltării bolii clinic manifeste o perioadă medie de 10 ani la persoanele netratate. Acest răspuns imun conține elemente ale imunității atât umorale, cât și celulare **(Tabelul 93-6; Fig. 93-26)**. Este direcționat împotriva determinanților antigenici multipli ai virionului HIV, precum și împotriva proteinelor virale exprimate pe suprafața celulelor infectate. Paradoxal, acele limfocite T CD4+ cu receptori specifici pentru HIV sunt, teoretic, acelea cel mai probabil să fie activate și astfel să joace rolul de ținte precoce pentru infecția cu HIV productivă și pentru moartea celulară sau disfuncția asociate infecției. Astfel, o consecință timpurie a infecției cu HIV este influențarea și scăderea populației de limfocite T helper necesare pentru generarea unui răspuns imun eficient.

Deși au fost efectuate multe investigații în scopul descrierii și al înțelegerii mai bune a componentelor acestui răspuns imun, a rămas neclar care dintre mecanismele efectoare imunologice este cel mai important în întârzierea progresiei infecției și care, dacă există vreunul, joacă un rol în patogeneza bolii produse da HIV. Această lipsă de informații a împiedicat și abilitatea de a dezvolta un vaccin eficient împotriva HIV.

RĂSPUNSUL IMUN UMORAL

Anticorpii împotriva HIV apar de obicei în decurs de 3-6 săptămâni, fiind aproape invariabil prezenți la 12 săptămâni de la debutul infecției primare **(Fig. 93-27)**; excepțiile, rare, sunt reprezentate de persoanele cu deficit în producerea anticorpilor specifici anti-HIV. Detectarea acestor anticorpi reprezintă baza majorității testelor de screening diagnostic pentru infecția cu HIV. Apariția anticorpilor ce leagă HIV detectați prin teste de tip ELISA și Western blot se petrece înaintea apariției anticorpilor neutralizanți; aceștia din urmă apar în general după diminuarea inițială a viremiei plasmatice, care este mult mai puternic asociată cu apariția de limfocite T CD8+ specifice pentru HIV. Primii anticorpi detectați sunt cei împotriva regiunii imunodominante a anvelopei gp41, urmați de anticorpii anti-proteina structurală sau gag p24 și anti-precursorul gag p55. Anticorpii împotriva gag p24 sunt urmați de apariția anticorpilor anti-glicoproteina anvelopei externe (gp120), anti-proteina gag p17 și împotriva produselor genei *pol* (p31 și p66). În plus, se pot depista anticorpi împotriva proteinelor reglatoare cu greutate moleculară redusă, codate de genele HIV *vpr, vpu, vif, rev, tat* și *nef*. Rareori, nivelurile de anticorpi specifici anti-HIV pot scădea în timpul tratamentului infecției cu HIV acute.

Deși sunt produși anticorpi împotriva multiplilor antigeni ai HIV, semnificația funcțională precisă a acestora este neclară. Singurele proteine virale care determină producția de anticorpi neutralizanți sunt proteinele de anvelopă gp120 și gp41. Anticorpii direcționați împotriva proteinelor din anvelopa HIV au fost descriși atât ca fiind protectori, cât și ca având un rol în patogeneza bolii produse de HIV. Printre anticorpii protectori se numără cei care neutralizează direct HIV și previn diseminarea infecției la alte celule, precum și cei care participă la CCDA. În decursul primelor 6 luni de infecție apar anticorpii neutralizanți, pe care însă virusul îi eludează rapid. Unul din principalele mecanisme de scăpare imună este adăugarea de situsuri de glicozilare N-linkate. Fragmentele de carbohidrați

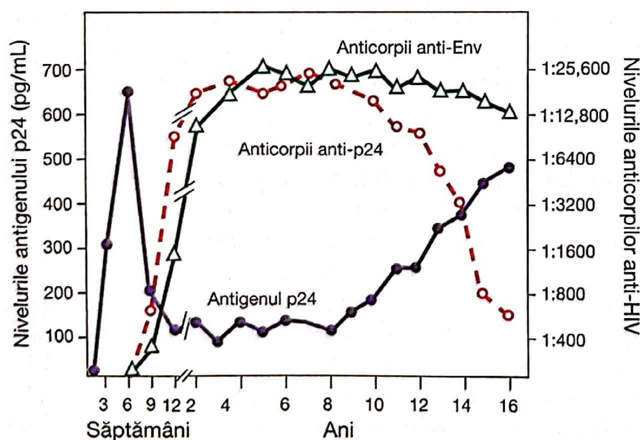


FIGURA 93-27
Relația dintre antigenemie și dezvoltarea anticorpilor anti-HIV. Anticorpii împotriva proteinelor HIV sunt observați în general la 6-12 săptămâni după infecție și la 3-6 săptămâni după apariția viremiei plasmatice. Tardiv în cursul bolii nivelurile de anticorpi anti-p24 scad, în general în asociere cu creșterea titrului antigenului p24.

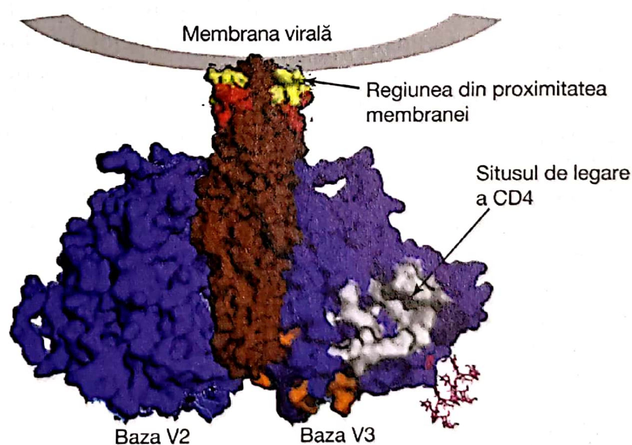


FIGURA 93-28
Țintele cunoscute ale anticorpilor neutralizanți anti-HIV-1. Printre regiunile care leagă anticorpi cu specificitate de grup se numără regiunea din proximitatea membranei și situsul de legare a CD4. Printre regiunile care leagă anticorpi cu specificitate de tip se numără buclele V2 și V3. *(Adaptat după DR Burton et al: Nat Immunol 5:233, 2004.)*

adăugate interferează cu recunoașterea anvelopei de către acești anticorpi inițiali. Hiperglicozilarea proteinei de anvelopă a fost denumită *scutul glicanic*. Anticorpii neutralizanți sunt de două tipuri, cu specificitate de tip și cu specificitate de grup. *Anticorpii neutralizanți cu specificitate de tip* sunt îndreptați în general împotriva regiunii buclei V3. Acești anticorpi apar precoce după infecție și sunt îndreptați în general împotriva epitopilor liniari din regiunile variabile V2 și V3 ale gp120. Ei neutralizează doar virusurile dintr-o anumită tulpină și sunt prezenți în titruri scăzute la majoritatea persoanelor infectate. *Anticorpii neutralizanți cu specificitate de grup* apar mai târziu în cursul infecției și sunt capabili să neutralizeze o gamă variată de tulpini de HIV. Au fost identificate cel puțin două forme de anticorpi cu specificitate de grup: cei îndreptați împotriva situsului de legare de CD4 (CD4bs) a gp120 și cei care se leagă de regiunea din proximitatea membranei a gp41 (**Fig. 93-28**). Cealaltă clasă majoră de anticorpi protectori sunt cei care participă la CCDA, de fapt o formă de imunitate mediată celular, în care celulele NK ce poartă receptori Fc sunt înarmate cu anticorpi specifici anti-HIV care se leagă de celulele NK prin intermediul porțiunii Fc. Aceste celule NK înarmate se leagă ulterior și distrug celulele care exprimă antigenii HIV. S-a demonstrat că anticorpii anti-gp120 și anti-gp41 participă la distrugerea celulelor infectate cu HIV mediată de CCDA. Nivelurile de anticorpi anti-anvelopă capabili să medieze CCDA sunt maxime în stadiile incipiente ale infecției cu HIV. *In vitro*, IL-2 poate augmenta distrugerea celulară mediată de CCDA.

Pe lângă faptul că joacă un rol în apărarea gazdei, anticorpii specifici anti-HIV au fost implicați și în patogeneza bolii. S-a demonstrat că anticorpii îndreptați împotriva gp41, când sunt prezenți în titru mic, sunt capabili să faciliteze infectarea celulelor *in vitro* printr-un mecanism mediat de receptorul Fc, mecanism cunoscut sub numele de *amplificare dată de anticorpi*. Astfel, aceleași regiuni ale proteinei de anvelopă HIV care generează creșteri ale anticorpilor capabile să medieze CCDA stimulează și producerea de anticorpi ce pot facilita infecția *in vitro* a celulelor. În plus, s-a postulat că anticorpii anti-gp120 ce participă la distrugerea prin CCDA a celulelor infectate cu HIV ar putea să distrugă și limfocitele T CD4+ neinfectate, dacă acestea au legat fracțiunea gp120 aflată liberă în circulație, fenomen denumit *omorârea „martorilor"*. Una din componentele primitive ale sistemului imunitar umoral este sistemul complementului. Această componentă a imunității înnăscute este alcătuită din circa 30 de proteine circulante sau asociate membranelor celulare. Deși HIV singur este capabil să activeze direct cascada complementului, liza rezultantă are un efect slab datorită prezenței proteinelor reglatoare ale gazdei, capturate în anvelopa virionului în timpul înmuguririi. Este posibil ca virionii HIV opsonizați de complement să crească infecțiozitatea HIV într-un mod analog amplificării mediate de anticorpi.

RĂSPUNSUL IMUN CELULAR

Având în vedere că imunitatea mediată de limfocitele T joacă un rol major în apărarea gazdei împotriva majorității infecțiilor virale, se crede în general că reprezintă o componentă importantă a răspunsului imun al gazdei față de HIV. Imunitatea mediată de limfocitele T poate fi clasificată în două categorii importante: cea mediată de *limfocitele T CD4+ helper/inductoare* și cea mediată de *limfocitele T CD8+ citotoxice/imunoreglatoare*.

Limfocitele T CD4+ specifice pentru HIV pot fi depistate la majoritatea pacienților infectați cu HIV prin utilizarea citometriei în flux, pentru a măsura producția intracelulară de citokine ca răspuns la tetramerii CMH de clasa II pulsați cu peptide HIV sau prin testele de proliferare limfocitară utilizând antigeni HIV precum p24. Aceste celule joacă cel mai probabil un rol esențial în orchestrarea răspunsului imun împotriva HIV prin ajutorul conferit limfocitelor B specifice pentru HIV și limfocitelor T CD8+. Ele pot fi capabile și de distrugerea directă a celulelor infectate cu HIV. Limfocitele T CD4+ specifice pentru HIV pot fi ținte preferențiale ale infecției cu HIV pentru celulele prezentatoare de antigen infectate cu HIV în timpul generării unui răspuns imun împotriva acestui virus (Fig. 93-26). Totuși, este posibil ca ele să sufere o expansiune clonală ca răspuns la antigenii HIV și astfel să reziste ca populație de celule. Nu există corelații clare între nivelurile de limfocite T CD4+ HIV-specifice și nivelurile plasmatice ale ARN-ului HIV. Totuși, în prezența unor încărcături virale mari, răspunsul limfocitelor T CD4+ la antigenii HIV pare să se transforme dintr-unul de proliferare și producție de IL-2 într-unul de produție de IFN-γ. Astfel, deși există o relație invers proporțională între nivelul proliferării p24-specifice și nivelurile viremiei HIV plasmatice, natura relației cauzale dintre acești parametri este neclară.

În sângele periferic al pacienților cu infecție cu HIV-1 au fost identificate limfocite CD8+ HIV-specifice, restricționate de CMH I. În cadrul acestor celule sunt cuprinse LTC, care produc perforine, și limfocitele T care pot fi induse de antigenii HIV să exprime un spectru de citokine cum ar fi IFN-γ, IL-2 și TNF-α. LTc au fost identificate în sângele periferic al pacienților în decurs de câteva săptămâni de la infectarea cu HIV și înainte de apariția virusului în plasmă. Presiunea selectivă pe care o exercită asupra populației de virusuri circulante reflectă rolul potențial pe care îl joacă în controlul infecției cu HIV. Aceste limfocite T CD8+, prin intermediul receptorilor lor pentru antigenii HIV-specifici, se leagă și determină distrugerea litică a celulelor țintă care exprimă molecule ale CMH I autologe ce prezintă antigenii HIV. În cazul celulelor mononucleare din sângele periferic și din ganglionii limfatici ai persoanelor infectate cu HIV, pot fi demonstrate două tipuri de activitate a LTc. Primul tip lizează direct celulele țintă în cultură, fără stimulare *in vitro* anterioară (*activitate LTC spontană*). Celălalt tip de activitate a LTC reflectă *frecvența precursorilor LTC* (LTCp); acest tip de activitate poate fi demonstrat prin stimularea limfocitelor T CD8+ *in vitro* folosind un mitogen precum fitohemaglutinina sau anticorpul anti-CD3.

În cadrul infecției cu HIV-1, pe lângă LTc apar și limfocitele T CD8+ capabile să fie stimulate de antigenii HIV pentru a produce citokine cum ar fi IFN-γ. Nu este clar dacă acestea fac parte din același rezervor (*pool*) de celule

efectoare ca și celulele care mediază citotoxicitatea sau dintr-una diferită. În plus, rolurile relative jucate de fiecare din acestea în cadrul apărării gazdei împotriva HIV nu sunt înțelese complet. Se pare că expansiunea *in vivo* a acestor limfocite T CD8+ este declanșată de antigenii HIV. Există o corelație directă între numărul de limfocite T CD8+ capabile să producă IFN-γ ca răspuns la antigenii HIV și nivelurile plasmatice de ARN al HIV-1. Astfel, deși aceste celule sunt clar induse de infecția cu HIV-1, abilitatea lor generală de a controla infecția rămâne neclară. Multiplii antigeni ai HIV, printre care Gag, Env, Pol, Tat, Rev și Nef, pot determina răspunsuri ale limfocitelor T CD8+. În rândul pacienților care controlează replicarea virală în absența medicamentelor antiretrovirale se află o subcategorie, numită nonprogresivi de elită (vezi „Supraviețuitorii și nonprogresivii pe termen lung", mai sus), al căror sânge periferic conține o populație de limfocite T CD8+ care suferă o proliferare substanțială și exprimă perforină ca răspuns la antigenii HIV. Este posibil ca aceste celule să joace un rol important în cadrul apărării HIV-specifice a gazdei.

Au fost descrise încă cel puțin alte trei forme de imunitate mediată celular împotriva HIV: suprimarea replicării HIV mediată de limfocitele T CD8+, CCDA și activitatea celulelor NK. *Suprimarea replicării HIV mediată de limfocitele T CD8+* se referă la capacitatea limfocitelor T CD8+ ale unui pacient infectat cu HIV de a inhiba replicarea HIV în culturile tisulare în manieră noncitolitică. Nu este necesară compatibilitatea HLA între limfocitele T CD8+ și celulele infectate cu HIV. Acest mecanism efector este astfel nespecific și pare să fie mediat de factor(i) solubil(i), printre care chemokinele CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) și MIP-1β (CCL4). Aceste chemokine sunt factori supresori potenți ai replicării HIV și acționează cel puțin parțial prin blocarea coreceptorului HIV (*CCR5*) pentru tulpinile R5 (cu tropism macrofagic) ale HIV-1 (vezi mai sus). *CCDA*, așa cum a fost descrisă anterior în relație cu imunitatea umorală, implică distrugerea celulelor care exprimă HIV de către celulele NK înarmate cu anticorpi specifici împotriva antigenilor HIV. În sfârșit, s-a demonstrat că *celulele NK* singure sunt capabile să distrugă celulele țintă infectate cu HIV în cultură tisulară. Acest mecanism citotoxic primitiv de apărare a gazdei este destinat supravegherii nespecifice a transformării neoplazice și a infecției virale prin recunoașterea moleculelor CMH de clasa I modificate.

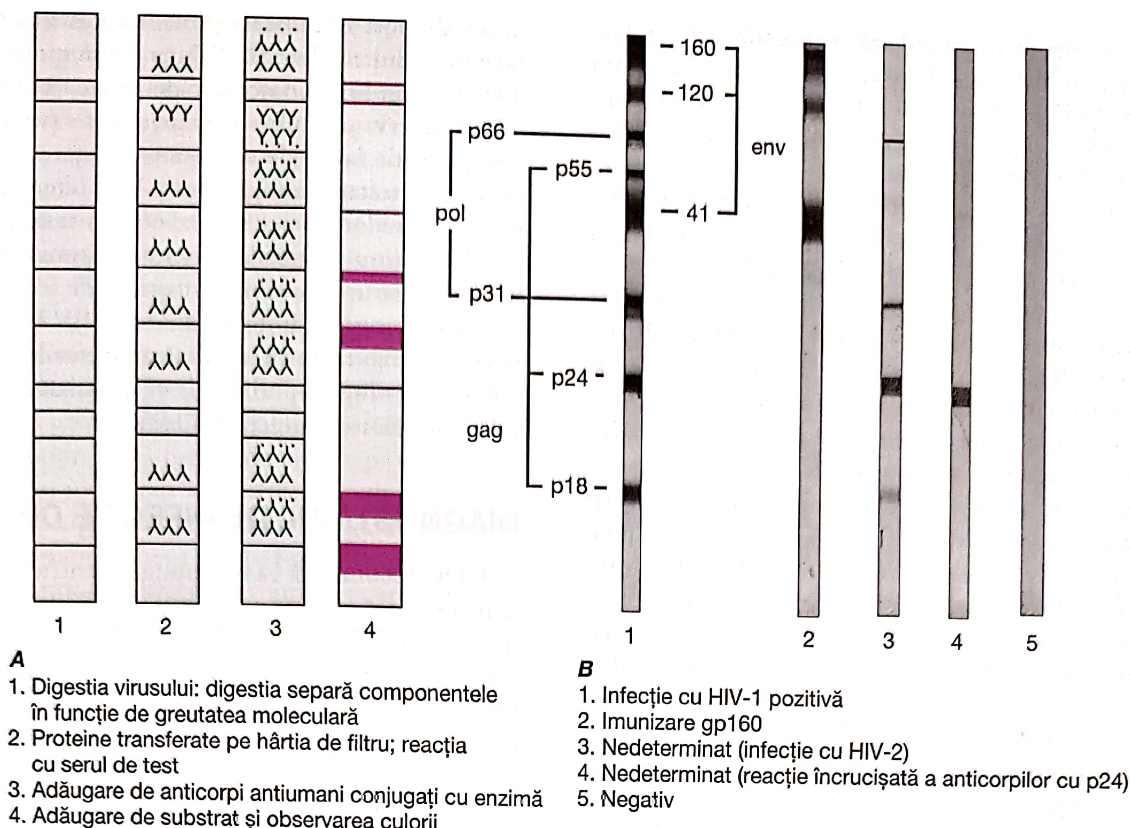
DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ȘI MONITORIZAREA INFECȚIEI CU HIV

Stabilirea HIV drept agentul cauzator al SIDA și al sindroamelor legate de acesta la începutul anului 1984 a fost urmată de dezvoltarea rapidă a testelor sensibile de screening pentru infecția cu HIV. Începând din martie 1985, donatorii de sânge din SUA erau testați de rutină pentru depistarea anticorpilor anti-HIV. În 1996 băncile de sânge din SUA au adăugat testul de captură a antigenului p24 la procesul de screening, pentru a ajuta identificarea cazurilor rare de persoane infectate care donau sânge în perioada (de până la 3 luni) dintre infectare și apariția anticorpilor. În 2002, posibilitatea de a detecta infecția precoce cu HIV a fost amplificată și mai mult prin autorizarea testării acidului nucleic (NAT) ca și componentă de rutină a screeningului donatorilor de sânge. Aceste ajustări au scăzut intervalul dintre infecție și detecție (fereastra imunologică) de la 22 de zile pentru testarea anticorpilor la 16 zile cu testarea antigenului p24 și ulterior la 12 zile cu testarea acizilor nucleici. Dezvoltarea testelor sensibile de monitorizare a nivelurilor viremiei plasmatice a dat naștere unei noi ere în care suntem capabili de a monitoriza mult mai strict progresia bolii produse de HIV. Utilizarea acestor teste, în combinație cu măsurarea nivelurilor limfocitelor T CD4+ din sângele periferic, este esențială în managementul pacienților cu infecție cu HIV.

DIAGNOSTICUL DE INFECȚIE CU HIV

CDC recomandă ca screeningul pentru infecția cu HIV să fie efectuat ca parte a asistenței medicale de rutină. Diagnosticul de infecție cu HIV depinde de demonstrarea prezenței anticorpilor anti-HIV și/sau de depistarea directă a HIV sau a uneia dintre componentele sale. Așa cum a fost menționat anterior, anticorpii împotriva HIV apar în general în circulație la 3-12 săptămâni după momentul infecției.

Testul standard de screening sangvin pentru infecția cu HIV este ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), numit și *test de imunoabsorbție enzimatică* (EIA). Acest test în fază solidă este un test de screening foarte bun, cu sensibilitate de peste 99,5%. Majoritatea laboratoarelor de diagnostic folosesc un kit EIA comercial ce conține antigeni de la HIV-1 și HIV-2 și care le va detecta pe oricare dintre acestea. Aceste kituri folosesc antigeni naturali și recombinați, fiind continuu îmbunătățite pentru a le crește sensibilitatea la speciile nou descoperite, cum ar fi grupul de virusuri O (Fig. 93-6). Testele EIA de generația a patra combină detectarea anticorpilor anti-HIV cu detectarea antigenului p24 al HIV. Testele EIA sunt notate, în general, ca pozitive (foarte reactive), negative (nereactive) sau nedeterminate (parțial reactive). Deși EIA este foarte sensibil, nu este optim în ceea ce privește specificitatea. Acest fapt este adevărat mai ales la persoanele cu risc scăzut, cum ar fi donatorii de sânge voluntari. În cazul acestora din urmă, doar 10% dintre persoanele cu EIA pozitiv sunt confirmate ulterior cu infecție cu HIV. Printre factorii asociați cu teste EIA fals-pozitive sunt anticorpii împotriva antigenilor HLA II (cum ar fi cei ce pot fi întâlniți după sarcină, transfuzie de sânge sau transplant), autoanticorpii, bolile hepatice, vaccinarea antigripală recentă și infecțiile acute virale. Din aceste motive, oricine este suspectat cu infecție cu HIV pe baza unui test EIA pozitiv sau neconcludent trebuie să-și confirme rezultatul cu un test mai specific, precum Western blot. Se poate estima dacă o persoană are o infecție recentă cu HIV-1 prin compararea rezultatelor EIA standard, care va fi pozitiv pentru toate persoanele infectate, cu rezultatul unui test modificat astfel încât să fie mai puțin sensibil („test desensibilizat"), care va fi pozitiv doar în cazul persoanelor cu infecție cu HIV instalată. În cazuri rare, o persoană cu infecție cu HIV tratată precoce poate reveni la EIA negativ. Acest fapt *nu* indică eliminarea infecției, ci mai degrabă arată că nivelurile expunerii actuale la virus



A
1. Digestia virusului: digestia separă componentele în funcție de greutatea moleculară
2. Proteine transferate pe hârtia de filtru; reacția cu serul de test
3. Adăugare de anticorpi antiumani conjugați cu enzimă
4. Adăugare de substrat și observarea culorii

B
1. Infecție cu HIV-1 pozitivă
2. Imunizare gp160
3. Nedeterminat (infecție cu HIV-2)
4. Nedeterminat (reacție încrucișată a anticorpilor cu p24)
5. Negativ

FIGURA 93-29
Testul Western blot pentru detectarea anticorpilor anti-HIV. ***A.*** Reprezentarea schematică a modalității de realizare a testului Western blot. ***B.*** Exemple de tipare ale reactivității la Western blot. În fiecare caz, bandeleta de Western blot conține antigeni ai HIV-1. Serul de la pacientul imunizat față de anvelopa HIV-1 gp160 conține numai anticorpi împotriva proteinelor de anvelopă. Serul de la pacientul cu infecție cu HIV-2 reacționează încrucișat atât cu *revers-transcriptaza*, cât și cu produsele genei *gag* a HIV-1.

sunt insuficiente pentru a menține un răspuns în anticorpi măsurabil. Când aceste persoane au întrerupt terapia, virusul și anticorpii au reapărut.

Testul de confirmare cel mai frecvent folosit este Western blot (**Fig. 93-29**). Acesta se bazează pe faptul că multiplii antigeni ai HIV cu greutăți moleculare diferite, bine caracterizați, generează producția de anticorpi specifici. Acești antigeni pot fi separați în funcție de greutatea moleculară, astfel încât anticorpii împotriva fiecărui component pot fi detectați sub forma unei benzi individualizate pe Western blot. Un test Western blot negativ este acela în care nu este prezentă nicio bandă în dreptul greutăților moleculare corespunzătoare produselor genelor HIV. La un pacient cu test EIA pozitiv sau nedeterminat și test Western blot negativ putem concluziona cu siguranță că reacția EIA a fost fals-pozitivă. Pe de altă parte, un Western blot ce demonstrează existența anticorpilor împotriva produselor generate de toate cele trei gene majore HIV (*gag*, *pol*, *env*) este o dovadă decisivă a infecției cu HIV. Criteriile stabilite de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) în 1993 pentru definirea unui test Western blot pozitiv menționează că un rezultat poate fi considerat pozitiv dacă există anticorpi față de cel puțin două dintre cele trei proteine HIV: p24, gp41 și gp120/160. Folosind aceste criterii, 10% dintre toți donatorii de sânge considerați pozitivi pentru infecția cu HIV-1 nu prezentau o bandă de anticorpi față de p31, produsul genei *pol*. S-a dovedit ulterior că la aproximativ 50% dintre acești donatori de sânge testul a fost fals-pozitiv. Astfel, absența benzii p31 trebuie să crească suspiciunea de rezultat fals-pozitiv al testului. În această situație, este prudentă obținerea confirmării suplimentare cu un test bazat pe ARN pentru HIV-1 și/sau un alt test Western blot ulterior. Prin definiție, tiparele de reactivitate ale Western blot care nu se încadrează în categoria de pozitivitate sau negativitate sunt considerate „nedeterminate". Există două explicații posibile pentru un rezultat nedeterminat la Western blot. Cea mai probabilă explicație la o persoană cu risc scăzut este aceea că pacientul testat are anticorpi ce reacționează încrucișat cu una dintre proteinele HIV. Cele mai comune tipare ale reactivității încrucișate sunt anticorpi ce reacționează cu p24 și/sau p55. Cea mai puțin plauzibilă explicație în această situație este că individul este infectat cu HIV și se află în plin proces de realizare a unui răspuns cu anticorpi clasic. În oricare din aceste cazuri, testul Western blot trebuie repetat într-o lună pentru a confirma sau nu dacă tiparul nedeterminat este unul în evoluție. În plus, se poate încerca confirmarea diagnosticului de infecție cu HIV folosind teste de captură a antigenului p24 sau unul dintre testele pentru ARN-ul HIV (discutate mai jos). În timp ce Western blot este un

FIGURA 93-30

Algoritm pentru folosirea testelor serologice în diagnosticul de infecție cu HIV-1 și HIV-2. *Un test Western blot nedeterminat stabil timp de 4-6 săptămâni face infecția cu HIV improbabilă. Totuși, el trebuie repetat de două ori la interval de 3 luni, pentru a exclude infecția cu HIV. Ca alternativă, se poate testa antigenul p24 al HIV-1 sau ARN-ul HIV. EIA, test de imunoabsorbție enzimatică.

test de confirmare excelent pentru infecția cu HIV la pacienții cu test EIA pozitiv sau nedeterminat, este nesatisfăcător ca test de screening. Dintre persoanele cu teste EIA și PCR negative pentru HIV, 20-30% pot prezenta una sau mai multe benzi la Western blot. Deși aceste benzi sunt în general slab marcate și reprezintă reactivitate încrucișată, prezența lor creează o situație în care trebuie utilizate alte modalități de diagnostic (precum PCR-ADN, PCR-ARN, testul ADNb sau captura antigenului p24) pentru a ne asigura că benzile nu indică infecție cu HIV precoce.

Un ghid pentru folosirea acestor teste serologice în vederea punerii diagnosticului infecției cu HIV este conturat în Fig. 93-30. La pacienții la care este suspectată infecția cu HIV, testul inițial adecvat este EIA. Dacă rezultatul este negativ, cu excepția situației în care avem motive puternice de a suspecta infecția cu HIV precoce (de exemplu, la pacientul expus în ultimile 3 luni), diagnosticul este exclus și retestarea trebuie realizată numai dacă există o indicație clinică. Dacă EIA este nedeterminat sau pozitiv, trebuie repetat. Dacă rezultatul la repetarea testării este negativ de două ori, putem considera că testarea inițială pozitivă poate fi atribuită unei erori tehnice în realizare și că pacientul este HIV-negativ. Dacă rezultatul testării repetate este nedeterminat sau pozitiv, trebuie trecut la Western blot pentru HIV-1. Dacă acesta este pozitiv, diagnosticul este infecție cu HIV-1. Dacă testul Western blot este negativ, testul EIA poate fi considerat fals-pozitiv, iar diagnosticul de infecție HIV-1 este exclus. Ar fi indicat în acest moment să se efectueze și teste serologie specifice pentru HIV-2, urmărind același tip de algoritm. Dacă testul Western blot pentru HIV-1 este nedeterminat, trebuie repetat după 4-6 săptămâni; în plus, se poate trece la tehnica de captură a antigenului p24, testul ARN HIV-1 sau PCR pentru ADN HIV-1 și teste serologice specifice pentru HIV-2. Dacă testele pentru p24 și ARN-HIV sunt negative și nu există o progresie la Western blot, se exclude diagnosticul de infecție cu HIV-1. Dacă testarea p24 sau cea a ARN-HIV-1 este

TABELUL 93-7

CARACTERISTICILE TESTELOR PENTRU DETECȚIA DIRECTĂ A HIV

TESTUL	TEHNICA	SENSIBILITATEA[a]	COSTUL/TEST (DOLARI)[b]
Tehnica de captură a antigenului p24 cu disocierea complexelor imune	Măsoară nivelurile de proteină de miez (*core*) a HIV-1 după formatul EIA, în urma disocierii complexelor antigen-anticorp prin tratare cu un acid slab	Pozitivă la 50% dintre pacienți. Detectează până la 15pg/mL de proteină p24	1-2
Detectarea ARN-ului HIV prin PCR	Amplificare tip PCR a ADNc generat din ARN-ul viral (amplificare țintită)	Detectează până la 40 de copii de ARN al HIV/mL	75-150
Detectarea ARN-ului HIV prin ADNb	Măsurarea nivelurilor de particule asociate ARN-ului HIV într-un test de captură a acidului nucleic folosind amplificarea semnalului	Detectează până la 50 de copii de ARN al HIV/mL	75-150
Detectarea ARN-ului HIV prin NASBA	Amplificarea izotermică a acidului nucleic cu control intern	Detectează până la 80 de copii de ARN al HIV/mL	75-150

[a] Cifrele care indică sensibilitatea sunt cele aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA).
[b] Prețurile pot fi mai scăzute în cazul realizării unui număr mare de teste.
Abrevieri: ADNb, ADN ramificat; ADNc, ADN complementar; EIA, testul de imunoabsorbție enzimatică; NASBA, amplificarea secvențelor de acid nucleic; PCR, reacția de polimerizare în lanț.

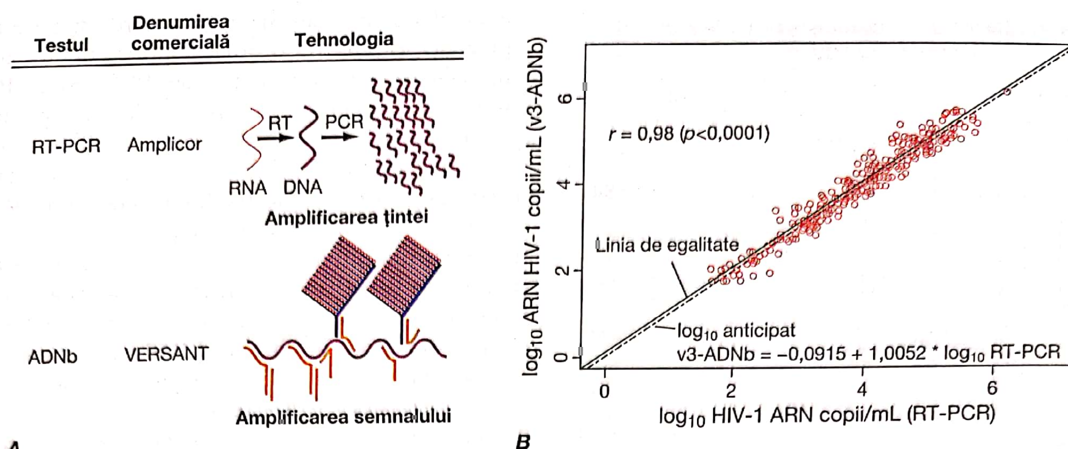


FIGURA 93-31
Compararea testelor RT-PCR și ADNb. ***A.*** Reprezentare schematică a reacției de polimerizare în lanț bazate pe revers-transcriptază (RT-PCR) și a testului ADNb. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. ***B.*** Diagrama de dispersie pentru $\log_{10}$ v3-ADNb față de $\log_{10}$ RT-PCR cu linia de egalitate (continuă) și linia de regresie potrivită (punctată). Ecuația pentru linia de regresie potrivită este scrisă în colțul din dreapta jos. Există o concordanță bună între cele două teste. v3, versiunea 3 a testului ADNb. *(Adaptat după HC Highbarger et al: J Clin Microbiol 37:3612, 1999.)*

pozitivă și/sau testul Western blot prezintă progresie, diagnosticul de infecție cu HIV-1 poate fi luat în considerare și confirmat ulterior, după ce testul Western blot prezintă un tipar pozitiv. Pe lângă aceste teste standard de laborator pentru depistarea anticorpilor anti-HIV, sunt disponibile și o serie de teste rapide, care oferă rezultate în 1-60 de minute. Printre cele mai populare este testul de depistare a anticorpilor HIV-1 OraQuick Rapid, care poate fi realizat din sânge, plasmă sau salivă. Sensibilitatea și specificitatea acestui test sunt fiecare de ~99%. Deși rezultatele negative ale acestui test sunt adecvate pentru a exclude diagnosticul de infecție cu HIV, testul pozitiv trebuie să fie considerat preliminar și trebuie confirmat cu teste serologice standard, așa cum a fost descris anterior.

Există o varietate de teste de laborator pentru detectarea directă a HIV sau a componentelor sale **(Tabelul 93-7; Fig. 93-31)**. Aceste teste pot oferi un ajutor considerabil în diagnosticarea infecției cu HIV când rezultatele de la Western blot sunt nedeterminate. În plus, testele pentru depistarea ARN-ului HIV pot fi folosite pentru a determina prognosticul și a evalua răspunsul la terapia antiretrovirală. Dintre testele directe de detecție, cel mai ușor de realizat este *testul de captură a antigenului p24*. Acesta este un test de tip EIA în care faza solidă constă din anticorpi împotriva antigenului p24 al HIV. El detectează proteina virală p24 în sângele persoanelor infectate cu HIV, unde există fie ca antigen liber, fie cuplată cu anticorpii anti-p24. În total, 30% dintre persoanele cu infecție cu HIV netratată au niveluri detectabile de antigen p24 liber. Această pondere crește la 50% când probele sunt tratate cu un acid slab pentru a disocia complexele antigen-anticorp. Pe tot parcursul infecției cu HIV există un echilibru între antigenul p24 și anticorpii anti-p24. În timpul primelor săptămâni de infecție, înainte de a se dezvolta răspunsul imun, există o creștere marcată a nivelului antigenului p24 (Fig. 93-27). După dezvoltarea anticorpilor anti-p24, acesta scade. Tardiv în cursul infecției, când nivelurile circulante de virus sunt mari, și nivelul antigenului p24 crește, în special dacă este detectat prin tehnici ce implică disocierea complexelor antigen-anticorp. Testul de captură a antigenului p24 este cel mai folositor ca test de screening pentru infecția cu HIV la pacienții suspectați de sindrom HIV acut, deoarece nivelurile crescute de antigen p24 sunt prezente înainte de dezvoltarea anticorpilor. Utilizarea lui ca test de rutină pentru donatorii de sânge a fost înlocuită de folosirea testelor pentru depistarea acizilor nucleici. Posibilitatea de a măsura și a monitoriza nivelurile de ARN al HIV în plasma pacienților cu infecție cu HIV a avut un rol extraordinar în aprofundarea cunoștințelor noastre cu privire la patogeneza infecției cu HIV și în asigurarea unei metode de diagnostic în situații în care măsurarea anticorpilor anti-HIV poate fi înșelătoare, cum ar fi infecția acută sau cea neonatală. În acest scop sunt utilizate predominant trei teste: PCR cu revers-transcriptază (*RT-PCR*; Amplicor), testul bazat pe ADN ramificat (ADNb; VERSANT) și amplificarea secvențelor de acid nucleic (NASBA; NucliSens). Aceste teste sunt valoroase pentru diagnosticarea infecției cu HIV, stabilirea prognosticului inițial, stabilirea indicației de terapie și monitorizarea efectelor terapiei. Pe lângă aceste trei teste disponibile pe piață, *PCR ADN* este de asemenea utilizat de laboratoarele de cercetare pentru stabilirea diagnosticului de infecție cu HIV prin amplificarea ADN-ului proviral HIV din celulele mononucleare din sângele periferic. Testele de depistare a ARN-ului disponibile pe piață au o sensibilitate de 40-80 de copii de ARN al HIV per mililitru de plasmă. Testele ARN din laboratoarele de cercetare pot detecta până la o copie de ARN al HIV per mililitru, în timp ce testele PCR ADN pot detecta ADN-ul proviral la frecvența de o copie la 10 000-100 000 de celule. Astfel, aceste teste sunt extrem de sensibile. O consecință a creșterii sensibilității este o oarecare scădere a specificității, rezultate fals-pozitive fiind raportate în cazul tuturor

acestor tehnici. Din acest motiv, EIA pozitiv cu un test de confirmare Western blot rămâne „standardul de aur" pentru diagnosticul infecției cu HIV, iar interpretarea altor teste trebuie realizată luând în considerare acest aspect.

În tehnica RT-PCR, după expunerea la ADN-ază este realizată o copie ADCc din toate speciile de ARN prezente în plasmă. Având în vedere că HIV este un virus ARN, acest fapt va conduce la producerea de copii de ADN ale genomului HIV în cantități proporționale cu cantitatea de ARN al HIV prezent în plasmă. Acest ADNc este apoi amplificat și caracterizat folosind tehnici PCR standard, utilizând perechi de primeri care pot distinge ADNc genomic de ADNc mesager. Tehnica ADNb implică folosirea unui sistem de captură a acidului nucleic în fază solidă și amplificarea semnalului prin intermediul hibridizărilor succesive ale acidului nucleic în vederea detectării cantităților mici de ARN al HIV. Se poate realiza creșterea de zece ori a sensibilității ambelor teste până la 40-50 de copii de ARN al HIV per mililitru adăugând un pas preconcentrare, în care plasma este ultracentrifugată pentru granularea particulelor virale. Tehnica NASBA implică amplificarea izotermă a unei secvențe din interiorul regiunii gag a HIV în prezența unor standarde interne și utilizează producerea unor copii multiple de ARN prin acțiunea ARN-polimerazei T7. Speciile de ARN rezultante sunt cuantificate prin hibridizarea cu o sondă molecular de ADN marcată luminos, care este stinsă în absența hibridizării. Limita inferioară de detecție pentru testul NucliSens este de 80 de copii/mL.

Pe lângă faptul că sunt metode de diagnostic și stabilire a prognosticului, RT-PCR și PCR-ADN sunt utile și pentru amplificarea unor zone precise din genomul HIV pentru analiza secvențelor și au devenit o tehnică importantă pentru studiile cu privire la diversitatea secvențelor și la rezistența virală la agenții antiretrovirali. La pacienții cu un test EIA pozitiv sau nedeterminat și un test Western blot nedeterminat și la cei la care nu ne putem baza pe teste serologice (cum ar fi pacienții cu hipergamaglobulinemie sau boală avansată produsă de HIV), aceste teste pentru cuantificarea ARN-ului HIV în plasmă sau pentru detectarea ADN-ului proviral în celulele mononucleare sunt valoroase pentru stabilirea diagnosticului de infecție cu HIV. Totuși, ele trebuie folosite pentru diagnosticare doar în cazul eșecului testelor standard de a oferi un rezultat precis.

MONITORIZAREA PRIN TESTE DE LABORATOR A PACIENȚILOR CU INFECȚIE CU HIV

Epidemia de infecție cu HIV și SIDA a oferit clinicianului noi provocări în integrarea datelor clinice și de laborator pentru a realiza managementul optim al pacienților. Relația strânsă dintre manifestările clinice ale infecției cu HIV și numărul limfocitelor T CD4+ a făcut ca măsurarea acestuia să fie o parte de rutină în evaluarea persoanelor infectate cu HIV. Determinările numărului de limfocite T CD4+ din sângele periferic și ale nivelurilor plasmatice de ARN al HIV oferă un set puternic de instrumente pentru stabilirea prognosticului și monitorizarea răspunsului la terapie.

Numărul de limfocite T CD4+

Determinarea numărului de limfocite T CD4+ este testul de laborator acceptat general ca cel mai bun indicator al competenței imunologice actuale a pacientului cu infecție cu HIV. Această determinare, care se poate realiza direct sau prin înmulțirea procentajului de limfocite T CD4+

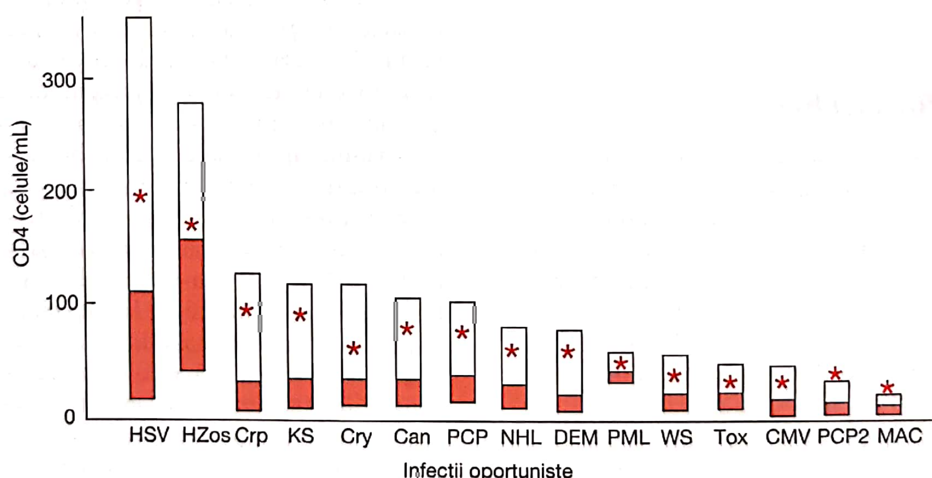


FIGURA 93-32

Relația dintre nivelul limfocitelor T CD4+ și apariția infecțiilor oportuniste. Pentru fiecare dreptunghi sunt reprezentate: mediana (linia din interiorul dreptunghiului), prima cuartilă (latura de jos), a treia cuartilă (latura de sus) și media (asteriscul) numărului de limfocite T CD4+ la momentul dezvoltării infecției oportuniste. Can, candidoza esofagiană; CMV, infecția cu citomegalovirus; Crp, criptosporidioza; Cry, meningita criptococică; DEM, complexul SIDA-demență; HSV, infecția cu virusul herpes simplex; Hzos, herpes zoster; SK, sarcomul Kaposi; CMA, bacteriemia cu complexul *Mycobacterium avium*; LNH, limfoame non-Hodgkin; PCP, pneumonie primară cu *P. jiroveci*; PCP2, pneumonie secundară cu *P. jiroveci*; LEMP, leucoencefalopatia multifocală progresivă; Tox, encefalita cauzată de *Toxoplasma gondii*; WS (*wasting syndrome*), sindromul de slăbire accentuată. (*După RD Moore, RE Chaisson: Ann Intern Med 124:633, 1996.*)

(determinat prin citometrie în flux) cu numărul total de limfocite (determinat prin înmulțirea numărului de leucocite cu procentajul diferențial al limfocitelor), s-a dovedit a se corela foarte bine cu nivelul de competență imunologică. Pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ <200/μL au risc crescut de infecție cu *P. jiroveci*, în timp ce aceia cu numărul de LT CD4+ sub 50/μl prezintă un risc ridicat de infecție cu CMV, cu micobacterii din cadrul complexului *M. avium* (CMA) și/sau cu *T. gondii* **(Fig. 93-32)**. La pacienții cu infecție cu HIV trebuie determinat numărul de limfocite T CD4+ la momentul diagnosticului și ulterior la fiecare 3-6 luni, și mai frecvent dacă se observă o tendință descrescătoare. Conform recomandărilor Departamentului de Sănătate și Servicii Sociale al SUA, un număr de limfocite T CD4+ <500/μL reprezintă o indicație pentru inițierea TARC, iar scăderea LT CD4+ >25% este o indicație pentru a lua în considerare schimbarea terapiei. Odată ce numărul limfocitelor T CD4+ scade sub 200/μl, pacienții trebuie incluși într-un regim terapeutic vizând profilaxia pneumoniei cu *P. jiroveci*, iar dacă acesta scade sub 50/μL, este indicată profilaxia primară a infecției cu CMA. La fel ca în cazul altor teste de laborator, e de dorit obținerea a două determinări înainte de orice modificare semnificativă a managementului pacientului bazată doar pe numărul de limfocite T CD4+. Există câteva situații clinice în care numărul de limfocite T CD4+ poate fi înșelător. Pacienții cu coinfecție HIV-HTLV-1 pot avea un număr crescut de limfocite T CD4+ care nu reflectă corect nivelul lor de competență imunologică. La pacienții cu hipersplenism sau la cei la care s-a realizat splenectomie și la pacienții care primesc medicamente mielosupresive precum IFN-α, procentajul limfocitelor T CD4+ poate fi un indicator mai fiabil al funcționării sistemului imunitar decât numărul limfocitelor T CD4+. Procentajul de limfocite T CD4+ de 15 este comparabil cu numărul de limfocite T CD4+ de 200/μL.

Determinările ARN-ului HIV

Facilitată de tehnicile foarte sensibile de dozare cantitativă precisă a cantităților mici de acizi nucleici, măsurarea nivelurilor seric sau plasmatic al ARN al HIV a devenit o componentă esențială în monitorizarea pacienților cu infecție cu HIV. Așa cum a fost discutat mai devreme în „Diagnosticul de infecție cu HIV", cele două tehnici cel mai frecvent utilizate sunt testele RT-PCR și ADNb. Ambele exprimă rezultatul sub forma numărului de copii de ARN al HIV per militru de ser sau plasmă. Testele standard pot detecta până la 40-50 de copii de ARN al HIV per mililitru de plasmă, în timp ce testele din laboratoarele de cercetare pot detecta până la o copie per mililitru. Deși descrierea nivelurilor de ARN al HIV sub aceste valori prag ca „nedetectabile" reprezintă o practică frecventă, acest termen trebuie evitat deoarece este imprecis și lasă falsa impresie că nivelul de virus este 0. Prin utilizarea tehnicilor PCR seriate mai sensibile sau prin studierea nivelurilor tisulare de virus, precum și a celor plasmatice, ARN-ul HIV poate fi detectat practic la fiecare pacient cu infecție cu HIV. O excepție notabilă este pacientul care a suferit terapie de citoreducție și apoi a primit un transplant de măduvă osoasă de la un donator homozigot CCR5Δ32. Măsurarea modificărilor nivelului de ARN al HIV în dinamică a fost valoroasă pentru determinarea relației dintre nivelurile de virus și ratele de progresie a bolii (Fig. 93-22), ratele de turnover viral, relația dintre activarea sistemului imunitar și replicarea virală și timpul până la dezvoltarea rezistenței la medicamente. Determinarea ARN-ului HIV este în mare măsură influențată de statusul de activare a sistemului imunitar și poate fluctua mult în prezența infecțiilor secundare sau a imunizării. Din acest motiv, deciziile bazate pe nivelurile de ARN al HIV nu trebuie luate după o singură determinare. Determinarea nivelurilor plasmatice de ARN al HIV trebuie realizată la momentul diagnosticului și la fiecare 3-6 luni ulterior la pacientul netratat. După inițierea terapiei sau după orice modificare a ei, nivelurile plasmatice de ARN al HIV trebuie monitorizate la aproximativ 4 săptămâni, până se stabilește eficiența regimului terapeutic prin apariția unui nou nivel stabil al ARN-ului HIV. În majoritatea cazurilor de terapie antiretrovirală eficientă, nivelul plasmatic al ARN-ului HIV va scădea la <50 de copii per mililitru în decurs de 6 luni de la inițierea tratamentului. În timpul terapiei, nivelurile de ARN al HIV trebuie monitorizate la fiecare 3-4 luni, pentru a evalua menținerea eficienței tratamentului.

Testarea rezistenței HIV

Accesul la un număr crescut de medicamente antiretrovirale ca opțiuni terapeutice a condus la un interes crescut față de potențialul de măsurare a sensibilității virusului (virusurilor) HIV al unei anumite persoane la diferiți agenți antiretrovirali. Testarea rezistenței HIV poate fi efectuată prin teste genotipice sau fenotipice. În testele genotipice, analiza secvențelor genomurilor HIV obținute de la pacienți este comparată cu secvențe ale virusurilor cu profiluri de rezistență la antiretrovirale cunoscute. În testele fenotipice, creșterea *in vivo* a tulpinilor virale obținute de la pacient este comparată cu creșterea tulpinilor de referință ale virusului în prezența sau în absența diferitelor medicamente antiretrovirale. O modificare a acestei abordări fenotipice utilizează compararea activității enzimatice a genei revers-transcriptazei sau proteazei obținute prin clonarea moleculară a tulpinilor pacientului cu activitatea enzimatică a genelor obținute de la tulpini de HIV de referință în prezența sau în absența diferitelor medicamente care au ca țintă aceste gene. Aceste teste sunt destul de eficiente pentru identificarea medicamentelor antiretrovirale utilizate în trecut și sugerarea medicamentelor care ar putea fi utile în viitor la un anumit pacient. Testarea rezistenței la medicamente în cazul eșecului virusologic trebuie realizată în timp ce pacientul încă primește tratamentul ineficient, datorită predilecției *pool*-ului de cvasispecii ale HIV de a reveni rapid la tipul sălbatic în absența presiunii selective a TARC. Gestionate de experți, testele de rezistență îmbunătățesc abilitatea pe termen scurt de a scădea încărcătura virală cu ~0,5 log comparativ cu schimbarea medicamentelor doar pe baza istoricului terapeutic. Pe lângă utilizarea testării rezistenței pentru a ajuta la selectarea unor

TABELUL 93-8

ASOCIEREA DINTRE CRP CU SENSIBILITATE MARE, IL-6 ȘI D-DIMERI CU MORTALITATEA DE ORICE CAUZĂ LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

	NEAJUSTAT		AJUSTAT	
MARKER	RAPORTUL COTELOR (*ODDS RATIO*) (AL PATRULEA/ PRIMUL)	*P*	RAPORTUL COTELOR (AL PATRULEA/ PRIMUL)	*P*
PCR-hs	2	0,05	2,8	0,03
IL-6	8,3	<0,0001	11,8	<0,0001
D-dimeri	12,4	<0,0001	26,5	<0,0001

Notă: CRP-hb, proteina C reactivă cu sensibilitate mare; IL-6, interleukina 6.
Sursa: După LH Kuller et al: PloS Med 5:e203, 2008.

medicamente noi la pacienți cu eșec virusologic, aceasta poate fi valoroasă pentru alegerea unui regim inițial de tratament al pacienților care nu au mai primit tratament. Acest fapt este adevărat mai ales în zonele geografice cu un nivel crescut al rezistenței de fond.

Testele de tropism al coreceptorilor

După autorizarea maraviroc ca primul antagonist de CCR5 pentru tratamentul infecției cu HIV (vezi mai jos), a devenit necesară determinarea probabilității ca virusul unui pacient să răspundă la acest tratament. Pacienții tind să prezinte un virus cu tropism pentru CCR5 precoce în cursul infecției, cu tendința spre virusuri CXCR4 mai târziu. Medicamentul antiretroviral maraviroc este eficient doar împotriva virusurilor cu tropism pentru CCR5. Deoarece determinanții genotipici ai tropismului celular sunt insuficient definiți, este necesar un test fenotipic pentru a determina această proprietate a HIV. În acest scop sunt disponibile pe piață două teste: Trofile (Monogram Biosciences) și Phenoscript (VIRalliance). Aceste teste clonează regiunile din anvelopă ale virusului pacientului într-un virus indicator, utilizat apoi pentru a infecta celulele țintă care exprimă fie CCR5, fie CXCR4 ca și coreceptor. Realizarea acestor teste necesită mai multe săptămâni și este scumpă. Deși sunt disponibile pe piață teste genotipice bazate pe ADN-ul proviral, rolul lor ca factori predictivi ai răspunsului la terapia cu inhibitor de CCR5 este neclar.

Alte teste

Variate alte teste de laborator au fost studiate ca potențiali markeri ai activității bolii produse de HIV. Printre acestea se numără: cultura cantitativă a HIV capabil de replicare din ser, celulele mononucleare din sângele periferic sau limfocitele T CD4+ în repaus; nivelurile de β_2-microglobulină circulantă, receptorul de IL-2 solubil, IgA, IFN endogen labil la acid sau TNF-α; și prezența sau absența markerilor de activare precum CD38, HLA-DR sau PD-1

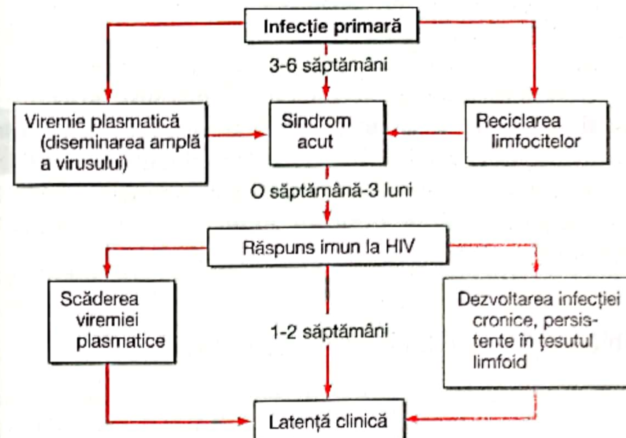


FIGURA 93-33
Sindromul HIV acut. Pentru descrierea detaliată, vezi textul. (*După G Pantaleo* et al*: N Eng J Med 328:327 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.*)

pe suprafața limfocitelor T CD8+. Markerii specifici de inflamație și/sau de coagulare neserologici precum IL-6, D-dimerii și CD14 s-au dovedit corelați puternic cu mortalitatea de orice cauză (**Tabelul 93-8**). Deși aceste măsurători sunt valoroase ca makeri de activitate a bolii și ajută la înțelegerea patogenezei bolii asociate HIV, momentan nu joacă un rol major în monitorizarea pacienților cu infecție cu HIV.

MANIFESTĂRI CLINICE

Consecințele clinice ale infecției cu HIV acoperă un spectru larg, plecând de la sindromul acut asociat cu infecția primară la un stadiu asimptomatic prelungit și apoi la boala avansată. Este cel mai bine să considerăm boala produsă de HIV ca debutând în momentul infecției primare și progresând către stadii variate. Așa cum am menționat mai sus,

TABELUL 93-9

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN SINDROMUL HIV ACUT

Generale	Neurologice
Febră	Meningită
Faringită	Encefalită
Limfadenopatie	Neuropatie periferică
Cefalee/durere retroorbitară	Mielopatie
Artralgii/mialgii	Dermatologice
Letargie/stare generală alterată	Erupție maculo-papuloasă eritematoasă
Anorexie/scădere în greutate	Ulcerație cutaneo-mucoasă
Greață/vărsături/diaree	

Sursa: Din B Tindall, DA Cooper: SIDA 5:1, 1991.

replicarea virală activă și degradarea progresivă a statusului imunologic apar la majoritatea pacienților în evoluția infecției cu HIV. Cu excepția rară a nonprogresivilor pe termen lung adevărați, „de elită" (vezi „Supraviețuitorii pe termen lung și nonprogresivii pe termen lung" mai sus), boala produsă de HIV progresează inexorabil la pacienții netratați, chiar și în timpul stadiului clinic latent. De la mijlocul anilor 1990, TARC a avut un impact major asupra prevenției și a reversiei progresiei bolii pe perioade lungi în cazul unui procent substanțial de pacienți tratați adecvat.

SINDROMUL RETROVIRAL (HIV) ACUT

Se estimează că 50-70% dintre persoanele cu infecție cu HIV prezintă un sindrom clinic acut la 3-6 săptămâni după infecția primară **(Fig. 93-33)**. S-a observat existența unor grade variate de severitate clinică și chiar dacă s-a sugerat că seroconversia simptomatică ce duce la solicitarea asistenței medicale indică un risc crescut de evoluție accelerată a bolii, nu pare să existe o corelație între nivelul creșterii inițiale a viremiei din infecția cu HIV acută și evoluția ulterioară a bolii. În **Tabelul 93-9** sunt indicate trăsăturile clinice tipice ale sindromului HIV acut; ele apar concordant cu creșterea bruscă a viremiei plasmatice. S-a raportat că anumite simptome ale sindromului HIV acut (febră, erupție cutanată, faringită, mialgii) apar mai rar la cei infectați prin utilizarea drogurilor injectabile decât la cei infectați prin contact sexual. Sindromul este tipic pentru un sindrom viral acut, fiind asemănat cu mononucleoza infecțioasă acută. Simptomele persistă în mod obișnuit de la una la câteva săptămâni și dispar gradat, pe măsură ce se dezvoltă răspunsul imun anti-HIV și nivelul viremiei plasmatice scade. În cursul acestui stadiu al infecției au fost raportate infecții oportuniste, reflectând imunodeficiența ce apare prin reducerea numărului de limfocite T CD4+ și, probabil, prin disfuncția lor, ca urmare a perturbării celulare induse de proteinele virale și de citokinele endogene (Tabelul 93-4), asociate unui nivel extrem de ridicat al viremiei plasmatice. Diverse anomalii imunologice acompaniază sindromul HIV acut, incluzând perturbări multifazice ale numărului de subseturi de limfocite circulante. Inițial limfocitele totale și subseturile de limfocite T (CD4+ și CD8+) sunt reduse. Mai târziu apare inversarea raportului limfocite T CD4+/T CD8+ din cauza creșterii numărului de LT CD8+. De fapt, ar putea exista o expansiune selectivă și tranzitorie a subseturilor de celule T CD8+, așa cum apare la analiza de determinare a receptorilor celulei T (vezi mai sus). Nivelul total al limfocitelor T CD8+ circulante poate să rămână crescut sau să revină la normal; cu toate acestea, numărul de LT CD4+ rămâne de obicei oarecum redus, deși se poate înregistra o oarecare tendință de revenire la normal. Limfadenopatia apare la ~70% dintre persoanele cu infecție cu HIV primară. Majoritatea pacienților își revin spontan din acest sindrom și mulți rămân cu un nivel al limfocitelor T CD4+ doar ușor scăzut, stabil o perioadă variabilă înainte să înceapă declinul său progresiv; la unii indivizi acest nivel revine la normal. Aproximativ 10% dintre pacienți prezintă o evoluție fulminantă a deteriorării clinice și imunologice după infecția primară, chiar și după dispariția simptomelor inițiale. La majoritatea pacienților, infecția primară, cu sau fără sindromul acut, este urmată de o perioadă prelungită de latență clinică sau de activitate a bolii redusă, mocnită. Un procent redus dintre persoanele infectate cu HIV tratate cu medicamente antiretrovirale în timpul infecției acute pot reveni la EIA negativ pe durata tratamentului rămas. În cazul lor, odată cu întreruperea terapiei are loc seroconversia rapidă.

STADIUL ASIMPTOMATIC – LATENȚA CLINICĂ

Deși durata de la infecția inițială la dezvoltarea bolii clinice variază mult, media de timp pentru pacienții netratați este de circa 10 ani. Așa cum a fost subliniat înainte, boala produsă de HIV cu replicare virală activă este continuă și progresează în această perioadă asimptomatică. Rata progresiei bolii este direct corelată cu nivelurile ARN-ului HIV. Pacienții cu niveluri ridicate de ARN al HIV în plasmă progresează către boala simptomatică mai rapid decât cei cu niveluri scăzute (Fig. 93-22). Unii pacienți, denumiți *nonprogresivi pe termen lung*, prezintă un declin redus sau chiar absent al nivelului limfocitelor T CD4+ o perioadă lungă. Acești pacienți au în general niveluri extrem de scăzute de ARN al HIV; un subset, denumiți *nonprogresivi de elită*, prezintă niveluri de ARN al HIV <50 copii per mililitru. Alții rămân în totalitate asimptomatici, deși numărul limfocitelor T CD4+ scade extrem de mult. La acești pacienți, prima manifestare a infecției cu HIV poate fi apariția unei boli oportuniste. În perioada asimptomatică a infecției cu HIV, rata medie a declinului limfocitelor T CD4+ este ~50/µl/an. Când nivelul limfocitelor T CD4+ scade sub 200/µl, statusul imunodeficienței rezultate este destul de sever pentru a plasa pacientul în risc crescut de infecții oportuniste și neoplasme și, astfel, pentru boala manifestă clinic.

BOALA SIMPTOMATICĂ

Simptomele bolii produse de HIV pot să apară oricând în evoluția infecției cu HIV. În general spectrul de boli observate se schimbă pe măsură ce numărul limfocitelor T CD4+ scade. Complicațiile severe posibil letale ale infecției cu HIV apar la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <200/µL. Diagnosticul de SIDA este pus oricui cu infecție cu HIV și nivelul LT CD4+<200/µL și oricui cu infecție cu HIV ce dezvoltă una dintre bolile asociate HIV considerate un indicator al unui defect sever legat de imunitatea mediată celular (categoria C, Tabelul 93-2). În timp ce agenții patogeni ce cauzează infecții secundare sunt în mod caracteristic germeni oportuniști precum *P. jiroveci*, micobacterii atipice, CMV și alte microorganisme ce nu cauzează în mod normal boli în absența unui sistem imunitar compromis, ei includ și patogeni bacterieni sau micobacterieni obișnuiți. Consecutiv utilizării extinse a TARC și implementării ghidurilor pentru prevenția infecțiilor oportuniste **(Tabelul 93-10)**, incidența acestor infecții secundare a scăzut dramatic **(Fig. 93-34)**. În general spectrul clinic al bolii produse de HIV se schimbă

TABELUL 93-10

GHIDURILE NIH/CDC/IDSA (2009) PENTRU PREVENȚIA INFECȚIILOR OPORTUNISTE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV

AGENTUL PATOGEN	INDICAȚII	PRIMĂ ALEGERE	ALTERNATIVĂ
Recomandate ca management de elecție pentru profilaxia primară și secundară			
Pneumocystis jiroveci	Nr. LT CD4+ <200/μL *sau* Candidoză orofaringiană *sau* Episod anterior de PcP Se poate opri profilaxia dacă LT CD4+ >200/μL timp de ≥3 luni	Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX), 1 tabletă CD/zi p.o. sau TMP/SMX, 1 tabletă CS/zi p.o.	Dapsonă 50 mg × 2/zi p.o. sau 100 mg/zi p.o. *sau* Dapsonă 50 mg/zi p.o. + Pirimetamină 50 mg/săpt. p.o. + Leucovorină 25 mg/săpt. p.o. *sau* (Dapsonă 200 mg p.o. + Pirimetamină 75 mg p.o. + Leucovorină 25 mg) săptămânal *sau* Aerosoli de pentamidină, 300 mg *via* nebulizator Respirgard II – lunar *sau* Atovaquonă 1 500 mg/zi p.o. *sau* TMP/SMX 1 tabletă CD × 3/săpt. p.o.
Mycobacterium tuberculosis			
Sensibil la izoniazidă	Test cutanat >5 mm *sau* Test pozitiv anterior fără tratament *sau* Contact apropiat cu un caz de TB pulmonară activă	(Izoniazidă 300 mg p.o. + Piridoxină 50 mg p.o.)/zi × 9 luni *sau* Izoniazidă 900 mg p.o. × 2/săpt. + Piridoxină 50 mg/zi p.o. × 9 luni	Rifabutină 300 mg sau rifampină 600 mg/zi p.o. × 4 luni
Rezistent la izoniazidă	La fel ca mai sus – cu probabilitate mare de expunere la TB rezistentă la izoniazidă	(Rifabutină 300 mg sau Rifampină 600 mg)/zi p.o. × 4 luni	
Rezistent la multiple medicamente	La fel ca mai sus – cu probabilitate mare de expunere la TB rezistentă la multiple medicamente (MDR)	Consultă autoritățile de sănătate publică locale	
Complexul *Mycobacterium avium*	Nr. LT CD4+ <50/μL	Azitromicină 1200 mg p.o. săptămânal *sau* Claritromicină 500 mg p.o. × 2/zi	Rifabutină 300 mg/zi p.o. *sau* Azitromicină 600 mg × 2/săpt. p.o.
	Boală diseminată documentată în antecedente Se poate opri profilaxia dacă nr. LT CD4+ >100/μL timp de ≥ 3 luni	Claritromicină 500 mg p.o. × 2/zi + Etambutol 15 mg/kgc/zi p.o. ± Rifabutină 300 mg/zi p.o.	Azitromicină 500 mg/zi p.o. + Etambutol 15 mg/kgc/zi p.o. ± Rifabutină 300 mg/zi p.o.
Toxoplasma gondii	Anticorpi IgG TOXO pozitivi și nr. LT CD4+ <100/μL	TMP/SMX 1 tabletă CD/zi p.o.	TMP/SMX 1 tabletă CD × 3/săpt. p.o. *sau* TMP/SMX 1 tabletă CS p.o./zi *sau* Dapsonă 50 mg/zi p.o. + Pirimetamină 50 mg/săpt. p.o. + Leucovorină 25 mg/săpt. p.o. *sau* (Dapsonă 200 mg p.o. + Pirimetamină 75 mg p.o. + Leucovorină 25 mg) săptămânal *sau* (Atovaquonă 1 500 mg p.o. ± Pirimetamină 25 mg p.o. + Leucovorină 10 mg p.o.) zilnic

(*continuare*)

GHIDURILE NIH/CDC/IDSA (2009) PENTRU PREVENȚIA INFECȚIILOR OPORTUNISTE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV (*CONTINUARE*)

AGENTUL PATOGEN	INDICAȚII	PRIMĂ INTENȚIE	ALTERNATIVĂ
Recomandate ca management de elecție pentru profilaxia primară și secundară (*continuare*)			
	Encefalită toxoplasmică în antecedente și nr. LT CD4+ <200/μL	Sulfadiazină 500-1 000 mg × 4/zi p.o. + Pirimetamină 25-50 mg/zi p.o. + Leucovorină 10-25 mg/zi p.o.	Clindamicină 600 mg la 8 ore p.o. + Pirimetamină 25-50 mg/zi p.o. + Leucovorină 10-25 mg/zi p.o.
	Se poate opri profilaxia dacă nr. LT CD4+ >200/μL timp de ≥3 luni		Atovaquonă 750 mg p.o. la 6-12 ore ± Pirimetamină 25 mg/zi p.o. + Leucovorină 10 mg/zi p.o.
Virusul varicelo-zosterian	Expunere semnificativă la varicelă sau herpes zoster la un pacient fără istoric de imunizare sau expunere anterioară la ambele	Imunoglobulină varicelo-zosteriană, i.m., în primele 96 h de la expunere (tel. SUA: 1-800-843-7477)	Aciclovir 800 mg p.o. × 5/zi, timp de 5 zile
Cryptococcus neoformans	Boală documentată în antecedente Se poate opri profilaxia dacă nr. LT CD4+ >200/μL pentru ≥6 luni și nu există dovezi ale infecției active	Fluconazol 200 mg/zi p.o.	Itraconazol 200 mg/zi p.o.
Histoplasma capsulatum	Boală documentată în antecedente sau nr. LT CD4+ <150/μL și există risc crescut (zonă endemică sau expunere profesională) Se poate opri profilaxia dacă nr. LT CD4+ >150/μL și pacientul urmează TAR timp de ≥6 luni	Itraconazol 200 mg × 2/zi p.o.	Fluconazol 800 mg/zi p.o.
Coccidioides immitis	Boală documentată în antecedente sau serologie pozitivă și nr. LT CD4+ <250/μL dacă pacientul provine dintr-o zonă endemică (în acest caz profilaxia poate fi întreruptă dacă nr. LT CD4+ ≥250/μL timp de 6 luni	Fluconazol 400 mg/zi p.o.	Itraconazol 200 mg × 2/zi p.o.
Penicillium marneffei	Boală documentată în antecedente Se poate opri profilaxia secundară la pacienții ce urmează TAR cu nr. LT CD4+ >100/μL timp de ≥6 luni	Itraconazol 200 mg/zi p.o.	
Salmonella sp.	Tratament pentru bacteriemie în antecedente	Ciprofloxacină 500 mg × 2/zi p.o. timp de ≥6 luni	
Bartonella sp.	Infecție în antecedente Se poate opri dacă nr. LT CD4+ >200/μL timp de >3 luni	Doxiciclină 200 mg/zi *sau* Azitromicină 1200 mg săptămânal p.o. *sau* Claritromicină 500 mg × 2/zi p.o.	
Citomegalovirus	Boală de organ țintă în antecedente Se poate opri profilaxia dacă nr. LT CD4+ >100/μL timp de 6 luni și nu există dovezi de boală CMV activă Reinițiere dacă există retinită în antecedente și nr. LT CD4+ <100/μL	Valganciclovir 900 mg × 2/zi p.o. *sau* Implant de Ganciclovir cu eliberare prelungită la fiecare 6-9 luni + Valganciclovir 900 mg × 2/zi p.o.	Cidofovir 5 mg/kgc la fiecare 2 săptămâni i.v. + Probenecid *sau* Fomivirsen 330 μg intravitrean la fiecare 2-4 săptămâni *sau* Foscarnet 90-120 mg/kgc/zi i.v.

(*continuare*)

TABELUL 93-10

GHIDURILE NIH/CDC/IDSA (2009) PENTRU PREVENȚIA INFECȚIILOR OPORTUNISTE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV (*CONTINUARE*)

AGENTUL PATOGEN	INDICAȚII	PRIMĂ INTENȚIE	ALTERNATIVĂ
Imunizări recomandate în general			
Virusul hepatitei B	Toți pacienții susceptibili (anti-HBc și anti-HBs–negativi)	Vaccinul antihepatitic B: 3 doze	
Virusul hepatitei A	Toți pacienții susceptibili (anti-VHA–negativi)	Vaccinul antihepatitic A: 2 doze	
Virusul gripal	Toți pacienții, anual	Vaccinul antigripal trivalent inactivat: o doză anual	Oseltamivir 75 mg/zi p.o. *sau* Rimantadină sau amantadină 100 mg × 2/zi p.o. (doar pentru virusul gripal de tip A)
Streptococcus pneumoniae	Toți pacienții, preferabil înainte ca nr. LT CD4+ ≤200/ µL	Vaccin antipneumococic 0,5 ml i.m. o dată – dacă nr. LT CD4+ >200/µL Reimunizați pacienții care au fost inițial imunizați la un nr. LT CD4+ <100/µL și al căror nr. LT CD4+ a ajuns ulterior >200/µL	
Papilomavirusul uman (HPV)	Toți pacienții cu vârste cuprinse între 9 și 26 ani	Vaccinul anti-HPV: 3 doze	
Recomandări pentru prevenția recurențelor severe sau frecvente			
Herpes simplex	Recurențe frecvente/severe	Valaciclovir 500 mg × 2/zi p.o. *sau* Aciclovir 400 mg × 2/zi p.o. *sau* Famciclovir 500 mg × 2/zi p.o.	
Candida	Recurențe frecvente/severe	Fluconazol 100-200 mg/zi p.o.	Itraconazol soluție – 200 mg/zi p.o. sau posaconazol 400 mg × 2/zi p.o.

Abrevieri: TAR, terapie antiretrovirală; CD, concentrație dublă; PCP, pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*; p.o., oral; CS, concentrație singulară; TB, tuberculoză.

constant deoarece pacienții trăiesc mai mult și fiindcă se dezvoltă abordări terapeutice și profilactice mai bune și mai noi. Pe lângă bolile clasice care definesc SIDA, pacienții cu infecție cu HIV prezintă creșterea frecvenței afecțiunilor grave non-SIDA, incluzând cancere nelegate de SIDA și boli cardiovasculare, renale și hepatice. Evenimentele nelegate de SIDA domină povara bolii pentru pacienții infectați cu HIV ce primesc TARC (Tabelul 93-3). Sub 50% dintre decesele pacienților cu SIDA sunt rezultatul direct al unei boli a SIDA. Medicul care îngrijește un pacient cu infecție cu HIV trebuie să fie competent în domeniul medicinei interne și al infecțiilor oportuniste legate de HIV. În general ar trebui subliniat că un element-cheie în tratamentul complicațiilor simptomatice ale bolii produse de HIV, primare sau secundare, este obținerea unui bun control al replicării HIV prin intermediul TARC și instituirea profilaxiei primare și secundare a infecțiilor oportuniste.

Bolile aparatului respirator

Bronșita și sinuzita acută sunt frecvente în toate stadiile infecției cu HIV. Cele mai severe cazuri sunt la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ mai scăzut. Sinuzita determină febră, congestie nazală și cefalee. Diagnosticul se face prin CT sau IRM. Sinusurile maxilare sunt cel mai des implicate, însă boala este întâlnită frecvent și la sinusurile etmoide, sfenoide și frontale. Deși unii pacienți evoluează favorabil fără tratament antibiotic, îmbunătățirea aspectului radiografic este mai rapidă și mai pronunțată la pacienții care au primit terapie antimicrobiană. Se afirmă că această incidență crescută a sinuzitei este rezultatul infecției frecvente cu germeni încapsulați precum *H. influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*. La pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ scăzut se poate observa mucormicoza sinusurilor. În contrast cu evoluția acestei infecții la populația generală,

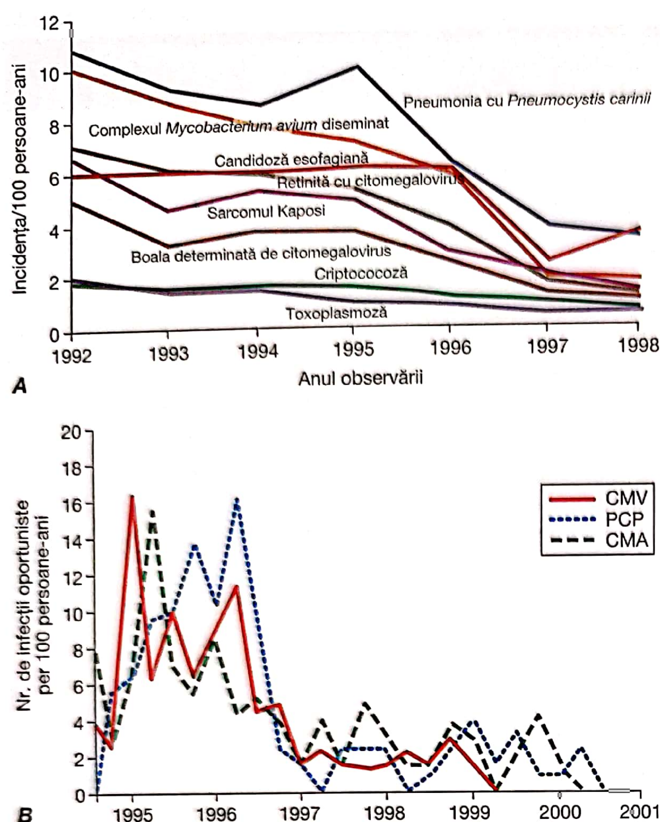


FIGURA 93-34
A. Scăderea incidenței infecțiilor oportuniste și a sarcomului Kaposi la pacienții infectați cu HIV cu numărul LT CD4+ <100/µL din 1992 până în 1998. (*Adaptat și actualizat după F.J. Palella et al.: N Engl J Med 338:853, 1998, și J.E. Kaplan et al.: Clin Infect Dis 30[S1]:S5, 200, cu permisiune.*) ***B.*** Incidența trimestrială a citomegalovirusului (CMV), a pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* (PCP) și a complexului *Mycobacterium avium* (CMA) din 1995 până în 2001. (*Din F.J. Palella et al.: AIDS 16:1617, 2002.*)

la pacienții cu infecție cu HIV mucormicoza sinusurilor ar putea să evolueze mai lent. În acest caz, debridarea locală frecventă, agresivă, adaugată la terapia cu amfotericină B locală și sistemică ar putea să reprezinte un tratament eficient.

Boala pulmonară este una dintre cele mai frecvente complicații ale infecției cu HIV. Cea mai comună manifestare a bolii pulmonare este pneumonia. Trei dintre cele mai frecvente zece boli definitorii pentru SIDA sunt pneumonia bacteriană recurentă, tuberculoza și pneumonia determinată de fungul unicelular *P. jiroveci*. Alte cauze majore de infiltrate pulmonare includ infecțiile cu alte micobacterii, infecțiile cu alți fungi, pneumonia interstițială nespecifică, SK și limfomul.

Pneumonia bacteriană este întâlnită cu frecvență crescută la pacienții infectați cu HIV, cu 0,8–2 cazuri per 100 de persoane-ani. Pacienții cu infecție cu HIV sunt predispuși în mod particular la infecții cu microorganisme încapsulate. *S. pneumoniae* (Cap. 37) și *H. influenzae* (Cap. 50) sunt responsabili de majoritatea cazurilor de pneumonie bacteriană la pacienții cu SIDA. Acest lucru ar putea fi consecința funcției alterate a limfocitelor B și/sau a defectelor funcției neutrofilelor, care ar putea fi secundare bolii produse de HIV (vezi mai sus). Pneumoniile cauzate de *S. aureus* (Cap. 38) și *P. aeruginosa* (Cap. 57) sunt de asemenea raportate cu frecvență crescută la pacienții cu infecție cu HIV. Infecția cu *S. pneumoniae* (pneumococică) ar putea fi cea mai precoce infecție gravă care apare la pacienții cu boală cauzată de HIV. Ea se poate prezenta ca pneumonie, sinuzită și/sau bacteriemie. Pacienții cu infecție cu HIV netratată au o incidență de 6 ori mai mare a pneumoniei pneumococice și de 100 ori mai mare a bacteriemiei pneumococice. Boala pneumococică poate fi observată la pacienții cu sisteme imunitare relativ intacte. Într-un studiu, nivelul bazal al limfocitelor T CD4+ în momentul unui prim episod de pneumonie pneumococică a fost ~300/µL. Interesant este că răspunsul inflamator la infecția pneumococică pare proporțional cu numărul limfocitelor T CD4+. Din cauza riscului crescut de boală pneumococică, imunizarea cu polizaharida pneumococică este una dintre metodele de profilaxie generală recomandate pacienților cu infecție cu HIV. Aceasta este probabil cel mai eficientă dacă se administrează când numărul LT CD4+ >200/µL și, dacă este administrată pacienților cu niveluri de LT CD4+ mai scăzute, trebuie repetată când nivelul LT CD4+ se va fi păstrat peste 200 timp de 6 luni. Deși nu există ghiduri clare, este implicită repetarea imunizării la fiecare 5 ani. Incidența pneumoniei bacteriene se înjumătățește când pacienții renunță la fumat.

Pneumonia cu *Pneumocystis* (PCP), odată emblema SIDA, a cunoscut o scădere dramatică a incidenței după dezvoltarea unor scheme eficiente de profilaxie și utilizarea pe scară largă a TARC. Totuși, încă este cea mai frecventă cauză de pneumonie la pacienții cu infecție cu HIV din SUA și poate fi identificată drept agent etiologic în 25% dintre cazurile de pneumonie la pacienții cu infecție cu HIV, cu o incidență de 2–3 cazuri per 100 de persoane-ani. Aproximativ 50% dintre cazurile de PCP asociată HIV se dezvoltă la pacienții care nu știu că sunt infectați. Riscul de PCP este cel mai mare în rândul celor care au mai avut un episod în antecedente și al celor cu numărul LT CD4+ <200/µL. Pe glob, 79% dintre pacienții cu PCP au numărul de limfocite T CD4+ <100/µL și 95% dintre ei au <200/µL. Febra recurentă, transpirațiile nocturne, candidoza și scăderea ponderală inexplicabilă sunt și ele asociate cu o incidență crescută a PCP. Din această cauză se recomandă ferm ca toți pacienții cu numărul LT CD4+ <200/µL (sau procentul de CD4+ <15) să primească profilaxie pentru PCP de orice natură. Incidența PCP la pacienții ce urmează TARC adecvată sau profilaxie tinde spre zero. În SUA, PCP primară apare la un număr mediu de LT CD4+ de 36/µL, pe când PCP secundară, la 10/µL. Pacienții cu PCP prezintă în general febră și tuse adesea neproductivă sau productivă doar cu mici cantități de spută albicioasă. Ei pot acuza dureri retrosternale caracteristice, adesea mai puternice la inspir și descrise ca înțepături sau arsuri. PCP asociată HIV poate evolua indolent, caracterizată prin săptămâni de simptome vagi, și ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al febrei, al simptomelor pulmonare sau al scăderii ponderale inexplicabile la orice pacient

cu infecție cu HIV și cu limfocite T CD4+ <200/µl. Cel mai frecvent întâlnit pe radiografia pulmonară este aspectul normal, dacă boala este suspectată din timp, sau un infiltrat interstițial difuz, bilateral. Aspectul clasic de infiltrat perihilar dens este rar observat la pacienții cu SIDA. La pacienții cu PCP care au primit aerosoli cu pentamidină ca profilaxie se poate găsi un aspect radiologic de cavernă în lobul superior, reminiscență a TB. Alte aspecte mai puțin comune pe radiografia pulmonară sunt infiltratele lobare și revărsatele pleurale. CT cu secțiuni fine poate evidenția un aspect neuniform de sticlă mată. Analizele de laborator uzuale sunt puțin utile în diagnosticul diferențial al PCP. Leucocitoza ușoară este comună, deși poate să nu fie evidentă la pacienții cu neutropenie anterioară. Creșterea lactat-dehidrogenazei este frecventă. Gazometria arterială poate arăta hipoxemie cu scăderea Pa_{O2} și creșterea gradientului arterio-alveolar (a-A). Dozarea gazelor arteriale este utilă nu doar în diagnostic, oferind informații importante și pentru stadializarea severității bolii și direcționarea tratamentul (vezi mai jos). Diagnosticul cert de PCP necesită identificarea microorganismului în probe de spută indusă, lavaj bronhoalveolar, biopsie transbronșică sau biopsie pulmonară deschisă. PCR a fost folosit pentru a detecta secvențe de ADN specifice *P. jiroveci* în probele recoltate, acolo unde examinările histologice nu au reușit să pună diagnosticul.

Pe lângă pneumonie, au fost raportate și alte manifestări clinice ale pacienților infectați cu HIV ca rezultat al infecției cu *P. jiroveci*. Afectarea auriculară se poate manifesta ca infecție primară, reprezentată de o formațiune polipoidă a canalului auditiv extern. La pacienții care primesc aerosoli de pentamidină pentru profilaxia PCP se pot identifica o varietate de manifestări extrapulmonare ale *P. jiroveci*. Acestea includ leziuni oftalmice ale coroidei, vasculită necrozantă asemănătoare bolii Burger, hipoplazia măduvei osoase și ocluzie intestinală. Alte organe implicate pot fi ganglionii limfatici, splina, ficatul, rinichii, pancreasul, pericardul, cordul, tiroida și suprarenalele. Infecția de organ poate fi asociată cu leziuni chistice care au aspect calcificat la CT sau la ecografie.

Tratamentul standard pentru PCP sau pneumocistoză diseminată este trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). La pacienții cu infecție cu HIV, tratamentul cu TMP/SMX are o rată mare de efecte adverse (20-85%), în special erupții cutanate și mielosupresie. Tratamentele alternative pentru PCP ușoară-moderată sunt dapsonă/trimetoprim, clindamicină/primachină, respectiv atovaquonă. Pentamidina i.v. este tratamentul de elecție pentru PCP severă la pacienții care nu tolerează TMP/SMX. La pacienții cu Pa_{O2} <70 mmHg sau gradient a-A >35 mmHg ar trebui utilizată terapia adjuvantă cu glucocorticoizi pe lângă terapia specific antimicrobiană. În general tratamentul ar trebui continuat 21 de zile și urmat de profilaxie secundară. Profilaxia PCP este indicată oricărui pacient infectat cu HIV care are în antecedente un episod de PCP, oricărui pacient cu numărul de LT CD4+ <200/µL sau un procentaj CD4+ <15, oricărui pacient cu febră inexplicabilă de cel puțin două săptămâni și oricărui pacient cu istoric de candidoză orofaringiană. Schema de profilaxie preferată este TMP/SMX, o tabletă cu concentrație dublă pe zi. Această schemă oferă protecție și pentru toxoplasmoză și pentru unele bacterii patogene respiratorii. Pentru pacienții care nu tolerează TMP/SMX, alternativele pentru profilaxie includ dapsonă plus pirimetamină plus leucovorină, aerosoli de pentamidină administrați pe nebulizator Respirgard II și atovaquonă. Profilaxia primară sau secundară a PCP poate fi întreruptă la pacienții în tratament cu TARC care mențin o suprimare bună a HIV (<50 copii/mL) și numărul LT CD4+ >200/µL timp de 3-6 luni.

M. tuberculosis, odată considerat pe cale de dispariție în SUA, a cunoscut o renaștere asociată cu epidemia de HIV (Cap. 70). Pe glob aproximativ o treime dintre decesele legate de SIDA sunt asociate cu tuberculoza, iar TB este prima cauză de deces la 10-15% dintre pacienții cu infecție cu HIV. În SUA aproximativ 5% dintre pacienții cu SIDA au tuberculoză activă. Pacienții cu infecție cu HIV sunt mai predispuși de 100 de ori decât populația HIV-negativă la TB activă. Pentru o persoană asimptomatică HIV-negativă cu intradermoreacție (IDR) la derivatul proteic purificat (PPD) pozitivă, riscul reactivării TB este de aproximativ 1% pe an. Pentru pacientul cu infecție cu HIV netratată, IDR la PPD pozitivă, fără semne sau simptome de TB, rata reactivării TB este de 7-10% pe an. TB netratată poate accelera evoluția infecției cu HIV. Nivelul plasmatic de ARN al HIV crește în prezența TB active și scade în cazul tratamentului TB cu succes. Tuberculoza activă este cea mai frecventă la pacienții cu vârsta între 25 și 44 de ani, la afro-americani și hispanici, la pacienții din New York și Miami și la cei din țările în curs de dezvoltare. În aceste grupe demografice, 20-70% dintre cazurile noi de tuberculoză activă apar la pacienții cu infecție cu HIV. Epidemia de TB integrată în epidemia de infecție cu HIV reprezintă cel mai mare risc de sănătate pentru public și pentru corpul medical asociat epidemiei de HIV. Spre deosebire de infecția cu micobacterii atipice precum CMA, TB activă se dezvoltă relativ devreme în evoluția infecției cu HIV și poate fi un semn precoce al bolii HIV. Într-un studiu, nivelul median al limfocitelor T CD4+ la prezentarea TB a fost de 326/µL. Manifestările clinice ale TB la pacienții infectați cu HIV sunt relativ variate și în general se încadrează în diferite modele, în funcție de numărul limfocitelor T CD4+. La pacienții cu număr de LT CD4+ relativ crescut are loc modelul tipic de reactivare pulmonară: pacienții prezintă febră, tuse, dispnee la efort, scădere în greutate, transpirații nocturne și o radiografie pulmonară care arată afecțiune cavitară apicală în lobii superiori. La pacienții cu număr de limfocite T CD4+ mai scăzut boala diseminată este mai frecventă. La aceștia radiografia pulmonară arată infiltrate reticulo-nodulare bilaterale difuze sau în lobii inferiori, sugestive pentru diseminarea miliară, revărsate pleurale și adenopatie hilară și/sau mediastinală. Infecția poate fi prezentă la nivel osos, cerebral, meningian, gastrointestinal (GI), ganglionar (în special în ganglionii cervicali) și visceral. Unii pacienți cu infecție cu HIV avansată și TB pulmonară ar putea să nu aibă deloc simptome, astfel încât screeningul pentru TB ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a fiecărui pacient cu infecție cu HIV. Aproximativ 60-80% dintre pacienții infectați cu HIV cu TB au boală pulmonară și 30-40% au afecțiune

extrapulmonară. Pentru pacienții la care se ia în considerare diagnosticul de TB pulmonară ar trebui folosite izolarea respiratorie și o cameră cu presiune negativă. Această abordare este esențială în vederea limitării răspândirii infecției nosocomiale și a celei comunitare. Cultura microorganismului din focarul incriminat oferă un diagnostic de certitudine. Hemoculturile sunt pozitive la 15% dintre pacienți. Acest procentaj crește la pacienții cu numărul de LT CD4+ mai scăzut. În cazul bolii fulminante nu ne putem baza pe acuratețea IDR la PPD negative pentru a exclude diagnosticul de TB. TB este una dintre patologiile asociate infecției cu HIV pentru care vindecarea este posibilă cu terapia adecvată. Tratamentul TB este în general același atât pentru pacientul infectat cu HIV, cât și pentru cel HIV-negativ (Cap. 70). Din cauza posibilității existenței TB MDR sau a TB cu rezistență extinsă la medicamente, pentru a ghida tratamentul ar trebui testată sensibilitatea la medicamente. Din cauza interacțiunilor farmacocinetice, rifampina ar trebui înlocuită cu doze ajustate de rifabutină la pacienții care primesc inhibitori de protează sau inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază. Tratamentul este cel mai eficient în programele care presupun terapia sub strictă observație. Inițierea TARC și/sau a terapiei anti-TB poate fi asociată cu deteriorarea clinică generată de reacțiile sindromul inflamator de reconstrucție imună (SIRI). Acestea sunt cel mai des întâlnite la pacienții la care sunt inițiate ambele scheme de tratament simultan, pot să apară și după o săptămână de la inițiere și sunt mai frecvente la pacienții cu boală cauzată de HIV avansată. Din aceste motive se recomandă ca TARC să fie amânată la pacienții care nu au mai primit terapie antiretrovirală până la 2-8 săptămâni după inițierea tratamentului pentru TB. Prevenția eficientă a TB active poate fi o realitate când personalul medical este agresiv în căutarea dovezilor legate de TB latentă sau activă, asigurându-se că toți pacienții cu infecție cu HIV sunt testați prin IDR la PPD sau prin cuantificarea IFN-γ. Testarea anergiei nu este valoroasă în acest context. Deoarece aceste teste se bazează pe capacitatea organismului de a produce un răspuns imun împotriva *M. tuberculosis*, pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <200/μL ar trebui retestați dacă CD4+ cresc persistent peste 200. Pacienții cu risc de expunere continuă la TB ar trebui testați anual. Persoanele infectate cu HIV cu IDR >5 mm, cele cu test de cuantificare a IFN-γ pozitiv sau cele care intră în contact direct la domiciliu cu persoane cu TB activă ar trebui să primească tratament de 9 luni cu izoniazidă și piridoxină.

Infecțiile cu micobacterii atipice sunt și ele mai des întâlnite la pacienții cu infecție cu HIV. Au fost raportate infecții cu cel puțin 12 microbacterii diferite, inclusiv cu *M. bovis* și reprezentanți ai tuturor celor 4 grupuri Runyon. Cea mai comună infecție micobacteriană atipică este cea cu speciile *M. avium* sau *M. intracellulare* – complexul *Mycobacterium avium* (CMA). Infecțiile cu CMA sunt întâlnite mai ales la pacienții din SUA sau din Africa. S-a sugerat că infecția anterioară cu *M. tuberculosis* reduce riscul infecției cu CMA. Infecțiile cu CMA se dezvoltă cel mai probabil din organisme ubicuitare în mediu, inclusiv în sol și în apă. Există puține dovezi ale transmiterii interumane a infecției cu CMA. Porțile de intrare probabile sunt tracturile respirator și GI. Infecția cu CMA este o complicație tardivă a infecției cu HIV, ce apare predominant la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <50/μL. Numărul mediu al limfocitelor T CD4+ la momentul diagnosticului este de 10/μL. Cel mai frecvent tablou clinic este al unei boli diseminate cu febră, scădere ponderală și transpirații nocturne. Cel puțin 85% dintre pacienții infectați cu CMA prezintă micobacteriemie și multe microogranisme pot fi puse în evidență prin biopsia măduvei osoase. Radiografia toracică este anormală la 25% dintre pacienți, cel mai frecvent aspect fiind infiltratul în lobul inferior, bilateral, sugestiv pentru diseminarea miliară. Se mai pot întâlni infiltrate nodulare și adenopatie hilară și/sau mediastinală. Alte semne clinice pot fi leziuni endobronșice, dureri abdominale, diaree și limfadenopatie. Anemia și fosfataza alcalină crescută sunt comune. Diagnosticul se pune prin hemocultură sau cultură din țesutul implicat. Prezența a două probe consecutive de spută pozitive pentru CMA este foarte sugestivă pentru infecția pulmonară. Pozitivarea culturilor poate dura două săptămâni. Tratamentul constă în administrarea unei macrolide, de obicei claritromicină, cu etambutol. Unii medici adaugă al treilea medicament, la alegere între rifabutină, ciprofloxacină sau amikacină, la pacienții cu boală extinsă. Tratamentul se urmează în general pe viață; însă odată cu utilizarea TARC este posibil să se întrerupă tratamentul la pacienții cu supresie menținută a replicării HIV și cu numărul LT CD4+ >100/μL timp de 3-6 luni. Profilaxia primară a CMA este indicată la pacienții cu infecție cu HIV și numărul limfocitelor T CD4+ <50/μL (Tabelul 93-10). Aceasta poate fi întreruptă la pacienții la care TARC induce suprimarea susținută a replicării virale și creșterile numărului de LT CD4+ >100/μL pentru ≥3 luni.

Rhodococcus equi este un bacil Gram-pozitiv, pleomorf, acid-alcoolo-rezistent, neformator de spori, ce poate cauza infecție pulmonară și/sau diseminată la pacienții cu infecție cu HIV avansată. Cele mai frecvente semne de prezentare sunt febra și tusea. Radiologic se pot evidenția leziuni cavitare și condensare. Hemoculturile sunt frecvent pozitive. Tratamentul se bazează pe testarea sensibilității la antimicrobiene.

Pe lângă PCP, la pacienții cu SIDA pot fi întâlnite *infecții fungice* ale plămânului. Pacienții cu criptococoză pulmonară se prezintă cu febră, tuse, dispnee și în unele cazuri hemoptizie. Un infiltrat focal sau difuz interstițial se evidențiază la radiografia toracică la >90% dintre pacienți. În plus, se pot evidenția boală lobară, boală cavitară, revărsate pleurale și adenopatie hilară sau mediastinală. Mai mult de jumătate dintre pacienți au fungemie și 90% au și infecție concomitentă a SNC. *Coccidioides immitis* este un mucegai endemic în sud-vestul Statelor Unite. Poate determina un sindrom de reactivare pulmonară la pacienții cu infecție cu HIV. Majoritatea pacienților au numărul limfocitelor T CD4+ <250/μL. Pacienții se prezintă cu febră, scădere ponderală și infiltrate reticulo-nodulare extensive, difuze la radiografia toracică. Se pot întâlni și noduli, cavități, revărsate pleurale și adenopatie hilară. Deși testarea serologică este valoroasă la pacienții imunodeprimați, serologiile sunt negative la 25% dintre cei infectați cu HIV cu coccidioidoză.

Aspergiloza invazivă nu este o patologie definitorie pentru SIDA și în general nu este întâlnită la pacienții cu SIDA în absența neutropeniei sau a terapiei cu glucocorticoizi. Când apare, infecția cu *Aspergillus* poate să aibă o manifestare neobișnuită la nivelul tractului respirator al pacienților cu SIDA, unde are aspect de traheobronșită pseudomembranoasă. Infecția pulmonară primară poate fi întâlnită în *histoplasmoză*. Însă cea mai comună manifestare pulmonară a histoplasmozei este în contextul bolii diseminate, probabil din cauza reactivării. În acest context, simptomele respiratorii sunt minime, tusea și dispneea existând la 10-30% dintre pacienți. Radiografia toracică este anormală la ~50% dintre pacienți, evidențiind fie un infiltrat interstițial difuz, fie noduli mici difuzi.

Au fost identificate două forme de *pneumonie interstițială idiopatică* la pacienții cu infecție cu HIV: pneumonita interstițială limfoidă (PIL) și pneumonita interstițială nespecifică (PIN). PIL, frecvent întâlnită la copii, se regăsește la circa 1% dintre pacienții adulți cu infecție cu HIV netratată. Această patologie este caracterizată printr-un infiltrat pulmonar benign și se crede că ar fi consecutivă activării policlonale limfocitare întâlnite în contextul infecțiilor cu HIV și EBV. Biopsia transbronșică este diagnostică în 50% dintre cazuri, în rest fiind necesară biopsia pulmonară deschisă. Boala este autolimitată și nu este necesar tratament specific. Cazurile severe au fost tratate printr-o cură scurtă de glucocorticoizi. Deși o problemă rară din momentul utilizării TARC, semne ale PIN pot fi întâlnite la circa jumătate dintre pacienții cu infecție cu HIV netratată. Histologic sunt prezente infiltrate interstițiale cu limfocite și plasmocite, cu distribuție perivasculară și peribronșică. Când sunt simptomatici, pacienții se prezintă cu febră și tuse neproductivă ocazional însoțită de ușor disconfort toracic. Radiografia toracică este de obicei normală sau poate evidenția un vag infiltrat interstițial. Asemănător PIL, PIN este o patologie autorezolutivă pentru care nu se indică tratament în afara managementului infecției cu HIV subiacente. Hipertensiunea arterială pulmonară legată de HIV (HIV-HTAP) este întâlnită la 0,5% dintre persoanele infectate cu HIV. Pacienții se pot prezenta cu o varietate de simptome incluzând dispnee, astenie, sincopă, durere toracică și semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Radiografia toracică arată vase pulmonare dilatate și cardiomegalie dreaptă cu hipertrofie de ventricul drept pe electrocardiogramă. TARC nu pare să aibă un beneficiu cert, iar prognosticul este rezervat, cu o supraviețuire mediană de circa doi ani.

Patologiile neoplazice ale plămânului, incluzând SK și limfomul, sunt discutate mai jos, în secțiunea despre bolile neoplazice.

Bolile sistemului cardiovascular

Boala cardiacă este o patologie relativ des întâlnită la examinarea post-mortem a pacienților infectați cu HIV (25-75% în serii de autopsii). Cea mai frecventă afectare cardiacă este boala coronariană ischemică. Într-o serie amplă de autopsii, prevalența infarctului de miocard (IM) a fost de 3,5/1 000 de pacienți-ani, 28% dintre evenimente au fost fatale și IM a fost responsabil de 7% din toate decesele din cohortă. La pacienții cu infecție cu HIV, boala cardiovasculară poate fi asociată cu factori de risc clasici (precum fumatul), o consecință directă a infecției cu HIV sau o complicație a TARC. Pacienții cu infecție cu HIV au niveluri mai crescute ale trigliceridelor, niveluri mai scăzute ale colesterolului HDL și prevalență mai ridicată a tabagismului în comparație cu cohortele de indivizi fără HIV. Faptul că frecvența evenimentelor determinate de boli cardiovasculare a fost mai mică la persoanele ce urmau TARC decât la cei randomizați în vederea întreruperii tratamentului a identificat o asociere clară între replicarea HIV și riscul de boală cardiovasculară. Un studiu arată că nivelul bazal al limfocitelor T CD4+ <500/μL este un factor de risc independent pentru boala cardiovasculară, comparabil ca magnitudine cu cel atribuit fumatului. Deși patogeneza acestei asocieri este neclară, ea este cel mai probabil legată de activarea sistemului imunitar și de predispoziția crescută pentru tromboză, ca o consecință a replicării HIV. Expunerea la inhibitori de protează a HIV și la anumiți inhibitori de revers-transcriptază a fost asociată cu valori crescute ale colesterolului total și/sau risc de IM. Orice creștere a riscului de deces prin IM ca rezultat al utilizării anumitor antiretrovirale trebuie să fie pus în balanță cu creșterea marcată a supraviețuirii generale determinate de aceste medicamente.

Un alt tip de afectare cardiacă asociată cu infecția cu HIV este cardiomiopatia dilatativă asociată cu insuficiența cardiacă congestivă (ICC), cunoscută sub numele de *cardiomiopatia asociată HIV*. Aceasta se manifestă ca o complicație tardivă a infecției cu HIV și, histologic, prezintă elemente de miocardită. Din această cauză, unii experți au sugerat tratamentul cu imunoglobuline i.v. (Ig i.v.). HIV poate fi evidențiat direct în țesutul cardiac în acest context și există dezbateri în ceea ce privește implicarea lui directă în această patologie. Pacienții prezintă semne sugestive de ICC, inclusiv edeme și dispnee. Pacienții cu infecție cu HIV pot dezvolta cardiomiopatie ca efect secundar al terapiei cu IFN-α sau cu analogi nucleozidici. Acestea sunt reversibile odată cu întreruperea tratamentului. SK, criptococoza, boala Chagas și toxoplasmoza pot afecta miocardul, determinând cardiomiopatie. Într-o serie de cazuri, majoritatea pacienților cu infecție cu HIV și miocardită tratabilă au avut miocardită asociată cu toxoplasmoză. Majoritatea aveau și dovezi de toxoplamoză a SNC. Prin urmare, IRM sau CT cu substanță de contrast în doză dublă ar trebui să facă parte din investigațiile oricărui pacient cu infecție cu HIV avansată și cardiomiopatie.

Pacienții cu infecție cu HIV prezintă o multitudine de alte patologii cardiovasculare. Revărsatul pericardic poate fi întâlnit în contextul infecției cu HIV avansate. Factorii predispozanți sunt TB, ICC, infecția micobacteriană, infecția criptococică, infecția pulmonară, limfomul și SK. Deși pericardita e destul de rară, într-o serie de cazuri, 5% din pacienții cu boală asociată HIV au avut revărsate pericardice moderate sau severe. Tamponada cardiacă și decesul au fost asociate cu SK pericardic, cel mai probabil din cauza hemoragiei acute. Endocardita trombotică nonbacteriană a fost raportată și ar trebui luată în considerare la pacienții cu fenomene embolice neexplicate. Pentamidina i.v.

administrată rapid poate determina hipotensiune ca rezultat al colapsului cardiovascular.

Bolile orofaringelui și ale sistemului digestiv

Bolile orofaringiene și gastrointestinale sunt des întâlnite în infecția cu HIV. Cel mai frecvent sunt cauzate de infecțiile secundare. În plus, leziunile orale și ale tractului GI pot să apară în SK și limfom.

Leziunile orale, inclusiv *candidoza, leucoplazia păroasă* și *ulcerele aftoase* **(Fig. 93-35)**, sunt specifice pacienților cu infecție cu HIV netratată. *Candidoza*, determinată de infecția cu *Candida*, și leucoplazia păroasă orală, cauzată probabil de EBV, sunt de obicei markeri ai supresiei imunologice avansate; apar în general la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <300/μL. Un studiu a arătat că 59% dintre pacienții cu candidoză orală au dezvoltat SIDA în următorul an. Candidoza (muguet) are aspect de exsudat alb, brânzos, frecvent pe un fond de mucoasă eritematoasă, în orofaringele posterior. Deși mai frecvent localizate pe palatul moale, leziunile timpurii sunt adesea pe marginea gingivală liberă. Diagnosticul se pune pe baza examinării directe a unui raclaj, căutând elemente de pseudohife. Cultivarea nu are valoare diagnostică, deoarece pacienții cu infecție cu HIV ar putea să aibă culturi pozitive pentru *Candida* în absența candidozei. Leucoplazia păroasă se remarcă prin leziuni frunziforme, albe, în general localizate pe marginile limbii și câteodată adiacente mucoasei bucale (Fig. 93-35). În ciuda numelui, leuocoplazia păroasă orală nu este considerată o leziune premalignă. Leziunile sunt asociate cu replicarea floridă a EBV.


A


B


C

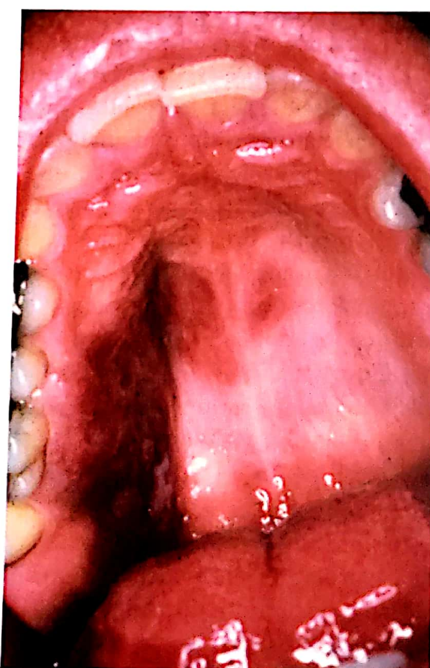

D

FIGURA 93-35
Diverse leziuni orale la pacienții infectați cu HIV. ***A.*** Candidoză. ***B.*** Leucoplazie păroasă. ***C.*** Ulcer aftos. ***D.*** Sarcom Kaposi.

Deși de obicei privite mai degrabă ca un semn de imunodeficiență asociată HIV decât ca o problemă clinică ce necesită tratament, cazurile severe au răspuns la tratamentul cu podofilină topică sau la terapia sistemică cu agenți anti-herpesvirusuri. Ulcerele aftoase ale orofaringelui posterior sunt întâlnite regulat la pacienții cu infecție cu HIV (Fig. 93-35). Aceste leziuni sunt de etiologie neprecizată și pot fi relativ dureroase, afectând deglutiția. Anestezicele topice oferă ameliorarea imediată, de scurtă durată, a simptomatologiei. Faptul că talidomida este un tratament eficient al acestei afecțiuni sugerează că patogeneza ar putea implica acțiunea citokinelor ce lezează țesuturile. Ulcerele palatine, linguale sau gingivale pot fi de asemenea determinate de criptococoză sau histoplasmoză.

Esofagita **(Fig. 93-36)** poate fi asociată cu odinofagie și durere retrosternală. Endoscopia digestivă superioară este necesară în general pentru diagnosticul precis. Esofagita poate fi determinată de *Candida*, CMV sau HSV. Deși CMV pare să fie asociat cu un singur ulcer de dimensiuni crescute, infecția cu HSV este asociată mai frecvent cu ulcere mici, multiple. Esofagul poate fi sediul SK sau al unui limfom. Asemenea mucoasei orale, mucoasa esofagiană poate să prezinte ulcere mari, dureroase, de etiologie incertă, care pot răspunde la talidomidă. În timp ce aclorhidria este o problemă comună la pacienții cu infecție cu HIV, alte tulburări gastrice sunt în general rare. Printre neoplaziile care implică stomacul se numără SK și limfomul.

Infecțiile intestinului subțire și gros ce determină diaree, dureri abdominale și ocazional febră sunt printre cele mai semnificative probleme gastrointestinale la pacienții infectați cu HIV. Includ infecții cu bacterii, protozoare și virusuri.

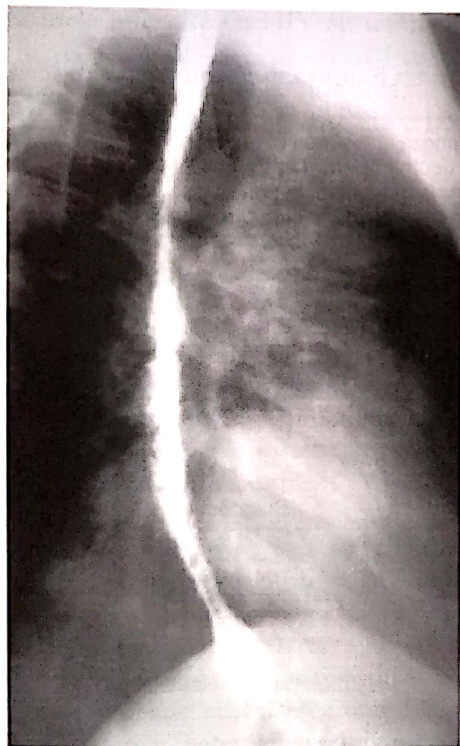


FIGURA 93-36
Tranzit baritat al unui pacient cu esofagită candidozică. Pasajul bariului de-a lungul suprafeței mucoasei este intens neregulat.

Bacteriile pot fi responsabile de infecții secundare ale tractului gastrointestinal. Infecțiile cu patogeni enterici precum *Salmonella, Shigella* și *Campylobacter* sunt mai des întâlnite la bărbații homosexuali și frecvent mai severe și mai predispuse la recidive în cazul pacienților cu infecție cu HIV. Pacienții cu HIV netratați au un risc de aproximativ 20 de ori mai mare de infecție cu *S. typhimurium*. Pot prezenta o varietate de simptome nespecifice precum febră, anorexie, fatigabilitate, stare generală alterată, cu durata de câteva săptămâni. Diareea este frecventă, dar poate fi absentă. Diagnosticul este pus pe baza hemoculturii și a coproculturii. Se recomandă tratamentul pe termen lung cu ciprofloxacină. Pacienții infectați cu HIV au și o incidență crescută a infecției cu *S. typhi* în zonele în care tifosul este endemic. *Shigella* spp., în special *S. flexneri*, poate determina afecțiuni intestinale severe la persoanele infectate cu HIV. Până la 50% dintre pacienți dezvoltă bacteriemie. Infecțiile cu *Campylobacter* au o frecvență crescută la pacienții cu infecție cu HIV. Deși tulpina de *C. jejuni* este cel mai frecvent izolată, au fost raportate infecții cu multe alte tulpini. Pacienții prezintă de obicei crampe abdominale, febră și scaune diareice sangvinolente. Infecția se poate manifesta sub formă de proctită. Examinarea scaunului arată prezența leucocitelor. Poate apărea infecția sistemică, până la 10% dintre pacienții infectați având bacteriemie. Cele mai multe tulpini sunt sensibile la eritromicină. În cazul infecției cu CMA pot apărea dureri abdominale și diaree.

Infecțiile fungice pot fi și ele o cauză de diaree la pacienții cu infecție cu HIV. Histoplasmoza, coccidioidomicoza și penicilioza au fost incriminate drept cauză a febrei și a diareii la pacienții cu infecție cu HIV. S-a raportat și peritonita cu *C. immitis*.

Criptosporidiile, microsporidiile și *Isospora belli* (Cap. 125) sunt cele mai frecvente protozoare oportuniste care infectează tractul gastrointestinal și determină diaree la pacienții infectați cu HIV. Criptosporidioza se poate manifesta în mai multe feluri, de la boală diareică autorezolutivă sau intermitentă la pacienții cu HIV în stadii timpurii până la diaree severă cu risc vital la pacienții sever imunodeprimați. La pacienții cu infecție cu HIV netratată și numărul limfocitelor T CD4+ <300/μL, incidența criptosporidiozei este de ~1% pe an. În 75% dintre cazuri diareea este însoțită de crampe abdominale și 25% dintre pacienți au greață și/sau vărsături. Criptosporidiile pot determina și patologii de căi biliare la pacientul infectat cu HIV, cu evoluție spre colecistită cu sau fără colangită asociată și pancreatită secundară stenozei papilare. Diagnosticul de diaree criptosporidiană este pus pe baza examinării scaunului sau a biopsiei de intestin subțire. Diareea este de tip noninflamator, fiind caracteristică prezența oochisturilor puse în evidență prin colorațiile acido-rezistente. Tratamentul este predominant simptomatic, cu îmbunătățire semnificativă în prezența TARC eficiente. Tratamentul cu nitazoxanidă (NTZ) până la 2 000 mg/zi este asociat cu ameliorarea simptomatologiei sau scăderea eliminării de microorganisme la aproximativ jumătate dintre pacienți. Rolul său în managementul acestei

patologii rămâne neclar. Pacienții își pot diminua riscul de a dezvolta criptosporidioză prin evitarea contactului cu fecalele umane și animale, a consumului de apă netratată din lacuri sau râuri și a consumării fructelor de mare crude.

Microsporidiile sunt paraziți mici, unicelulari, strict intracelulari care trăiesc în citoplasma enterocitelor (Cap. 125). Specia principală care determină afecțiuni la oameni este *Enterocytozoon bieneusi*. Manifestările clinice sunt similare celor descrise pentru criptosporidii și includ durere abdominală, malabsorbție, diaree și colangită. Dimensiunea mică a microorganismului l-ar putea face greu de detectat; însă folosind colorațiile cromotrope, microorganismele pot fi identificate în scaun prin microscopie optică. Diagnosticul de certitudine se pune pe baza examinării prin microscopie electronică a probei de scaun, aspiratului intestinal sau specimenului de biopsie intestinală. Spre deosebire de criptosporidii, microsporidiile au fost identificate în mai multe localizări extraintestinale, precum ochi, creier, sinusuri, mușchi și ficat, și au fost asociate cu conjunctivită și hepatită. Cel mai eficient mod de a combate microsporidiile la un pacient cu infecție cu HIV este refacerea sistemului imunitar utilizând TARC. Albendazol în doză de 400 mg × 2/zi este benefic pentru unii pacienți.

I. belli este un parazit din grupul *Coccidia* (Cap. 125) și cea mai frecventă cauză de diaree la pacienții din regiunile tropicale și subtropicale. Chisturile sale din scaun au aspect de structuri mari, acido-rezistente, ce pot fi diferențiate de cele ale criptosporidiilor pe baza dimensiunilor, a formei și a numărului de sporochisturi. Formele clinice ale infecției cu *Isospora* sunt similare celor cauzate de criptosporidii. O diferență notabilă este că infecția cu *Isospora* este în general ușor de tratat cu TMP/SMX. Deși recidivele sunt frecvente, o schemă cu TMP/SMX de 3 ori pe săptămână pare adecvată pentru prevenția recidivei.

Colita cu CMV era considerată odată o consecință a imunodeficienței avansate la 5-10% dintre pacienții cu SIDA. Este mult mai rară de când se utilizează TARC. Colita cu CMV se manifestă prin diaree, dureri abdominale, scădere ponderală și anorexie. Diareea este de obicei nonsangvinolentă și diagnosticul este pus pe baza endoscopiei și a biopsiei. La endoscopie pot fi observate ulcerații mucoase multiple, iar biopsia relevă corpi de incluziune intranucleari caracteristici. Subțierea peretelui intestinal poate determina bacteriemii secundare. Tratamentul se face cu ganciclovir sau foscarnet timp de 6 săptămâni. Recidivele sunt frecvente și tratamentul de întreținere este necesar la pacienții a căror infecție cu HIV este slab controlată. Pacienții cu afectarea tractului gastrointestinal determinată de CMV ar trebui să fie atent monitorizați pentru semne de retinită cu CMV.

Pe lângă bolile cauzate de infecții secundare specifice, pacienții cu infecție cu HIV pot să prezinte sindrom diareic cronic fără identificarea unui agent etiologic suplimentar HIV. Această patologie poartă numele de *enteropatie asociată HIV* sau *enteropatie asociată SIDA*. Este cel mai probabil rezultatul direct al infecției cu HIV în tractul gastrointestinal. Examinarea histologică a intestinului subțire la acești pacienți relevă atrofie mucoasă de grad scăzut, cu reducerea mitozelor, sugerând o stare hiporegenerativă. Pacienții au de obicei lactaza intestinală scăzută sau absentă, determinând malabsorbție, cu scădere ponderală consecutivă.

Evaluarea inițială a unui pacient cu infecție cu HIV și diaree ar trebui să includă un set de examinări ale scaunului, inclusiv culturi, căutarea ouălor și a paraziților și căutarea toxinei date de *Clostridium difficile*. În aproximativ 50% dintre cazuri aceste investigații vor demonstra infecția cu bacterii, micobacterii sau protozoare patogene. Dacă examinările inițiale ale scaunului sunt negative, evaluarea suplimentară prin endoscopie digestivă superioară/inferioară cu biopsie va conduce la diagnosticul de infecție cu microsporidii sau micobacterii în 30% dintre cazuri. La pacienții la care această evaluare este negativă, poate fi luat în discuție diagnosticul prezumtiv de enteropatie asociată HIV dacă diareea persistă de cel puțin o lună. În **Fig. 93-37** este prezentat un algoritm pentru evaluarea diareii la pacienții cu infecție cu HIV.

La pacienții infectați cu HIV leziunile rectale sunt frecvente, în special ulcerele și eroziunile perirectale din cauza reactivării HSV (**Fig. 93-38**). Aceste leziuni pot avea un aspect relativ atipic, de tegument denudat fără vezicule, și răspund bine la tratamentul cu aciclovir, famciclovir sau foscarnet. Alte leziuni rectale întâlnite la pacienții cu HIV sunt condiloamele acuminate, SK și neoplaziile intraepiteliale (vezi mai jos).

Afecțiunile hepatobiliare

Afecțiunile sistemului hepatobiliar sunt o problemă majoră la pacienții cu infecție cu HIV. Se estimează că aproximativ o treime din decesele acestora sunt legate într-un fel de patologia hepatică. Deși acest lucru este predominant

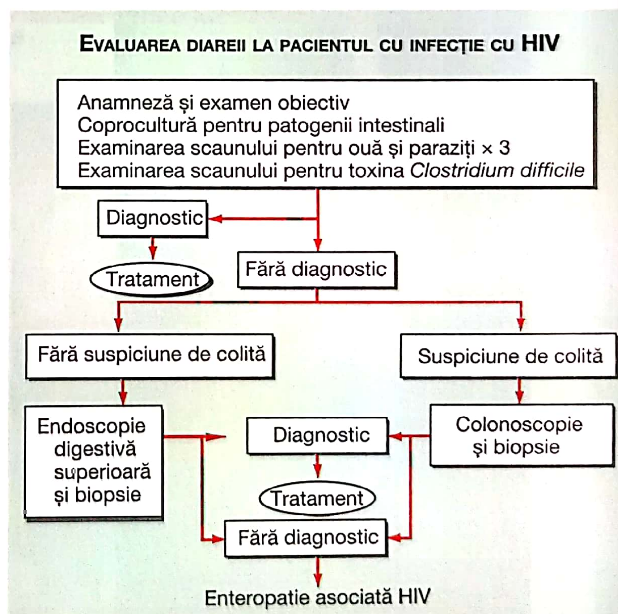


FIGURA 93-37
Algoritmul pentru evaluarea diareii la pacientul cu infecție cu HIV. Enteropatia asociată HIV este un diagnostic de excludere și poate fi pus doar după ce s-au exclus alte forme de boală diareică de obicei tratabile.



FIGURA 93-38
Herpes simplex perirectal sever, eroziv, la un pacient cu SIDA.

un rezultat al problemelor întâlnite în contexul coinfecției cu hepatită B sau C, este și o reflectare a lezării hepatice, de la steatoză hepatică la reacții de hipersensibilitate sau de reconstrucție imună, întâlnite în contextul TARC.

Prevalența coinfecției cu HIV și virusuri hepatitice variază în funcție de regiunea geografică. În SUA, circa 90% dintre persoanele infectate cu HIV au semne ale infecției cu VHB; între 6 și 14% au infecție cronică cu VHB; între 5 și 50% dintre pacienții actuali sau anteriori sunt coinfectați cu VHC; coinfecția cu virusurile hepatitice D, E și/sau G este frecventă. Printre utilizatorii de droguri i.v. cu infecție cu HIV, prevalența infecției cu VHC variază de la 70 la 95%. Infecția cu HIV are un impact semnificativ asupra evoluției infecției cu virusul hepatitic. Este asociată cu creșterea de trei ori a frecvenței în dezvoltarea antigenemiei VHB de suprafață persistente. Pacienții infectați cu VHB și HIV au mai puține semne de boală hepatică inflamatorie. Presupunerea că acest lucru este din cauza efectelor imunosupresive ale infecției cu HIV este susținută de observațiile că această situație este reversibilă și că se poate vedea dezvoltarea unei hepatite mai severe în urma inițierii TARC eficiente. În studiile despre impactul HIV asupra infecției cu VHB s-au observat rate de mortalitate de 4-10 ori mai mari la pacienții cu HIV și cu infecție VHB activă față de cei infectați doar cu unul dintre virusuri. S-a observat însă doar creșterea ușoară a ratei de mortalitate la pacienții cu HIV și Ag HBs prezent. IFN-α este un tratament mai puțin eficient al VHB la pacienții cu coinfecție cu HIV. Lamivudina, emtricitabina, adefovir/tenofovir/entecavir și telbivudina singure sau în combinație sunt utile în tratamentul hepatitei B la pacienții cu infecție cu HIV. Este important să ne amintim că toate medicamentele sus-menționate acționează și pe HIV și că nu ar trebui folosite singure la pacienții cu infecție cu HIV, pentru a evita apariția cvasispeciilor de HIV rezistente la aceste medicamente. Din acest motiv, nevoia de a trata hepatita B la un pacient cu infecție cu HIV este o indicație de a trata infecția cu HIV la același pacient, indiferent de numărul limfocitelor T CD4+. Infecția cu VHC este mai severă la pacientul cu infecție cu HIV; nu pare să afecteze rata mortalității generale la pacienții infectați cu HIV când sunt luate în calcul și alte variabile precum vârsta, nivelul bazal al limfocitelor T CD4+ și utilizarea TARC. În contextul coinfecției cu HIV-VHC, încărcătura virală a VHC este de aproximativ 10 ori mai mare decât la pacientul HIV-negativ cu infecție cu VHC și există un risc de 10 ori mai mare de deces prin boală hepatică la pacienții coinfectați. Tratamentul infecției cu VHC constă în IFN-α pegilat și ribavirină, cu o serie de tratamente experimentale momentan în studii clinice. Dacă nivelurile de ARN al VHC nu scad cu 2-log în 12 săptămâni, este puțin probabil ca tratamentul să fie eficient. Hepatita cu virus A este întâlnită din ce în ce mai des la pacienții infectați cu HIV. Se recomandă ca toți pacienții cu infecție cu HIV care nu au fost infectați spontan să fie imunizați cu vaccinuri anti-hepatita A și/sau B. Infecția cu virusul hepatitic G, cunoscut și ca virusul GB C, este întâlnită la ~50% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Din motive actualmente necunoscute, datele arată că pacienții cu infecție cu HIV coinfectați cu acest virus au o rată de progresie mai scăzută spre SIDA.

O multitudine de alte infecții pot să afecteze ficatul. Hepatita granulomatoasă poate fi o consecință a infecțiilor micobacteriene sau fungice, în special a infecției cu CMA. Pot fi întâlnite mase hepatice în contextul TB, al peliozei hepatice sau al infecției fungice. Printre infecțiile oportuniste cu fungi, *C. immitis* și *Histoplasma capsulatum* afectează preponderent ficatul. Patologia căii biliare sub forma stenozei papilare sau a colangitei sclerozante a fost raportată în contextul criptosporidiozei, al infecției cu CMV și al SK.

Multe din medicamentele utilizate în tratamentul infecției cu HIV sunt metabolizate în ficat și pot determina lezare hepatică. Au fost raportate manifestări hepatice fatale ale multor antiretrovirale, inclusiv ale analogilor nucleozidici, ale analogilor non-nucleozidici și ale inhibitorilor de protează. Analogii nucleozidici inhibă sinteza de ADN. Acest lucru poate determina toxicitate mitocondrială, care poate conduce la disfuncții ale metabolismului oxidativ. Acestea se pot manifesta prin steatoză hepatică și, în cazuri severe, prin acidoză lactică și insuficiență hepatică fulminantă. Este important ca această patologie să fie cunoscută și căutată la pacienții cu infecție cu HIV care primesc analogi nucleozidici. Este reversibilă dacă este diagnosticată la timp și se întrerup agenții cauzatori. Nevirapina a fost asociată câteodată cu hepatită fulminantă și colestatică, necroză hepatică și insuficiență hepatică. Indinavir poate să determine creșteri ușoare sau moderate ale bilirubinei la 10-15% dintre pacienți, cu sindrom similar sindromului Gilbert. O afectare hepatică similară poate fi întâlnită și la atazanavir. La pacientul care primește TARC cu creșterea inexplicabilă a transaminazelor, toxicitatea medicamentoasă trebuie luată serios în considerare. Leziunea pancreatică este cel mai frecvent o consecință a toxicității farmacologice, în special a celei secundare pentamidinei sau

didezoxinucleozidelor. Deși până la jumătate dintre pacienții dintr-o serie de cazuri au dovezi biologice de leziune pancreatică, <5% dintre pacienți au manifestări clinice de pancreatită nelegată de toxicitatea medicamentoasă.

Bolile rinichiului și ale tractului urogenital

Bolile rinichiului și ale tractului urogenital pot fi consecința directă a infecției cu HIV, pot fi cauzate de infecțiile oportuniste sau de neoplazii ori legate de toxicitatea medicamentoasă. În general microalbuminuria este întâlnită la ~20% dintre pacienții infectați cu HIV; proteinuria semnificativă este întâlnită la circa 2%. Prezența microalbuminuriei a fost asociată cu creșterea mortalității de orice cauză. *Nefropatia asociată HIV* (NAHIV) a fost descrisă prima dată la utilizatorii de droguri intravenoase (UDI) și s-a crezut că este o nefropatie a UDI la pacienții cu infecție cu HIV; acum este recunoscută ca o complicație directă a infecției cu HIV. Deși majoritatea pacienților au numărul limfocitelor T CD4+ <200/μL, nefropatia asociată HIV poate fi o manifestare precoce a infecției cu HIV și este întâlnită și la copii. Peste 90% dintre cazuri au fost raportate la indivizi afro-americani sau hispanici; în rândul acestor populații boala nu este doar mai frecventă, ci și mai severă și reprezintă a treia cauză principală de boală renală în stadiu final în rândul afro-americanilor cu vârste între 20 și 64 de ani din SUA. Proteinuria este caracteristica principală a acestei patologii. Edemele și hipertensiunea sunt rare. Examinarea ecografică evidențiază rinichi mari, hiperecogeni. Diagnosticul final se pune pe baza biopsiei renale. Histopatologic, glomeruloscleroza segmentară și focală este prezentă în 80% dintre cazuri, iar proliferarea mezangială, în 10-15%. Înainte de apariția TAR, această patologie se caracteriza prin progresie rapidă către boală renală în stadiu terminal. Pacienții cu nefropatie asociată HIV ar trebui tratați pentru infecția cu HIV indiferent de numărul limfocitelor T CD4+. Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau prednison 60 mg/zi este benefic în unele cazuri. Incidența acestei patologii la pacienții care primesc TARC adecvată nu este bine definită; totuși, se pare că frecvența și severitatea ei sunt mai reduse. Este cauza principală de boală renală în stadiu terminal la pacienții cu infecție cu HIV.

Printe medicamentele frecvent asociate cu lezare renală la pacienții cu infecție cu HIV se numără pentamidina, amfotericina, adefovir, cidofovir, tenofovir și foscarnet. TMP/SMX poate să intre în competiție cu secreția tubulară de creatinină și să determine creșteri ale creatininei serice. Sulfadiazina poate să precipite în rinichi și să determine o formă ușor reversibilă de leziune renală acută, pe când indinavir poate forma calculi renali. Hidratarea adecvată este cheia tratamentului și a prevenției acestor două patologii.

Infecțiile de tract urogenital sunt des întâlnite la pacienții cu infecție cu HIV; se manifestă prin leziuni tegumentare, disurie, hematurie și/sau piurie și sunt abordate la fel ca la pacienții fără infecție cu HIV. Infecțiile cu HSV sunt abordate mai jos („Bolile dermatologice"). Infecțiile cu *T. pallidum*, agentul etiologic al sifilisului, joacă un rol important în epidemia de HIV. La pacienții HIV-negativi ulcerele sifilitice genitale, precum și ulcerele șancroide sunt factori majori de predispoziție pentru transmiterea pe cale sexuală a infecției cu HIV. În timp ce majoritatea indivizilor infectați cu HIV și sifilis au o prezentare clinică tipică, în cazul coinfecției există o multitudine de probleme clinice rar întâlnite înainte. Printre acestea se numără: *lues maligna*, o ulcerație tegumentară determinată de o vasculită necrozantă; febră inexplicabilă; sindrom nefrotic; și neurosifilis. Cea mai frecventă manifestare a sifilisului la pacientul infectat cu HIV este *condylomata lata*, o formă de sifilis secundar. Neurosifilisul poate fi asimptomatic sau se poate manifesta ca meningită acută, neuroretinită, surditate sau AVC. Incidența neurosifilisului poate atinge 1% la pacienții cu infecție cu HIV și trebuie luată în considerare puncția lombară la toți cei cu infecție cu HIV și sifilis secundar. Ca o consecință a anomaliilor imunologice întâlnite în contextul infecției cu HIV, diagnosticul de sifilis prin serologie standard poate fi o provocare. Pe de altă parte, un număr semnificativ de pacienți au rezultate fals-pozitive ale testului Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), din cauza activării policlonale ale limfocitelor B. În schimb, pozitivarea VDRL poate fi întârziată la pacienții cu infecții noi, iar testul pentru anticorpii anti-treponemici fluorescenți (anit-FTA) poate fi negativ din cauza imunodeficienței. Deci ar trebui efectuată examinarea problelor în câmp întunecat la fiecare pacient la care se suspectează sifilisul, chiar dacă VDRL este negativ. De asemenea, orice pacient cu test VDRL pozitiv, manifestări neurologice și examen LCR anormal ar trebui să fie suspectat de neurosifilis și tratat corespunzător, indiferent de rezultatul VDRL din LCR. În orice context, pacienții tratați pentru sifilis trebuie să fie atent monitorizați pentru a se asigura terapia adecvată. Aproximativ o treime dintre pacienții cu infecție cu HIV vor experimenta o reacție Jarisch-Herxheimer la inițierea tratamentului pentru sifilis.

Candidoza vulvo-vaginală este o problemă frecventă la femeile cu infecție cu HIV. Simptomele includ prurit, disconfort, dispareunie și disurie. Infecția vulvară se poate manifesta printr-o erupție morbiliformă care se poate extinde către coapse. Infecția vaginală este asociată de obicei cu o secreție albicioasă, iar de-a lungul peretelui vaginal se pot întâlni plăci eritematoase. Diagnosticul este pus pe baza examinării microscopice a secreției, căutând pseudohife, folosind o soluție de hidroxid de potasiu 10%. Boala ușoară poate fi tratată cu tratament topic, iar cea mai severă, cu fluconazol. Alte cauze de vaginită includ *Trichomonas* și bacterii mixte.

Bolile sistemului endocrin și afecțiunile metabolice

În contextul infecției cu HIV sunt întâlnite o varietate de afecțiuni endocrine și metabolice. Acestea pot fi o consecință directă a infecției cu HIV, secundare infecțiilor oportuniste sau neoplasmelor, sau pot fi legate de efectele adverse ale medicației. Între 33% și 75% dintre pacienții cu infecție cu HIV care primesc TARC dezvoltă un sindrom frecvent denumit *lipodistrofie*, caracterizat prin niveluri

crescute ale trigliceridelor plasmatice, ale colesterolului total și ale apolipoproteinei B, hiperinsulinism și hiperglicemie. S-a observat că mulți prezintă o serie de modificări ale corpului asociate cu redistribuirea grăsimii, precum obezitatea centrală asociată cu atrofie periferică (**Fig. 93-39**). Obezitatea centrală se caracterizează prin creșterea circumferinței abdominale legată de creșterea grăsimii viscerale, un strat de grăsime cervicală posterioară („ceafa de bizon") ce aduce aminte de pacienții cu sindrom Cushing, precum și creșterea sânilor. Atrofia periferică, sau lipoatrofia, se observă în special la față și la fese și prin proeminența venelor de la nivelul membrelor inferioare. Aceste schimbări se pot produce oricând, de la 6 săptămâni până la câtiva ani după inițierea TARC. Aproximativ 20% dintre pacienții cu lipodistrofie asociată HIV îndeplinesc criteriile de *sindrom metabolic* definit conform Federației Internaționale de Diabet sau Programului Național de Educație privind Colesterolul – Panoul III de Tratament pentru Adulți. Sindromul lipodistrofic a fost raportat în asociere cu scheme terapeutice ce conțin o varietate de medicamente diferite, și deși inițial a fost raportat în contextul tratamentului cu inhibitori de protează, se pare că modificări similare pot fi induse și prin schemele fără inhibitori de protează.

S-a sugerat că modificările din lipodistrofie sunt mai severe în special la pacienții care primesc analogi de timidină precum stavudină sau zidovudină. În managementul acestor anomalii ale metabolismului lipidic ar trebui să fie urmate ghidurile Programului Național de Educație privind Colesterolul (NCEP). Din cauza îngrijorărilor legate de interacțiunile medicamentoase, agenții hipolipemianți cel mai des utilizați în acest context sunt gemfibrozil și atorvastatina.

Pe lângă aceste anomalii, pacienții infectați cu HIV cu TARC au avut o incidență crescută a osteonecrozei sau a necrozei avasculare a șoldului și a umerilor. Într-un studiu ce a inclus pacienți asimptomatici, 4,4% au avut semne de

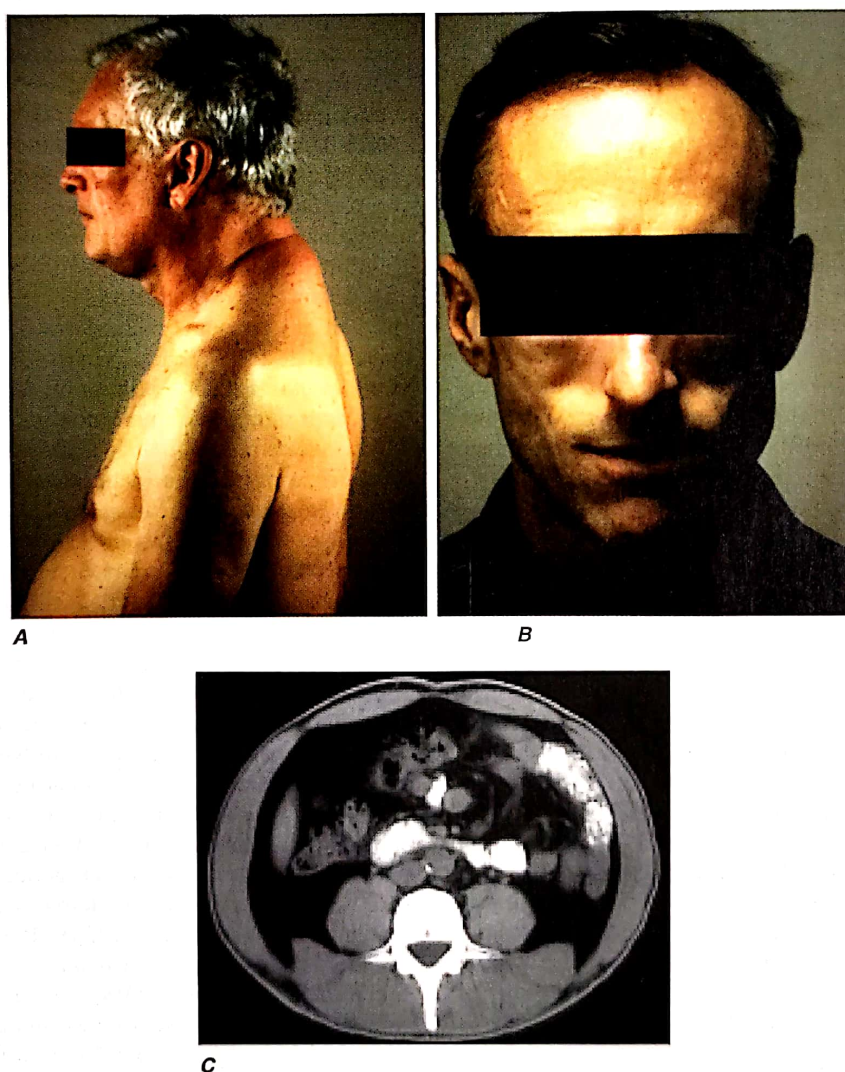


FIGURA 93-39
Manifestările lipodistrofiei. ***A.*** Obezitate centrală și ceafă de bizon. ***B.*** Atrofie facială. ***C.*** Acumulare de grăsime intraabdominală la examinarea CT.

osteonecroză la IRM. Această complicație a fost asociată cu: utilizarea agenților hipolipemianți, a corticosteroizilor sau a testosteronului; exercițiile de culturism; consumul de alcool; și prezența anticorpilor anti-cardiolipină. Osteoporoza a fost raportată la 7% dintre femeile cu infecție cu HIV, 41% având semne sugestive de osteopenie. În plus, acidoza lactică este asociată cu TARC. Aceasta este cel mai frecvent întâlnită la inhibitorii nucleozidici ai revers-transcriptazei și poate fi fatală (vezi mai jos).

Pacienții cu boală asociată HIV avansată pot dezvolta hiponatremie din cauza sindromului de secreție inadecvată de ADH (vasopresină) – SIADH, ca o consecință a ingestiei crescute de apă liberă și a excreției scăzute de apă liberă. SIADH se manifestă de obicei în asociere cu afectarea pulmonară sau a SNC. Hiponatremia poate fi o cauză a insuficienței corticosuprarenale; hiperpotasemia concomitentă ar trebui să ne atragă atenția asupra acestei posibilități. Hiperpotasemia poate fi secundară insuficienței corticosuprarenaliene, nefropatiei HIV sau medicației, în special cu trimetoprim sau pentamidină. Hipopotasemia poate fi întâlnită în contextul terapiei cu tenofovir. Afectarea corticosuprarenaliană poate fi consecința infecțiilor cu micobacterii, a bolii date de CMV, a criptococozei, a histoplasmozei sau a toxicității ketoconazolului. Sindromul Cushing iatrogen cu inhibiția axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene poate fi întâlnit în cazul utilizării corticosteroizilor locali (injectabili sau inhalatori) la pacienții care primesc ritonavir. Acest fapt este cauzat de inhibarea enzimei hepatice CYP3A4 de către ritonavir, care determină prelungirea timpului de înjumătățire al corticosteroizilor.

Funcția tiroidiană poate fi alterată la 10-15% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Pot fi întâlnite atât hipo-, cât și hipertiroidismul. Anomalia principală este hipotiroidismul subclinic. În contextul TARC, până la 10% dintre pacienți au avut niveluri crescute ale TSH, sugerând că aceasta poate fi o manifestare a reconstrucției imune. Boala Graves determinată de reconstrucția imună poate să apară ca o complicație tardivă (9-48 de luni) a TARC. În boala asociată HIV avansată poate să apară infecția glandei tiroide cu germeni oportuniști, inclusiv *P. jiroveci,* CMV, micobacterii, *Toxoplasma gondii* și *Cryptococcus neoformans*. Aceste infecții sunt asociate în general cu mărirea difuză, nedureroasă a glandei tiroide. Funcția tiroidiană este de obicei normală. Diagnosticul se pune pe baza biopsiei cu ac fin sau a biopsiei deschise.

În funcție de severitatea bolii, infecția cu HIV este asociată cu *hipogonadism* la 20-50% dintre bărbați. Deși aceasta este în general o complicație a bolii de bază, disfuncția testiculară ar putea fi și un efect secundar al ganciclovirului. În câteva studii, până la două treimi dintre pacienți au descris libido scăzut și o treime au acuzat disfuncție erectilă. Tratamentul de substituție androgenică ar trebui luat în considerare la pacienții cu hipogonadism simptomatic. Infecția cu HIV nu pare să aibă un efect semnificativ asupra ciclului menstrual, cu excepția bolii severe.

Bolile imunologice și reumatologice

Afecțiunile imunologice și reumatologice sunt frecvente la pacienții cu infecție cu HIV și includ de la reacții de hipersensibilitate excesivă de tip imediat la creșterea incidenței artritei reactive, până la afecțiuni caracterizate prin limfocitoză infiltrativă difuză. Apariția acestor fenomene este aparent un paradox în contextul imunodeficienței și al imunosupresiei profunde ce caracterizează infecția cu HIV și reflectă natura complexă a sistemului imunitar și a mecanismelor sale reglatoare.

Alergiile medicamentoase sunt cele mai importante reacții alergice care se produc la pacienții infectați cu HIV și par să devină tot mai dese odată cu progresia bolii. Pot să apară la circa 65% dintre pacienții care primesc tratament cu TMP/SMX pentru PCP. În general aceste reacții alergice sunt caracterizate prin erupții eritematoase, morbiliforme, pruriginoase, cu tendință la confluare și frecvent asociate cu febră. Totuși, la ~33% dintre pacienți poate fi menținut tratamentul cauzator, astfel încât aceste reacții nu reprezintă o indicație de a întrerupe medicația. Anafilaxia este extrem de rară la pacienții cu infecție cu HIV, iar pacienții care prezintă reacție cutanată în timpul unei cure pot fi considerați în continuare candidați pentru tratamentul sau profilaxia ulterioare cu același medicament. Singura excepție o reprezintă analogul nucleozidic abacavir, pentru care au fost raportate reacții de hipersensibilitate fatale în cazul tentativelor de reluare a tratamentului. Această hipersensibilitate este puternic asociată cu haplotipul HLA-B5701 și reacția de hipersensibilitate la abacavir reprezintă o contraindicație absolută pentru tratamentul ulterior. Pentru alte medicamente, inclusiv TMP/SMX, regimurile de desensibilizare au o eficiență moderată. Deși mecanismul care stă la baza acestor reacții de tip alergic rămâne necunoscut, pacienții cu infecție cu HIV au avut niveluri ale IgE crescute, invers proporționale cu numărul limfocitelor T CD4+. Numeroasele exemple de pacienți cu reacții multiple la medicamente sugerează că este implicată o cale comună.

Infecția cu HIV prezintă caracteristici similare cu ale multor boli autoimune, inclusiv activarea substanțială policlonală a limfocitelor B, care se asociază cu o incidență crescută a anticorpilor antifosfolipidici, precum anticorpii anticardiolipină, anticorpii anti-VDRL și anticoagulantul lupic-*like*. În plus, persoanele infectate cu HIV au o incidență crescută a anticorpilor antinucleari. În ciuda acestor aspecte serologice, nu s-a dovedit că persoanele infectate cu HIV au o incidență crescută a două dintre cele mai frecvente boli autoimune, lupusul eritematos sistemic și poliartrita reumatoidă. De fapt, s-a observat că aceste boli ar putea fi ameliorate într-o oarecare măsură de prezența concomitentă a infecției cu HIV, sugerându-se că o ramură intactă de limfocite T CD4+ joacă un rol integrativ în patogeneza acestor afecțiuni. În mod similar, există rapoarte despre pacienți cu imunodeficiență comună variabilă, caracterizată prin hipogamaglobulinemie și care au avut o normalizare a nivelurilor de Ig după dezvoltarea infecției cu HIV, sugerându-se un posibil rol al imunității hiperreactive a limfocitelor T CD4+ în anumite forme ale acestui sindrom. Singura boală autoimună care poate fi mai frecventă la pacienții cu infecție cu HIV este o variantă a sindromului Sjögren primar. Pacienții cu infecție cu HIV pot dezvolta un sindrom caracterizat prin mărirea glandelor parotide, xeroftalmie și xerostomie, asociate

cu infiltrate limfocitare ale glandelor salivare și ale plămânilor. Se pot observa și neuropatie periferică, polimiozită, acidoză tubulară renală și hepatită. Spre deosebire de sindromul Sjögren, în care infiltratele limfocitare conțin predominant limfocite T CD4+, la pacienții cu infecție cu HIV ele conțin predominant limfocite T CD8+. În plus, în timp ce pacienții cu sindrom Sjögren sunt în general femei cu anticorpi anti-Ro și anti-LA care prezintă frecvent haplotipurile CMH HLA-DR3 sau HLA-B8, persoanele infectate cu HIV cu acest sindrom sunt de obicei bărbați afro-americani fără anticorpi anti-Ro sau anti-La și care au de obicei haplotipul HLA-DR5. Acest sindrom pare să fie mai rar odată cu utilizarea tot mai frecventă a TARC. Pentru a descrie și a deosebi această entitate de sindromul Sjögren este folosit termenul *sindromul limfocitozei infiltrative difuze* (SLID).

Aproximativ o treime dintre persoanele infectate cu HIV prezintă artralgii; mai mult, 5-10% sunt diagnosticate cu o formă de artrită reactivă, precum sindromul Reiter sau artrită psoriazică ori spondilartropatie nediferențiată. Aceste sindroame au o frecvență mai mare când imunocompetența scade. Această asociere poate fi legată de creșterea numărului infecțiilor cu micoorganisme care pot declanșa o artrită reactivă cu imunodeficiență progresivă sau de pierderea importantă a numărului de limfocite T reglatoare. Artritele reactive la pacienții infectați cu HIV răspund în general bine la tratamentul standard; totuși, tratamentul cu metotrexat a fost asociat cu creșterea incidenței infecțiilor oportuniste și ar trebui utilizat cu atenție și doar în cazurile severe.

Persoanele infectate cu HIV prezintă o varietate de afecțiuni articulare fără cauză evidentă, care poartă denumirea generică de *artropatie asociată HIV sau SIDA*. Acest sindrom se caracterizează prin artrită oligoarticulară subacută care evoluează 1-6 săptămâni și durează de la 6 săptămâni până la 6 luni. În general afectează articulațiile mari, în principal genunchii și gleznele, și este nonerozivă, determinând un răspuns inflamator ușor. Radiografiile articulare sunt fără modificări. Antiinflamatoarele nonsteroidiene sunt doar parțial utile; totuși, utilizarea corticosteroizilor intraarticulari ameliorează durerea. O altă formă de artrită secundară HIV este *sindromul dureros articular*. Această afecțiune, prezentă la până la 10% dintre pacienții cu SIDA, se manifestă prin durere acută, severă, ascuțită în articulația afectată. Afectează mai ales genunchii, coatele și umerii, durează între 2 și 24 de ore și poate fi destul de severă încât să necesite analgezice opioide. Cauza sa este neclară; totuși, se pare că este rezultatul direct al acțiunii HIV asupra articulației. Această caracteristică este o reminescență a faptului că lentivirusurile, în special virusul caprinic artritic-encefalitic, sunt capabile să producă artrită în mod direct.

La persoanele infectate cu HIV au fost raportate variate alte afecțiuni imunologice sau reumatologice, fie *de novo*, fie în asociere cu infecții oportuniste sau cu medicamente. Utilizând criteriile de prezență a durerii musculo-scheletice generalizate cu durată de cel puțin 3 luni și prezența a cel puțin 11 din 18 puncte sensibile la palparea digitală, 11% dintre pacienții unei cohorte cu HIV ce a inclus 55% UDI au fost diagnosticați cu fibromialgie. Deși incidența artritei pure a fost mai redusă în rândul acestei populații comparativ cu celelalte populații studiate din care au făcut parte în special bărbați homosexuali, datele sugerează apariția afecțiunilor musculo-scheletice ca o consecință directă a infecției cu HIV. În plus, a fost raportată vasculita leucocitoclastică în contextul terapiei cu zidovudină. De asemenea, la persoanele infectate cu HIV au fost raportate polimiozita și angeita SNC. Artrita septică e surprinzător de rară, mai ales având în vedere incidența crescută a bacteriemiilor stafilococice întâlnite la această populație. Când a fost raportată, artrita septică a fost cauzată de: *Staphylococcus aureus*; infecții fungice cu *C. neoformans*, *Sporothrix schenckii* sau *H. capsulatum*; infecție sistemică micobacteriană cu *M. tuberculosis*, *M. haemophilum*, *M. avium* sau *M. kansasii*.

Așa cum am precizat mai devreme, 4,4% dintre pacienții cu infecție cu HIV au avut semne de osteonecroză la IRM în timpul screeningului sistematic al pacienților asimptomatici. Proporția pacienților cu osteonecroză a fost estimată la 1%. Deși această problemă a fost descoperită în contextul TARC, a fost greu de stabilit o relație cauză-efect. Consumul de alcool și un istoric de terapie corticonică au fost asociate în mod special cu această afecțiune la pacienții cu infecție cu HIV.

Sindromul inflamator de reconstrucție imună (SIRI)

După inițierea TARC eficiente se poate evidenția agravarea paradoxală a infecțiilor oportuniste preexistente, netratate sau parțial tratate. De asemenea, se pot întâlni exacerbări ale afecțiunilor autoimune preexistente sau nou apărute după inițierea antiretroviralelor **(Tabelul 93-11)**.

SIRI legat de o infecție preexistentă este frecvent denumit boală de reconstrucție imună (BRI), pentru a o distinge de manifestările autoimune ale SIRI. BRI este frecventă în special la pacienții cu infecții micobacteriene sau fungice subiacente netratate. SIRI este întâlnit la 10-60% dintre pacienți, în funcție de contextul clinic, și apare mai frecvent la pacienții care încep tratamentul cu un număr de limfocite T CD4+ <50/μL și prezintă scăderea bruscă a nivelului de ARN al HIV după inițierea TARC. Semnele și simptomele pot să apară între 2 săptămâni și 2 ani de la inițiere și pot include limfadenită localizată, febră prelungită, infiltrate pulmonare, hipertensiune intracraniană, uveită, sarcoidoză și boală Graves. Evoluția clinică poate fi îndelungată și cazurile severe pot fi fatale. Mecanismul de bază pare să fie legat de un fenomen similar hipersensibilității de tip IV și reflectă ameliorarea imediată a funcțiilor imunologice care are loc odată cu reducerea nivelului de ARN al HIV și cu controlarea efectelor imunosupresive ale infecției cu HIV. În cazurile severe poate fi necesară utilizarea medicamentelor imunosupresive precum glucocorticoizii, pentru a reduce semnificativ componenta inflamatorie a acestor reacții, fapt ce permite tratamentului antimicrobian specific să aibă efect.

Bolile sistemului hematopoietic

Afecțiunile sistemului hematopoietic, ce includ limfadenopatia, anemia, leucopenia și/sau trombocitopenia, se întâlnesc frecvent în cursul infecției cu HIV și apar ca o

TABELUL 93-11

CARACTERISTICILE SIDROMULUI INFLAMATOR DE RECONSTRUCȚIE IMUNĂ (SIRI)

- Se observă agravarea paradoxală a afecțiunii clinice după inițierea terapiei antiretrovirale
- Apare la câteva săptămâni sau luni de la inițierea terapiei antiretrovirale
- Este cel mai frecvent la pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ sub 50/μL la inițierea terapiei și la care are loc scăderea bruscă a încărcăturii virale
- Este des întâlnit în contextul tuberculozei
- Poate fi fatal

TABELUL 93-12

CAUZELE INHIBIȚIEI MĂDUVEI OSOASE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

Infecția cu HIV	Medicamente
Infecții micobacteriene	Zidovudină
Infecții fungice	Dapsonă
Infecția cu parvovirusul B19	Trimetroprim/sulfametoxazol
Limfom	Pirimetamină
	5-Flucitozină
	Ganciclovir
	Interferon α
	Trimetrexat
	Foscarnet

consecință directă a HIV, ca manifestare a infecțiilor secundare și a neoplasmelor sau ca efecte secundare ale tratamentului **(Tabelul 93-12)**. Examenul histologic direct și cultura medulară sau ganglionară la pacienții cu infecție cu HIV și anomalii hematologice inexplicabile sunt adesea diagnostice. S-a observat că un procentaj semnificativ dintre aspiratele medulare de la pacienții cu HIV conțin agregate limfoide, a căror semnificație precisă este necunoscută. Inițierea TARC va conduce la reversia majorității acestor complicații hematologice care sunt rezultatul direct al infecției cu HIV.

Unii pacienți, altfel asimptomatici, pot dezvolta *adenopatie generalizată persistentă* ca o manifestare clinică precoce a infecției cu HIV. Această patologie este definită ca prezența ganglionilor măriți (>1 cm) în două sau mai multe localizări extrainghinale, peste 3 luni, fără o cauză evidentă. Adenopatia se datorează hiperplaziei foliculare marcate din ganglion ca răspuns la infecția cu HIV. Ganglionii limfatici sunt de obicei discreți și mobili. Această caracteristică a bolii asociate HIV poate fi observată în orice moment în spectrul de disfuncții imunologice și nu se asociază cu un risc crescut de a dezvolta SIDA. Paradoxal, reducerea adenopatiilor sau a dimensiunii ganglionilor în afara contextului terapeutic poate fi un marker prognostic de progresie a bolii. La pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ >200/μL, diagnosticul diferențial al adenopatiilor include SK, TB, boala Castelman și limfomul. La pacienții cu boală mai avansată, adenopatiile pot fi datorate infecției micobacteriene atipice, toxoplasmozei, infecției fungice sistemice sau angiomatozei bacilare. Deși este indicată la pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ <200/μL, biopsia ganglionară nu este indicată la cei cu boală în stadiu precoce în absența semnelor și a simptomelor de boală sistemică, precum febra și scăderea în greutate, sau în absența măririi ganglionilor limfatici, cu fixarea de planurile subiacente sau a fuziunii. Gamapatia monoclonală de semnificație necunoscută, definită ca prezența de imunoglobuline monoclonale de tip IgG, IgA sau IgM în ser în absența unei cauze clare, a fost raportată la 3% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Semnificația generală a acestei observații la pacienții cu infecție cu HIV este neclară, deși a fost asociată cu alte infecții virale, cu limfomul non-Hodgkin și cu neoplasme plasmocitare.

Anemia este cea mai frecventă anomalie hematologică la pacienții infectați cu HIV și este independent asociată cu un prognostic prost, în absența unei cauze specifice tratabile. Deși este în general ușoară, anemia poate să fie destul de severă și să necesite transfuzii de sânge în mod cronic. Printre cauzele specifice reversibile de anemie la indivizii infectați cu HIV se numără: toxicitatea medicamentoasă, infecțiile sistemice micobacteriene și fungice, deficiențele nutriționale și infecțiile cu parvovirus B19. Zidovudina poate bloca maturarea seriei eritrocitare înainte de apariția efectelor asupra altor elemente medulare. O caracteristică a terapiei cu zidovudină este volumul corpuscular mediu (MCV) crescut. Alt medicament utilizat la pacienții cu HIV, cu efecte selective pe seria eritrocitară, este dapsona. Acest agent poate determina anemie hemolitică severă la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază și anemie funcțională în celelalte cazuri, prin inducerea methemoglobinemiei. Nivelurile folaților sunt adesea normale la indivizii infectați cu HIV; totuși nivelul de vitamina B_{12} poate scădea, probabil ca o consecință a aclorhidriei sau a malabsorbției. Anemia hemolitică autoimună adevărată este rară, deși ~20% dintre pacienții cu infecție cu HIV pot avea un test Coombs direct pozitiv ca o consecință a activării policlonale a limfocitelor B. Infecția cu parvovirus B19 poate să cauzeze anemie. Este important de avut în vedere această cauză de anemie, cu atât mai mult cu cât răspunde la tratamentul cu imunoglobuline i.v. La pacienții anemici infectați cu HIV, nivelul bazal al eritropoietinei este mai mic decât cel așteptat pentru gradul anemiei. Tratamentul cu eritropoietină poate crește nivelul hemoglobinei. Excepție face un subgrup de pacienți cu anemie asociată zidovudinei, la care nivelul de eritropoietină poate fi destul de crescut.

Pe parcursul evoluției infecției cu HIV, neutropenia poate fi observată la aproape jumătate dintre pacienți. De cele mai multe ori este ușoară; totuși, poate fi severă și poate expune pacienții la risc de infecții bacteriene spontane. Acest lucru este cel mai des întâlnit la pacienții cu boală asociată HIV foarte avansată și la cei care primesc unul dintre tratamentele potențial mielosupresive. În contextul neutropeniei pot să apară patologii neîntâlnite în mod normal la pacienții infectați cu HIV, precum aspergiloza

sau mucormicoza. Atât factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), cât și GM-CSF cresc nivelul neutrofilelor la pacienții cu infecție cu HIV, indiferent de cauza neutropeniei. Îngrijorările precedente cu privire la potențialul acestor agenți de a crește nivelurile HIV nu au fost confirmate de studiile clinice controlate.

Trombocitopenia poate fi o consecință timpurie a infecției cu HIV. Aproximativ 3% dintre pacienții cu infecție cu HIV netratată și cu număr de limfocite T CD4+ ≥400/μL au numărul de trombocite <150 000/μL. La pacienții netratați cu numărul LT CD4+ <400/μL, incidența crește la 10%. La cei care primesc antiretrovirale, trombocitopenia este asociată cu hepatita C, ciroza și replicarea virală continuă accentuată. Trombocitopenia reprezintă rareori o problemă clinică majoră la pacienții cu infecție cu HIV și în general, răspunde bine la TARC adecvată. Clinic se aseamănă trombocitopeniei întâlnite la pacienții cu purpură trombocitopenică idiopatică. La pacienții cu infecție cu HIV au fost descrise complexe imune ce conțin anticorpi anti-gp120 și anti-anti-gp120 în circulație și pe membrana trombocitelor. S-a mai observat că la aceștia există un anticorp antitrombocitar specific împotriva unei componente de 25 kDa de pe suprafața trombocitului. Alte date sugerează că trombocitopenia la pacienții cu infecție cu HIV poate fi cauzată de un efect direct al HIV asupra megakariocitelor. Oricare ar fi cauza, este clar că cea mai eficientă abordare medicală a acestei probleme este utilizarea TARC. La pacienții cu numărul trombocitelor <20 000/μL, s-a sugerat că este adecvată o abordare mai agresivă, ce presupune o combinație de Ig i.v. sau Ig anti-Rh, pentru un răspuns mai rapid, cu TARC, pentru un răspuns de durată. Rituximab a fost utilizat cu succes în unele cazuri refractare. Splenectomia este rareori necesară și este rezervată pacienților refractari la managementul medical. Din cauza riscului de infecție severă cu microorganisme încapsulate, toți pacienții cu infecție cu HIV care urmează să fie splenectomizați ar trebui să fie imunizați cu polizaharida pneumococică. De notat că, pe lângă creșterea trombocitelor, splenectomia va determina și creșterea leucocitelor periferice, transformând numărul limfocitelor T CD4+ într-un marker infidel al imunocompetenței. În acest context, clinicianul ar trebui să utilizeze procentajul de limfocite T CD4+ pentru a lua decizii diagnostice legate de probabilitatea de infecții cu germeni oportuniști. Un procentaj al limfocitelor T CD4+ de 15 este aproximativ echivalent cu un număr de limfocite T CD4+ de 200/μL. La pacienții cu infecție cu HIV precoce, trombocitopenia a fost și o cauză a purpurei trombotice trombocitopenice. Acest sindrom clinic, caracterizat prin febră, trombocitopenie, anemie hemolitică și disfuncție renală și neurologică, este o complicație rară a infecției cu HIV precoce. Ca și în alte situații, managementul adecvat presupune administrarea de salicilați împreună cu plasmafereză. Alte cauze de trombocitopenie includ limfomul, infecțiile micobacteriene și infecțiile fungice.

Incidența bolii tromboembolice venoase precum tromboza venoasă profundă sau embolia pulmonară este aproximativ 1% pe an la pacienții cu infecție cu HIV. Este de aproximativ 10 ori mai mare decât în populația generală de aceeași vârstă. Printre factorii asociați cu tromboza clinică se numără vârsta peste 45 de ani, istoricul de infecții oportuniste, nivelul de CD4 scăzut și utilizarea de estrogeni. Anomaliile cascadei de coagulare, inclusiv activitatea scăzută a proteinei S, creșterea factorului VIII, anticorpii anti-cardiolipină sau anticoagulantul lupic au fost raportate la peste 50% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Semnificația clinică a acestei predispoziții crescute la boala tromboembolică este explicată cel mai probabil prin faptul că nivelurile crescute de D-dimeri sunt puternic asociate cu mortalitatea de orice cauză a pacienților cu infecție cu HIV (Tabelul 93-8).

Bolile dermatologice

Problemele dermatologice apar la >90% dintre pacienții cu infecție cu HIV. De la erupția maculară asemănătoare rozeolei observată în sindromul de seroconversie acută până la SK extensiv în stadiu terminal, manifestările cutanate ale bolii asociate HIV pot fi observate pe tot parcursul evoluției infecției cu HIV. Printre cele mai frecvente afecțiuni non-neoplazice sunt dermatita seboreică, foliculita și infecțiile oportuniste. Pneumocistoza extrapulmonară poate fi o cauză a vasculitei necrozante. Afecțiunile neoplazice vor fi abordate ulterior.

Dermatita seboreică apare la 3% din populația generală și la până la 50% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Prevalența și severitatea dermatitei seboreice cresc odată cu scăderea numărului de limfocite T CD4+. La pacienții infectați cu HIV poate fi agravată de infecția simultană cu *Pityrosporum*, un fung asemănător levurilor; se recomandă utilizarea de agenți antifungici topici în cazurile refractare la tratamentul standard.

Foliculita este una dintre cele mai frecvente afecțiuni dermatologice la pacienții cu infecție cu HIV, întâlnită la ~20% dintre ei. Este mai frecventă la pacienții cu număr de limfocite T CD4+ <200/μL. Erupția papuloasă pruriginoasă este una dintre cele mai frecvente erupții pruriginoase la pacienții cu infecție cu HIV. Este formată din multiple papule pe față, pe trunchi și pe zonele de extensie și poate fi ameliorată prin TARC. *Foliculita pustuloasă eozinofilică* este o formă rară de foliculită, întâlnită tot mai des la pacienții cu infecție cu HIV. Se manifestă prin multiple papule perifoliculare urticariene care pot fuziona, formând leziuni asemănătoare placardelor. Biopsia tegumentară arată un infiltrat eozinofilic al foliculului de păr, asociat în anumite cazuri cu prezența unei căpușe. Pacienții prezintă în mod tipic niveluri crescute ale IgE și pot răspunde la tratamentul topic cu antihelmintice. Pruritul este un simptom comun la pacienții cu infecție cu HIV și poate conduce la prurigo nodularis. S-a observat că pacienții cu infecție cu HIV au dezvoltat o formă severă de *scabie norvegiană*, cu leziuni hipercheratozice psoriaziforme.

Atât *psoriazisul*, cât și *ihtioza*, chiar dacă nu au o frecvență crescută, pot fi deosebit de severe la pacienții cu infecție cu HIV. Psoriazisul preexistent poate deveni gutos și mai refractar la tratament în contextul infecției cu HIV.

Reactivarea herpesului zoster (*zona zoster*) este întâlnită la 10-20% dintre pacienții cu infecție cu HIV. Acest sindrom de reactivare a virusului varicelo-zosterian indică reducerea

moderată a funcției imunologice și poate fi primul indiciu al imunodeficienței clinice. Într-o serie de cazuri, pacienții au dezvoltat herpes zoster în medie la 5 ani de la infectarea cu HIV. Într-o cohortă de pacienți cu infecție cu HIV și zoster localizat, rata de progresie către SIDA a fost de 1% pe lună. Potrivit acelui studiu, a fost mai probabil să se dezvolte SIDA dacă erupția zonei zoster se asocia cu durere severă, afectarea extinsă a tegumentului sau afectarea dermatoamelor craniene ori cervicale. Manifestările clinice ale reactivării zoster la pacienții infectați cu HIV, deși arată compromiterea imunologică, nu sunt la fel de severe ca acelea observate la alte afecțiuni cu imunodeficiență. Astfel, deși leziunile se pot extinde la câteva dermatoame, pot afecta măduva spinării și/sau pot fi asociate cu diseminare cutanată francă, nu a fost raportată afectarea viscerală. Spre deosebire de pacienții fără imunodeficiență subiacentă cunoscută, cei cu infecție cu HIV tind să aibă recidive ale herpes zoster cu o rată de recădere de ~20%. Vanciclovir, aciclovir sau famciclovir reprezintă tratamentul de elecție. Foscarnet poate avea un rol benefic la pacienții cu virus rezistent la aciclovir.

Infecția cu *virusul herpes simplex* la persoanele infectate cu HIV este asociată cu leziuni oro-labiale, genitale și perianale, acestea reprezentând componente ale sindroamelor de reactivare recurente (Cap. 84). Pe măsură ce boala asociată HIV progresează și numărul limfocitelor T CD4+ scade, aceste infecții devin tot mai frecvente și mai severe. Leziunile au frecvent aspect roșiatic, sunt extrem de dureroase și tind să apară în șanțul interfesier superior (Fig. 93-38). HSV perirectal poate fi asociat cu proctită și fisuri anale. HSV ar trebui luat în considerare *per primam* în diagnosticul diferențial al oricărui pacient infectat cu HIV cu o leziune perirectală dureroasă cu vindecare lentă. Pe lângă ulcerele de mucoasă recidivante, infecția cu HSV recurentă sub formă de *panarițiu herpetic* poate fi o problemă la pacienții cu infecție cu HIV, prezentându-se ca vezicule dureroase sau eroziuni tegumentare extinse. Valaciclovir, aciclovir sau famciclovir reprezintă tratamentul de elecție în aceste cazuri. De notat faptul că până și activarea subclinică a herpes simplex poate fi asociată cu creșteri ale nivelului plasmatic de ARN al HIV.

La pacienții cu infecție cu HIV avansată pot fi observate erupții tegumentare difuze cauzate de *Molluscum contagiosum*. Aceste leziuni ombilicate de culoarea pielii pot fi tratate cu agenți locali. Au tendința să involueze cu TARC eficientă. În mod similar, leziunile de *condyloma acuminatum* pot fi mai severe și mai extinse la pacienții cu număr de LT CD4+ scăzut. Imiquimod cremă poate ajuta în anumite cazuri. Infecțiile cu micobaterii atipice se pot prezenta ca noduli eritematoși cutanați, la fel și infecțiile cu fungi, *Bartonella*, *Acanthamoeba* și SK.

Tegumentul pacienților cu infecție cu HIV este frecvent un organ-țintă pentru efectele adverse ale medicamentelor. Chiar dacă majoritatea reacțiilor tegumentare sunt ușoare și nu reprezintă neapărat o indicație de a opri tratamentul, pacienții pot prezenta reacții cutanate severe, incluzând eritrodermia, *sindromul Stevens-Johnson* sau necroliza epidermică toxică determinate de medicamente – în special de cele cu grupări sulfat, de inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcriptazei, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir și tipranavir. În mod similar, pacienții cu infecție cu HIV sunt frecvent fotosensibili și pot prezenta arsuri după expunerea la soare sau ca efect advers al radioterapiei.

Infecția cu HIV și tratamentul acesteia pot fi însoțite de modificări estetice ale pielii fără semnificație clinică importantă, dar posibil deranjante pentru pacienți. Îngălbenirea unghiilor și îndreptarea părului, în special la pacienții afro-americani, pot fi consecința infecției cu HIV. Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu lungirea genelor și colorarea albăstruie a unghiilor, de asemenea mai frecvent la pacienții afro-americani. Tratamentul cu clofazimină poate determina colorația galben-oranj a pielii și a urinei.

Bolile neurologice

Boala neurologică clinică este responsabilă de un grad semnificativ de morbiditate la un număr mare de pacienți cu infecție cu HIV **(Tabelul 93-13)**.

Problemele neurologice care apar la persoanele infectate cu HIV pot fi primare, cauzate de procesul patogenic al infecției cu HIV, sau secundare infecțiilor oportuniste ori neoplaziilor (vezi mai sus). Printre cele mai frecvente infecții oportuniste care afectează SNC se numără toxoplasmoza, criptococoza, leucoencefalopatia multifocală progresivă și limfomul cerebral primitiv. Alte afecțiuni mai rare sunt infecțiile micobacteriene, sifilisul și infecțiile cu CMV, HTLV-1, *Trypanosoma cruzi* sau *Acanthamoeba*. Pe glob, afecțiunile secundare ale SNC sunt întâlnite la aproximativ o treime dintre pacienții cu SIDA. Aceste date provin din epoca dinaintea utilizării ample a TARC, iar frecvența lor este considerabil mai mică la pacienții care primesc antiretrovirale eficiente. Procesele primare ale SNC legate de infecția cu HIV sunt reminescența acelora observate la alte lentivirusuri, precum virusul Visna-Maedi de la oi.

Afecțiunile neurologice direct atribuibile HIV apar pe tot parcursul infecției și pot fi inflamatorii, demielinizante sau degenerative. Sintagma *tulburări neurocognitive asociate HIV* (TNAH, *eng.* HAND) este folosită pentru a descrie un spectru de afecțiuni care pleacă de la deficitul neurocognitiv asimptomatic (DNA) la tulburarea neurocognitivă minoră (TNM), până la demența clinică severă. Cea mai severă formă, *demența asociată HIV* (DAH), cunoscută și drept *complexul demenței SIDA* sau *encefalopatia asociată HIV*, este considerată o boală definitorie pentru SIDA. Majoritatea pacienților infectați cu HIV suferă de anumite afecțiuni neurologice pe parcursul evoluției bolii. Chiar și în contextul TARC eficiente, aproximativ 50% dintre persoanele infectate cu HIV prezintă disfuncție neurocognitivă ușoară-moderată, obiectivabilă prin utilizarea unor teste neuropsihiatrice sensibile. Așa cum este prezentat în secțiunea despre patogeneză, lezarea SNC poate fi consecința directă a infecției virale a macrofagelor din SNC ori a celulelor gliale sau poate fi secundară eliberării neurotoxinelor și citokinelor potențial toxice precum IL-1β, TNF-α, IL-6 și TGF-β. S-a observat că persoanele infectate cu HIV ce prezintă alela E4 pentru apo E au risc crescut de encefalopatie SIDA și neuropatie periferică. Practic aproape toți

TABELUL 93-13

BOLILE NEUROLOGICE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

Infecții oportuniste	Rezultatul infecției cu HIV-1 (*continuare*)
Toxoplasmoză	Mielopatie
Criptococoză	Mielopatie vacuolară
Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Ataxie pur senzorială
Citomegalovirus	Parestezie/disestezie
Sifilis	Neuropatie periferică
Mycobacterium tuberculosis	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré)
Infecția cu HTLV-1	
Amibiază	
Neoplasme	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC)
Limfomul primitiv al SNC	
Sarcomul Kaposi	
Rezultatul infecției cu HIV-1	Mononevrita multiplex
Meningită aseptică	Polineuropatie simetrică distală
Afecțiuni neurocognitive asociate HIV, inclusiv encefalopatia asociată HIV/complexul demenței SIDA	Miopatie

pacienții cu infecție cu HIV au un anumit grad de afectare a sistemului nervos legată de virus. Acest lucru este susținut de faptul că investigațiile LCR sunt anormale la ~90% dintre pacienți, chiar și în timpul fazei asimptomatice a infecției cu HIV. Anomaliile LCR includ pleiocitoza (50-65% dintre pacienți), detecția ARN-ului viral (~75%), proteinorahie crescută (35%) și dovezi ale sintezei intratecale de anticorpi anti-HIV (90%). Este important să evidențiem faptul că semnele de infecție a SNC cu HIV nu implică o disfuncție cognitivă. Funcția neurologică a unui individ infectat cu HIV ar trebui considerată normală în absența unor semne și simptome care să sugereze contrariul.

Meningita aseptică poate fi observată în toate stadiile infecției cu HIV, cu excepția celui tardiv. În contextul infecției primare acute, pacienții pot să manifeste un sindrom ce include cefalee, fotofobie și meningism. Rareori poate să apară encefalopatie acută cauzată de encefalită. Poate fi întâlnită afectarea nervilor cranieni, în special a nervului cranian VII, dar ocazional și V și/sau VIII. Investigațiile LCR includ pleocitoză limfocitară, proteinorahie crescută și glicorahie normală. Acest sindrom, ce nu poate fi diferențiat din punct de vedere clinic de alte meningite virale (Cap. 32), de obicei se vindecă în 2-4 săptămâni; totuși, la unii pacienți semnele și simptomele pot deveni cronice. Meningita aseptică poate să apară oricând în cursul evoluției infecției cu HIV; totuși, este rară după dezvoltarea SIDA. Acest fapt sugerează că meningita aseptică clinică în contextul infecției cu HIV este o boală mediată imunologic.

C. neoformans este agentul etiologic principal al meningitei la pacienții cu SIDA (Cap. 109). Este boala inițială definitorie pentru SIDA la 2% dintre pacienți și apare în general la cei cu numărul limfocitelor T CD4+ <100/μL. Meningita criptococică este des întâlnită la pacienții netratați cu SIDA din Africa, cu o frecvență de ~5%. Majoritatea pacienților se prezintă cu un tablou de meningoencefalită subacută cu febră, greață, vărsături, alterarea stării generale, cefalee și semne meningiene. Incidența convulsiilor și a deficitelor neurologice focale este scăzută. Aspectul LCR poate fi normal sau poate să prezinte creșteri modeste ale leucocitelor sau ale proteinorahiei și hipoglicorahie. Presiunea la curgere a LCR este de obicei crescută. Pe lângă meningită, pacienții pot dezvolta afectarea nervilor cranieni și criptococoame. Aproximativ o treime au și afectare pulmonară. Manifestările atipice ale criptococozei includ leziuni cutanate asemănătoare celor de *molluscum contagiosum*, limfadenopatie, ulcere palatine și linguale, artrită, gastroenterită, miocardită și prostatită. Glanda prostatică poate fi un rezervor pentru infecția criptococică latentă. Diagnosticul de meningită criptococică este pus pe baza identificării microorganismelor în LCR prin colorarea cu tuș de China sau prin detectarea antigenului criptococic. Hemoculturile pentru fung sunt de obicei pozitive. Pentru a pune diagnosticul de criptococom al SNC ar putea fi necesară biopsia. Tratamentul se face cu amfotericină B 0,7 mg/kgc/zi sau amfotericină lipozomală 4-6 mg/kgc/zi, cu flucitozină 25 mg/kgc de 4 ori pe zi, cel puțin 2 săptămâni și, dacă este posibil, până la negativarea culturilor din LCR. Acesta este urmat de fluconazol 400 mg/zi p.o., 8 săptămâni, apoi fluconazol 200 mg/zi până când numărul limfocitelor T CD4+ crește peste 200/μL timp de 6 luni, ca răspuns la TARC. Pot fi necesare puncții lombare repetate pentru controlul hipertensiunii intracraniene. Simptomele pot recidiva în momentul inițierii TARC sub forma sindromului de reconstrucție imună (vezi mai sus). Alți fungi care pot determina meningită la pacienții cu infecție cu HIV sunt *C. immitis* și *H. capsulatum*. A fost raportată și meningoencefalita cu *Acanthamoeba* sau *Naegleria*.

Demența asociată HIV este alcătuită dintr-o constelație de semne și simptome ale bolii SNC. Deși este o complicație tardivă a infecției cu HIV care progresează lent pe parcursul câtorva luni, poate fi întâlnită și la pacienții cu nivelul limfocitelor T CD4+ >350/μL. O caracteristică importantă a acestei entități este dezvoltarea demenței, definită ca declinul funcției cognitive în comparație cu un nivel anterior. Se poate manifesta ca incapacitate de concentrare, uitare din ce în ce mai pregnantă, citire cu dificultate sau dificultatea accentuată de a executa sarcini complexe. Inițial aceste simptome pot fi mascate de semne ale depresiei contextuale sau ale fatigabilității. Spre deosebire de demența „corticală" (precum boala Alzheimer), afazia, apraxia și agnozia sunt rare, determinându-i pe anumiți cercetători să includă encefalopatia asociată HIV în categoria „demenței subcorticale" caracterizate prin defecte ale memoriei de scurtă durată și ale funcției executive (vezi mai jos). Pe lângă demență, pacienții cu encefalopatie asociată HIV pot avea anomalii motorii sau comportamentale. Printre afecțiunile motorii se numără mersul ebrios, tulburările de echilibru, tremorul și dificultăți în executarea de mișcări alternante rapide. La pacienții cu afectarea măduvei spinării se pot observa hipertonia și exacerbarea reflexelor osteo-tendinoase. Fazele tardive pot fi complicate de incontinența pentru materii fecale și/sau urină. Se pot observa și tulburări comportamentale precum apatia,

iritabilitatea și lipsa de inițiativă, ce progresează spre o stare vegetativă în anumite cazuri. Anumiți pacienți dezvoltă o stare de agitație sau manie ușoară. Aceste schimbări au loc fără alterări semnificative ale stării de veghe, spre deosebire de somnolența întâlnită la pacienții cu demență determinată de encefalopatiile toxice/metabolice.

Demența asociată HIV este boala definitorie pentru SIDA inițială la ~3% dintre pacienții cu infecție cu HIV și astfel doar rareori precede expresia clinică a imunodeficienței. Encefalopatia semnificativă clinic se dezvoltă în cele din urmă la ~25% dintre pacienții cu SIDA netratați. Odată cu declinul imunologic, cresc riscul și severitatea demenței asociate HIV. Seriile de autopsii sugerează că 80-90% dintre pacienții cu infecție cu HIV au dovezi histologice de afectare a SNC. Pentru a cuantifica encefalopatia HIV au fost propuse mai multe clasificări; un sistem de stadializare utilizat frecvent în practica clinică este prezentat în **Tabelul 93-14**.

Cauza precisă a demenței asociate HIV rămâne neclară, deși afecțiunea pare să fie un rezultat al combinației între efectele directe ale HIV asupra SNC și activarea imunologică asociată. HIV a fost identificat în creierul pacienților cu encefalopatie HIV prin Southern blot, hibridizare *in situ*, PCR și microscopie electronică. Principalele tipuri de celule care găzduiesc virusul în SNC sunt celulele multinucleare gigant, macrofagele și celulele gliale. Modificările histologice majore sunt întâlnite în ariile subcorticale și includ paloarea mielinică și glioza, encefalita cu celule multinucleare gigant și mielopatia vacuolară. Mai rar pot să apară transformări spongiforme difuze sau focale ale substanței albe. Cel mai sever afectate sunt zonele creierului implicate în funcțiile motorii, de limbaj și raționament.

Nu există criterii de diagnostic specifice pentru demența asociată HIV, iar acest sindrom trebuie diferențiat de o serie de alte patologii ale SNC al pacienților infectați cu HIV (Tabelul 93-13). Diagnosticul de demență depinde de evidențierea declinului funcției cognitive. Acest lucru se poate realiza obiectiv prin utilizarea Minitestului pentru examinarea statusului mental (MMSE) la pacienții la care sunt disponibile scoruri anterioare. Din acest motiv, este recomandat ca toți pacienții cu infecție cu HIV să aibă un scor bazal MMSE. Totuși, modificările scorului MMSE pot fi absente la pacienții cu encefalopatie asociată HIV ușoară. Investigațiile imagistice ale SNC, prin IRM sau CT, evidențiază frecvent atrofie cerebrală (**Fig. 93-40**). IRM poate să identifice și zone cu densitate crescută pe imaginile ponderate T2. Puncția lombară este un element important al evaluării pacienților cu infecție cu HIV și anomalii neurologice. În general este foarte utilă în excluderea sau punerea diagnosticului de infecții oportuniste. În encefalopatia asociată HIV, pacienții pot avea modificări nespecifice precum creșterea celularității și a proteinorahiei. Deși ARN-ul HIV poate fi detectat frecvent în LCR și HIV poate fi cultivat din LCR, aceste descoperiri nu sunt specifice pentru encefalopatia asociată HIV. Nu pare să existe nicio corelație între prezența HIV în LCR și prezența encefalopatiei asociate HIV. S-au observat niveluri crescute ale proteinei chemoatractante a macrofagelor (MCP-1), ale β_2-microglobulinei, ale neopterinei și ale acidului chinolinic (un metabolit al triptofanului implicat în lezarea SNC) în LCR al pacienților cu encefalopatie asociată HIV. Constatările sugerează că acești factori, precum și citokinele inflamatorii, ar putea fi implicate în patogeneza acestui sindrom.

Terapia antiretrovirală combinată este benefică la pacienții cu demență asociată HIV. S-a observat îmbunătățirea scorurilor testelor neuropsihiatrice la pacienții, atât adulți, cât și copii, tratați cu antiretrovirale. Ameliorarea rapidă a funcției cognitive observată la inițierea TARC sugerează că cel puțin o componentă a acestei probleme este rapid reversibilă, susținând încă o dată cel puțin un rol parțial al mediatorilor solubili în patogeneza bolii. Trebuie subliniat

TABELUL 93-14

STADIALIZAREA CLINICĂ A ENCEFALOPATIEI ASOCIATE HIV (COMPLEXUL SIDA-DEMENȚĂ)

STADIUL	DEFINIȚIA
0 (Normal)	Funcții motorii și mentale normale.
0,5 (Echivoc/subclinic)	Simptome absente, minime sau echivoce, fără afectarea muncii sau a capacității de a efectua activități zilnice. Pot fi prezente semne ușoare (reflexul orbicular al buzelor, mișcări oculare sau ale extremităților încetinite). Mersul și forța musculară sunt normale.
1 (Ușor)	Poate să realizeze toate activitățile zilnice, cu excepția celor mai solicitante, dar cu dovezi neechivoce (semne sau simptome care pot să includă performanțele la testarea neuropsihologică) de deficiență funcțională, intelectuală sau motorie. Poate merge fără asistență.
2 (Moderat)	Poate să realizeze activitățile de bază de îngrijire personală, dar nu poate să muncească sau să îndeplinească sarcinile mai solicitante ale vieții cotidiene. Se poate deplasa, însă ar putea să necesite un punct de sprijin.
3 (Sever)	Incapacitate intelectuală majoră (nu poate să țină evidența știrilor sau a evenimentelor personale, nu poate purta o conversație complexă, încetinirea considerabilă a procesului de gândire) sau deficit motor (nu poate să meargă fără asistență, de obicei cu încetinire și neîndemânare și la nivelul brațelor).
4 (Stadiu terminal)	Aproape în stare vegetativă. Capacitatea de înțelegere intelectuală și socială și manifestările sunt la un nivel rudimentar. Aproape sau complet mut. Paraparetic sau paraplegic, cu incontinență urinară și pentru materii fecale.

Sursa: Adaptat după JJ Sidtis, RW Price: Neurology 40:197, 1990.

și că acești pacienți au o sensibilitate crescută la reacțiile adverse ale medicamentelor neuroleptice. Utilizarea acestor medicamente pentru tratamentul simptomatic este asociată cu risc crescut de efecte adeverse extrapiramidale; prin urmare, pacienții cu encefalopatie asociată HIV care primesc aceste medicamente trebuie monitorizați atent. Mulți medici sunt de părere că scăderea prevalenței cazurilor severe de TNAH cauzate de TARC a determinat creșterea prevalenței formelor mai ușoare ale acestei boli.

Convulsiile pot fi o consecință a infecțiilor oportuniste, a neoplasmelor sau a encefalopatiei asociate HIV (**Tabelul 93-15**). Pragul de inițiere a convulsiilor este frecvent mai scăzut la pacienții cu infecție cu HIV avansată, din cauza prezenței frecvente a diselectrolitemiilor. Convulsiile sunt întâlnite la 15-40% dintre pacienții cu toxoplasmoză cerebrală, la 15-35% dintre cei cu limfom primar al SNC, la 8% dintre pacienții cu meningită criptococică și la 7-50% dintre cei cu encefalopatie asociată HIV. Convulsiile pot fi întâlnite și la pacienții cu tuberculoză cerebrală, meningită aseptică și leucoencefalopatie multifocală progresivă. Convulsiile pot reprezenta primul simptom la pacienții cu boală cauzată de HIV. Într-un studiu realizat pe 100 de pacienți cu infecție cu HIV care au prezentat o primă convulsie, masele cerebrale au fost cea mai frecventă cauză, responsabile de 32 dintre cele 100 de convulsii nou apărute. Dintre aceste 32 de cazuri, 28 au fost determinate de toxoplasmoză și 4 de limfom. Encefalopatia asociată HIV a fost responsabilă de încă 24 de convulsii nou-apărute. Meningita criptococică a fost pe locul 3 între cele mai frecvente diagnostice, responsabilă de 13 dintre cele 100 de convulsii. În 23 de cazuri nu a putut fi identificată nicio cauză și este posibil ca acestea să reprezinte o subcategorie de encefalopatie asociată HIV. Dintre aceste 23 de cazuri, 16 (70%) au avut două sau mai multe convulsii, sugerând faptul că tratamentul anticonvulsivant este indicat tuturor pacienților cu infecție cu HIV și convulsii, când nu se poate identifica o cauză rapid corectabilă. Deși fenitoina rămâne tratamentul inițial de elecție, au fost raportate reacții de hipersensibilitate la >10% dintre pacienții cu SIDA, deci trebuie luată în considerare ca alternativă utilizarea fenobarbitalului sau a acidului valproic. Din cauza unei varietăți de interacțiuni farmacologice între anticonvulsivante și antiretrovirale, concentrațiile medicamentelor trebuie atent monitorizate.

Pacienții cu infecție cu HIV pot prezenta *deficite neurologice focale* dintr-o varietate de cauze. Cele mai frecvente sunt toxoplasmoza, leucoencefalopatia multifocală progresivă și limfomul cerebral. Alte cauze includ infecțiile criptococice (discutate anterior și în Cap. 109), accidentul vascular cerebral și reactivarea bolii Chagas.

Toxoplasmoza a fost una dintre cele mai frecvente cauze ale infecțiilor SNC secundare la pacienții cu SIDA, dar incidența ei este în scădere în era TARC. Este cea mai frecventă la pacienții din zona caraibiană și din Franța, unde seroprevalența *T. gondii* este de aproximativ 50%. Acest procentaj este aproape 15 în SUA. Toxoplasmoza este în general o complicație tardivă a infecției cu HIV și apare de obicei la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <200/μL. Se presupune că toxoplasmoza cerebrală reprezintă o reactivare a chisturilor tisulare latente. Este de 10 ori mai frecventă la pacienții cu anticorpi împotriva microorganismului decât la cei seronegativi. Pacienții diagnosticați cu infecție cu HIV ar tebui să facă screening pentru anticorpii anti-*T. gondii* de tip IgG în momentul evaluării inițiale. Cei seronegativi ar trebui consiliați privind căile de reducere a riscului de infecție primară, inclusiv evitarea consumării de carne gătită insuficient și spălarea atentă pe mâini după contactul cu solul sau după schimbarea litierei pisicii. Cel mai frecvent tablou clinic

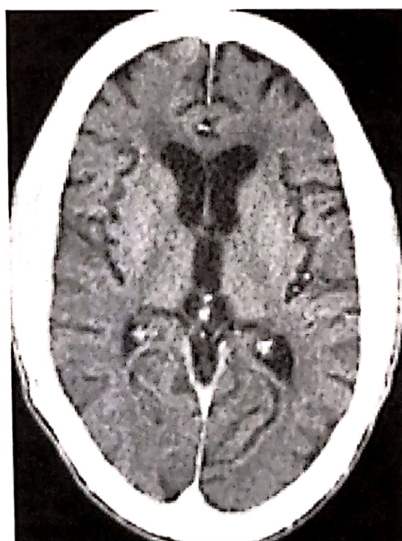


FIGURA 93-40
Complexul demenței în SIDA. Examinare CT post-contrast a ventriculelor laterale ale unui bărbat de 47 de ani cu SIDA, alterarea statusului mental și demență. Ventriculele laterale și al treilea și șanțurile cerebrale sunt anormal de proeminente. Este observată și scăderea ușoară a densității substanței albe adiacent coarnelor frontale ale ventriculelor laterale.

TABELUL 93-15
CAUZELE CONVULSIILOR LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

BOALA	CONTRIBUȚIA GENERALĂ LA PRIMA CONVULSIE, %	PACIENȚI CARE AU CONVULSII, %
Encefalopatie asociată HIV	24-47	7-50
Toxoplasmoză cerebrală	28	15-40
Meningită criptococică	13	8
Limfom primitiv al sistemului nervos central	4	15-30
Leucoencefalopatie multifocală progresivă	1	

Sursa: Din DM Holtzman et al: Am J Med 87:173, 1989.

al toxoplasmozei cerebrale la pacienții cu infecție cu HIV include febră, cefalee și deficite neurologice focale. Pacienții pot prezenta convulsii, hemipareză sau afazie ca manifestări ale acestor deficite focale sau un tablou mai sever asociat cu edem cerebral și caracterizat prin confuzie, demență și letargie, ce poate progresa către comă. Diagnosticul este de obicei suspicionat pe baza leziunilor multiple cu localizări diferite la examinarea IRM, deși în anumite cazuri poate fi prezentă o leziune unică. Histopatologic, aceste leziuni prezintă de obicei inflamație și necroză centrală, astfel evidențiindu-se inelul perilezional la examenul IRM cu substanță de contrast **(Fig. 93-41)** sau, dacă IRM nu este disponibilă sau contraindicată, la examinarea CT cu doză dublă de contrast. De obicei este prezent edemul perilezional. Pe lângă toxoplasmoză, diagnosticul diferențial al formațiunilor captante unice sau multiple la pacientul cu infecție cu HIV se face cu limfomul primar al SNC și, mai rar, cu abcesele TB sau fungice. Diagnosticul cert este stabilit prin biopsie cerebrală. Totuși, având în vedere rata crescută a morbidității asociate acestei proceduri, ea este rezervată de obicei pacientului care nu răspunde la 2-4 săptămâni de tratament empiric. Dacă pacientul este seronegativ pentru *T. gondii*, probabilitatea ca o formațiune cerebrală să fie determinată de toxoplasmoză este <10%. În acest context se poate acționa mai agresiv și se poate efectua o biopsie cerebrală mai devreme. Tratamentul standard este sulfadiazină și pirimetamină cu leucovorină dacă este necesar – cel puțin 4-6 săptămâni. Schemele terapeutice alternative includ: clindamicină în combinație cu pirimetamină; atovaquonă plus pirimetamină; și azitromicină plus pirimetamină plus rifabutină. Recăderile sunt frecvente și este recomandat ca pacienții cu istoric de encefalită toxoplasmică să primească terapie de întreținere cu sulfadiazină, pirimetamină și leucovorină cât timp nivelul limfocitelor T CD4+ rămâne <200/μL. Pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <100/μL și anticorpi anti-*Toxoplasma* de tip IgG ar trebui să primească profilaxie primară pentru toxoplasmoză. Din fericire, aceeași schemă cu o tabletă de TMP/SMX cu concentrație dublă pe zi utilizată pentru profilaxia *P. jiroveci* oferă profilaxie adecvată pentru toxoplasmoză. Profilaxia secundară/tratamentul de întreținere pentru toxoplasmoză poate fi întrerupt în contextul TARC eficiente și al creșterii numărului de limfocite T CD4+ >200/μL timp de 6 luni.

Virusul JC, un poliomavirus uman care este agentul etiologic al *leucoencefalopatiei multifocale progresive* (LMP), este un patogen oportunist important la pacienții cu SIDA (Cap. 31). Deși ~80% din populația generală adultă prezintă anticorpi împotriva virusului JC, ce indică o infecție anterioară, <10% dintre adulții sănătoși au dovezi ale replicării virale în desfășurare. LMP este singura manifestare clinică cunoscută a infecției cu virusul JC. Este o manifestare tardivă a SIDA, întâlnită la ~4% dintre pacienții cu SIDA. Leziunile din LMP se dezvoltă inițial ca focare mici de demielinizare în substanța albă subcorticală, care ulterior fuzionează. Pot fi implicate emisferele cerebrale, cerebelul și trunchiul cerebral. Pacienții pot avea o evoluție prelungită cu deficite neurologice multifocale, cu sau fără alterarea statusului mental. Aproximativ 20% dintre pacienți au convulsii. Pot să apară ataxie, hemipareză, alterări ale câmpului vizual, afazie și deficite senzoriale. Cefaleea,



FIGURA 93-41
Toxoplasmoza sistemului nervos central. O examinare IRM pe secțiune coronală ponderată T1 post-contrast demonstrează o leziune cu accentuare periferică a prizei de contrast în lobul frontal stâng, asociată cu o zonă nodulară excentrică de accentuare a prizei de contrast (*săgeata*); aceasta este supranumită semnul țintei excentrice și este tipică pentru toxoplasmoză.

febra, greața și vărsăturile sunt rar întâlnite. Prezența lor ar trebui să sugereze alt diagnostic. IRM evidențiază de obicei multiple leziuni ale substanței albe fără priză de contrast, care pot conflua și apar cu predilecție în lobii occipitali și parietali. Leziunile prezintă hipersemnal pe secțiunile ponderate T2 și hiposemnal pe cele T1. Măsurarea nivelurilor de ADN ale virusului JC în LCR are o sensibilitate diagnostică de 76% și specificitate apropiată de 100%. Înainte de disponibilitatea TARC, majoritatea pacienților cu LMP decedau în primele 3-6 luni de la debutul simptomelor. S-a observat agravarea paradoxală a simptomatologiei la inițierea TARC, ca un sindrom de reconstrucție imună. Nu există tratament specific pentru LMP; totuși, s-au raportat o supraviețuire mediană de 2 ani și supraviețuire de peste 15 ani la pacienții cu LMP tratați cu TARC pentru infecția cu HIV. Deși are un impact semnificativ asupra supraviețuirii, doar ~50% dintre pacienții cu infecție cu HIV și LMP prezintă ameliorare neurologică cu TARC. Studiile cu alți agenți antivirali precum cidofovir nu au arătat un beneficiu clar. Factorii care determină un prognostic favorabil al PML în contextul infecției cu HIV includ un nivel bazal al limfocitelor T CD4+ >100/μL și capacitatea de a menține încărcătura virală <500 copii pe mililitru. Încărcătura virală bazală HIV-1 nu are o valoare predictivă independentă pentru supraviețuire. LMP este una dintre puținele infecții oportuniste care continuă să apară cu oarecare frecvență, în ciuda utilizării răspândite a TARC.

Reactivarea tripanozomiazei americane se poate prezenta ca o meningoencefalită acută cu semne neurologice de focar, febră, cefalee, vărsături și convulsii. Boala cardiacă asociată reprezentată de aritmii sau insuficiență cardiacă ar trebui să crească nivelul de suspiciune. Prezența anticorpilor anti-*T. cruzi* susține diagnosticul. În America de

Sud, *reactivarea bolii Chagas* este considerată o patologie definitorie pentru SIDA și ar putea fi afecțiunea ce definește SIDA inițial. Majoritatea cazurilor apar la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <200/μL. Leziunile au aspect radiologic de arii hipodense unice sau multiple, de obicei cu accentuare inelară și edem. Se găsesc predominant în zonele subcorticale, un aspect ce le diferențiază de leziunile mai profunde ale toxoplasmozei. Formele amastigote de *T. cruzi* sau tripanozomele pot fi indentificate în piesele de biopsie sau în LCR. Alte manifestări în LCR includ hiperproteinorahie și pleiocitoză limfocitară ușoară (<100 elemente/μL). Microorganismele pot fi identificate și prin examinarea directă a sângelui. Tratamentul presupune benzimidazol (2,5 mg/kgc × 2/zi) sau nifurtimox (2 mg/kgc × 4/zi) cel puțin 60 de zile, urmate de tratament de întreținere pe durata imunodeficienței cu oricare dintre agenți, cu o doză de 5 mg/kgc de 3 ori pe săptămână. Ca și în cazul toxoplasmozei cerebrale, terapia cu succes cu antiretrovirale poate permite întreruperea tratamentului pentru boala Chagas.

Pacienții cu infecție cu HIV pot să sufere un *AVC*. Spre deosebire de celelalte deficite neurologice de focar la pacienții cu infecție cu HIV, simptomele unui AVC apar brusc. Pacienții cu infecție cu HIV au o prevalență crescută a multor factori de risc clasici, inclusiv fumatul și diabetul. De asemenea, se pare că infecția cu HIV în sine poate duce la creșterea rigidității arterei carotide. Printre bolile infecțioase secundare la pacienții cu infecție cu HIV ce pot fi asociate cu AVC sunt vasculita determinată de varicela-zoster cerebral sau neurosifilisul și embolia septică asociată cu infecția fungică. Alte elemente ale diagnosticului diferențial ale AVC la pacientul cu infecție cu HIV sunt boala vasculară aterosclerotică cerebrală, purpura trombotică trombocitopenică și utilizarea de cocaină sau amfetamină.

Limfomul primitiv al SNC este discutat mai jos, în secțiunea dedicată bolilor neoplazice.

Boala măduvei spinării sau mielopatia este prezentă la ~20% dintre pacienții cu SIDA, frecvent ca parte din tulburarea neurocognitivă asociată HIV. De fapt, 90% dintre pacienții cu mielopatie asociată HIV au dovezi de demență, sugerând că procese patologice similare pot fi responsabile de ambele afecțiuni. Trei mari tipuri de boli ale măduvei spinării sunt întâlnite la pacienții cu SIDA. Prima este mielopatia vacuolară, menționată anterior. Această boală este similară patologic cu degenerarea spinală subacută combinată, precum cea din anemia pernicioasă. Deși deficitul de vitamină B_{12} poate fi întâlnit la pacienții cu SIDA ca o complicație primară a infecției cu HIV, nu pare responsabil de mielopatia întâlnită la majoritatea pacienților. Mielopatia vacuolară este caracterizată prin debut subacut și se manifestă frecvent cu tulburări de mers, în special ataxie și spasticitate; poate progresa, incluzând disfuncția vezicii urinare și a intestinului. Examenul obiectiv relevă accentuarea reflexelor osteotendinoase și a răspunsurilor extensorilor plantari. A doua formă de boală a măduvei spinării implică coloanele dorsale și se prezintă ca o ataxie pur senzorială. A treia formă este tot de natură senzitivă și se manifestă prin parestezii și disestezii la nivelul membrelor inferioare. În contrast cu tulburările cognitive observate la pacienții cu encefalopatie asociată HIV, aceste sindroame ale măduvei spinării nu răspund bine la medicamentele antiretrovirale, iar tratamentul este în principal de susținere.

O afecțiune importantă a măduvei spinării care implică și nervii periferici este reprezentată de *mielopatia* și *poliradiculopatia* întâlnite în asociere cu infecția cu CMV. Această entitate este întâlnită în general tardiv în cursul infecției cu HIV și are debut fulminant, cu parestezii ale extremităților inferioare și sacrate, mers dificil, areflexie, tulburare senzorială ascendentă și retenție urinară. Evoluția clinică este rapid progresivă pe durata câtorva săptămâni. Examinarea LCR evidențiază pleiocitoză predominant neutrofilică, iar ADN-ul CMV poate fi detectat prin PCR din LCR. Tratamentul cu ganciclovir sau foscarnet poate determina ameliorarea rapidă, iar inițierea promptă a acestuia este importantă pentru reducerea gradului de afectare neurologică permanentă. Tratamentul combinat cu ambele medicamente ar trebui luat în considerare la pacienții care au mai fost tratați pentru boală asociată CMV. Alte boli care afectează măduva spinării la pacienții cu infecție cu HIV includ mielopatia asociată HTLV-1 (MAH), neurosifilisul (Cap. 74), infecția cu herpes simplex (Cap. 84) sau varicela-zoster (Cap. 85), TB (Cap. 70) și limfomul.

Neuropatiile periferice sunt obișnuite la pacienții cu infecție cu HIV; acestea apar în toate stadiile bolii și îmbracă o varietate de forme. Precoce în cursul infecției cu HIV poate apărea o polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută, similară cu sindromul Guillain-Barré. La alți pacienți, poate să apară o neuropatie inflamatorie progresivă de tip remisiune-recădere asemănătoare polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice (PDIC). De obicei pacienții prezintă oboseală progresivă, areflexie și modificări senzoriale minime. Examenul LCR relevă pleiocitoză, iar biopsia de nerv periferic demonstrează un infiltrat perivascular, sugerând etiopatogenia autoimună. Plasmafereza sau imunogobulinele i.v. au avut diferite grade de succes. Din cauza efectului imunosupresor al glucocorticoizilor, aceștia vor fi rezervați cazurilor severe de PDIC refractare la alt tratament. Altă neuropatie periferică autoimună observată la pacienții cu SIDA este mononevrita multiplex datorată arteritei necrozante a nervilor periferici. Cea mai comună neuropatie periferică la pacienții cu infecție cu HIV este *polineuropatia senzitivă distală* (PNSD), cunoscută și sub numele de neuropatie senzitivă dureroasă (HIV-SN), neuropatie predominant senzitivă sau neuropatie senzitivă simetrică distală. Această patologie ar putea fi o consecință directă a infecției cu HIV sau un efect advers al tratamentului cu didezoxinucleozide. Este mai frecventă la indivizii înalți, la cei mai în vârstă și la cei cu număr de limfocite T CD4 scăzut. Două treimi dintre pacienții cu SIDA pot avea dovezi ale afectării nervilor periferici la investigațiile electrofiziologice. Simptomatologia este reprezentată de senzații de arsură dureroasă la nivelul picioarelor și al membrelor inferioare. La examenul obiectiv se observă pierderea sensibilității dureroase, termice și tactile „în șosetă" și pierderea reflexelor gleznei. Modificările motorii sunt ușoare și de obicei limitate la slăbiciunea musculaturii intrinseci a piciorului. Răspunsul acestei afecțiuni la antiretrovirale este variabil, poate deoarece antiretroviralele sunt responsabile de această afectare în unele cazuri. Când este cauzată de tratamentul cu didezoxinucleotide, neuropatia periferică a membrelor inferioare poate

determina pacienții să descrie senzația că merg pe gheață. Alte entități în diagnosticul diferențial al neuropatiei periferice sunt diabetul zaharat, deficitul de vitamină B_{12} și efecte adverse ale metronidazolului sau ale dapsonei. Pentru polineuropatia simetrică distală care nu se remite după întreruperea didezoxinucleozidelor, tratamentul este simptomatic; gabapentina, carbamazepina, triciclicele sau analgezicele pot fi eficiente pentru dizestezii. Pacienții care nu au mai fost tratați pot răspunde la TARC.

Și miopatia poate complica evoluția infecției cu HIV; cauzele includ infecția cu HIV *per se*, zidovudina și sindromul de slăbire generalizată. Miopatia asociată HIV poate poate varia ca severitate de la creșterea asimptomatică a creatinkinazei până la un sindrom subacut caracterizat prin atonia musculaturii proximale și mialgii. La pacienții asimptomatici pot apărea creșteri pronunțate ale creatinkinazei, în special după efort. Semnificația clinică a acestui fapt este neclară. O multitudine de procese patologice, atât inflamatorii, cât și neinflamatorii, au fost observate la cei cu miopatie mai severă, incluzând necroza miofibrilară cu celule inflamatorii, corpii nemalinici, corpii citoplasmatici, anomalii mitocondriale. Astenia musculară profundă, adesea cu durere musculară, se poate întâlni după tratamentul prelungit cu zidovudină. Efectul secundar toxic al medicamentului este dependent de doză și pare legat de capacitatea acestuia de a interfera cu funcționarea polimerazei mitocondriale. Este reversibil după întreruperea tratamentului. Histologic, caracteristica miopatiei induse de zidovudină o reprezintă fibrele roșii zdrențuite.

Bolile oftalmologice

Problemele oftalmologice apar la mai mult de 50% dintre pacienții infectați cu HIV, în general ca manifestare tardivă a bolii. Cel mai comun element anormal la examenul fundului de ochi este reprezentat de exsudatele vătoase. Acestea sunt pete albicioase care apar pe suprafața retiniană și au adesea un contur neregulat. Ele reprezintă arii de ischemie retiniană secundare suferinței microvasculare. Uneori se asociază cu mici zone de hemoragie și astfel sunt greu de diferențiat de retinita asociată CMV. Spre deosebire de ea, aceste pete nu se asociază cu pierderea vederii și tind să rămână stabile sau să se diminueze în timp.

Una dintre cele mai devastatoare consecințe ale infecției cu HIV este retinita asociată CMV. Pacienții cu risc mare de retinită cu CMV (niveluri ale limfocitelor T CD4+ <100/μL) ar trebui să efectueze un examen oftalmologic la fiecare 3-6 luni. Majoritatea cazurilor de retinită cu CMV apar la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <50/μL. Înainte de existența TARC, acest sindrom de reactivare a CMV era întâlnit la 25-30% dintre pacienții cu SIDA. Retinita asociată CMV se prezintă de obicei ca o pierdere nedureroasă, progresivă a vederii. Pacienții pot să acuze și vedere încețoșată, „musculițe“ și scintilații. Afectarea este de obicei bilaterală, deși tipic a unui ochi mai mult decât a celuilalt. Diagnosticul este pus pe argumente clinice, de un oftalmolog experimentat. Aspectul retinian caracteristic este cel de hemoragie perivasculară și exsudat. În situațiile în care diagnosticul este dubitabil din cauza prezentării atipice sau a lipsei de răspuns neașteptate la tratament, poate fi de folos extragerea unei probe de umoare apoasă sau vitroasă pentru a efectua tehnici de diagnostic molecular. Infecția cu CMV retiniană are ca efect un proces inflamator necrozant, afectarea vizuală care se dezvoltă fiind ireversibilă. Retinita asociată CMV se poate complica cu decolare de retină regmatogenă, ca o consecință a atrofiei retiniene în zonele cu inflamație anterioară. Tratamentul retinitei asociate CMV se face cu valganciclovir oral, ganciclovir i.v. sau foscarnet i.v., cu cidofovir ca alternativă. Tratamentul combinat cu ganciclovir și foscarnet s-a dovedit puțin mai eficient decât ganciclovir sau foscarnet în monoterapie la pacientul cu recidivă a retinitei asociate CMV. Tratamentul de inițiere de 3 săptămâni este urmat de cel de întreținere cu valganciclovir oral. Dacă boala asociată CMV este limitată la ochi, pot fi luate în considerare un implant intraocular cu eliberare de ganciclovir, injecții periodice cu preparatul de acid nucleic antisens fomivirsen (care nu mai este disponibil în SUA) sau injecții intravitreene cu ganciclovir sau foscarnet; unii aleg să combine implanturile intraoculare cu valganciclovir oral. Injecțiile intravitreene cu cidofovir sunt evitate în general, din cauza riscului crescut de uveită și hipotonie. Tratamentul de întreținere este continuat până când nivelul limfocitelor T CD4+ rămâne >100-150/μL timp de >6 luni. Majoritatea pacienților cu infecție cu HIV și boală asociată CMV dezvoltă un grad de uveită la inițierea TARC. Etiologia acestei manifestări este necunoscută; totuși, s-a sugerat că acest lucru poate fi cauzat de generarea unui răspuns imun accentuat la CMV în cadrul SIRI (vezi mai sus). În unele cazuri, acest lucru a necesitat utilizarea glucocorticoizilor topici.

Atât HSV, cât și virusul varicelo-zosterian pot determina retinită necrozantă bilaterală rapid progresivă, cunoscută sub numele de *sindromul de necroză retiniană acută* sau *necroză retiniană externă progresivă* (NREP). Acest sindrom, în contrast cu retinita asociată CMV, este asociat cu durere, keratită și irită. Este asociat frecvent cu HSV orolabial sau zoster trigeminal. Examinarea oftalmologică relevă leziuni periferice gri-pal diseminate. Această patologie se complică frecvent cu decolare de retină. Este important ca această patologie să fie recunoscută și tratată cu aciclovir i.v. cât mai devreme posibil, pentru a minimiza afectarea vederii.

Câteva alte infecții secundare pot determina probleme oculare la pacienții infectați cu HIV. *P. jiroveci* poate determina o leziune a coroidei, detectată posibil ca o descoperire întâmplătoare la examinarea oftalmolgică. Aceste leziuni sunt de obicei bilaterale, pot avea dimensiuni cuprinse între jumătatea și dublul diametrului discului și au aspect de plăci gălbui-albicioase ușor reliefate. De obicei sunt asimptomatice și pot fi confundate cu exsudatele vătoase. Corioretinita determinată de toxoplasmoză poate fi întâlnită singură sau, mai des, asociată cu toxoplasmoza SNC. SK poate să afecteze pleoapa sau conjunctiva, pe când limfomul poate să afecteze retina. Sifilisul poate determina uveită, strâns asociată cu prezența neurosifilisului.

Alte infecții diseminate și sindromul consumptiv

Infecțiile cu specii ale *Bartonella* (Cap. 65), microorganism asemănător *Rickettsia*, mic, Gram-negativ, sunt

întâlnite tot mai frecvent la pacienții cu infecție cu HIV. Deși nu este considerată de CDC o boală definitorie pentru SIDA, mulți experți privesc infecția cu *Bartonella* ca pe un indiciu al unui defect sever al imunității mediate celular. Este întâlnită de obicei la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ <100/μL și reprezintă o cauză importantă de febră inexplicabilă la pacienții cu infecție cu HIV avansată. Printre manifestările clinice ale infecției cu *Bartonella* se numără angiomatoza bacilară, boala ghearelor de pisică și febra de tranșee. *Angiomatoza bacilară* este determinată în general de infecția cu *B. henselae* și este legată de expunerea la pisicile infectate cu purici. Este caracterizată printr-o proliferare vasculară care determină o varietate de leziuni tegumentare, confundate cu cele din SK. Spre deosebire de leziunile din SK, cele din angiomatoza bacilară se albesc, sunt dureroase și apar de obicei în contextul simptomatologiei sistemice. Infecția se poate extinde la ganglioni, ficat (pelioza hepatică), splină, os, cord, SNC, tractul respirator și tractul GI. *Boala ghearelor de pisică* este determinată tot de *B. henselae* și de obicei debutează cu o papulă la locul inoculării. După câteva săptămâni se dezvoltă adenopatie regională și stare generală alterată. Infecția cu *B. quintana* este transmisă de păduchi și a fost asociată cu cazuri de febră de tranșee, endocardită, adenopatie și angiomatoză bacilară. Microorganismul este dificil de crescut pe mediile de cultură și diagnosticul se bazează deseori pe identificarea lui în probele de biopsie utilizând colorația Warthin-Starry sau altele asemănătoare. Tratamentul se face cu doxiciclină sau eritromicină, cel puțin 3 luni.

Histoplasmoza este o infecție oportunistă frecvent întâlnită la pacienții de pe văile râurilor Mississippi și Ohio, din Puerto Rico, Republica Dominicană și America de Sud. Acestea sunt zonele în care infecția cu *H. capsulatum* este endemică (Cap. 106). Din cauza distribuției geografice limitate, procentajul de cazuri de SIDA cu histoplasmoză este de doar ~0,5 în SUA. Histoplasmoza este în general o manifestare tardivă a infecției cu HIV; totuși, poate fi boala definitorie pentru SIDA inițial. Într-un studiu, nivelul median al limfocitelor T CD4+ pentru pacienții cu histoplasmoză și SIDA a fost 33/μL. Deși boala determinată de *H. capsulatum* se poate prezenta ca o infecție pulmonară primară, boala diseminată, posibil prin reactivare, este cea mai frecventă manifestare la pacienții infectați cu HIV. Pacienții au de obicei un istoric de febră și scădere ponderală de 4-8 săptămâni. Hepatosplenomegalia și adenopatia sunt întâlnite în aproximativ 25% dintre cazuri. Afectarea SNC, prin meningită sau o formațiune, este întâlnită la 15% dintre pacienți. Afectarea măduvei osoase este frecventă, cu trombocitopenie, neutropenie și anemie în 33% dintre cazuri. Aproximativ 7% dintre pacienți prezintă leziuni cutaneo-mucoase reprezentate de o erupție maculo-papuloasă și ulcerații cutanate și orale. Simptomele respiratorii sunt de obicei ușoare, radiografia arătând un infiltrat difuz sau noduli mici difuzi în ~50% dintre cazuri. Diagnosticul este pus prin hemocultură, cultură din măduva osoasă sau din țesut ori prin detecția antigenului în sânge sau în urină. Tratamentul se face de obicei cu amfotericină B lipozomală, urmat de tratament de întreținere cu itraconazol oral până când antigenul seric de *Histoplasma* este <2 unități, pacientul face tratament antiretroviral timp de >6 luni, iar numărul limfocitelor T CD4+ este >150/μL. În contextul infecției ușoare, poate fi rezonabilă inițierea monoterapiei cu itraconazol.

Ca urmare a răspândirii infecției cu HIV în sud-estul Asiei, infecția diseminată cu fungul *Penicillinum marneffei* a fost recunoscută ca o complicație a infecției cu HIV și este considerată o boală definitorie pentru SIDA în acele zone ale lumii în care apare. *P. marneffei* este boala definitorie pentru SIDA pe locul trei ca frecvență în Thailanda, după TB și criptococoză. E mai frecvent diagnosticată în anotimpul umed decât în cel uscat. Tabloul clinic include febră, limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie, anemie, trombocitopenie și leziuni cutanate papuloase cu ombilicare centrală. Tratamentul se face cu amfotericină B urmată de itraconazol, până când numărul de limfocite T CD4+ este >100/μL cel puțin 6 luni.

Leishmanioza viscerală (Cap. 122) este întâlnită cu frecvență crescută la pacienții cu infecție cu HIV care locuiesc sau călătoresc în zone endemice pentru această infecție cu protozoare, transmită de muștele de nisip (flebotomi). Prezentarea clinică include hepatosplenomegalie, febră și anomalii hematologice. Pot fi prezente limfadenopatia și alte simptome constituționale. La două treimi dintre pacienții coinfectați evoluția este cronică, recidivantă. Microorganismele pot fi izolate în culturile din aspiratul de măduvă osoasă. Colorațiile histologice pot fi negative, iar titrurile de anticorpi sunt puțin relevante. Pacienții cu infecție cu HIV răspund de obicei bine la terapia inițială standard cu amfotericină B sau compuși de antimoniu pentavalenți. Eradicarea microorganismului este totuși dificilă, iar recăderile sunt frecvente.

Pacienții cu infecție cu HIV au un risc relativ crescut de malarie manifestă clinic. Acest lucru este valabil în special pentru pacienții din zone nonendemice cu presupusă infecție primară și pentru cei cu numărul limfocitelor T CD4+ mai scăzut. Persoanele seropozitive cu LT CD4+ <300/μL au un răspuns mai slab la tratamentul malariei decât ceilalți. Coinfecția cu malarie este asociată cu creșterea ușoară a încărcăturii virale. Riscul de malarie poate fi scăzut prin profilaxia cu TMP/SMX.

Slăbirea generalizată este o patologie definitorie pentru SIDA; este definită ca scăderea ponderală involuntară de >10% asociată cu febră intermitentă sau permanentă și diaree cronică sau fatigabilitate ce durează peste 30 de zile, în absența altei cauze definite decât infecția cu HIV. Înainte de utilizarea răspândită a TARC, era boala definitorie pentru SIDA inițial la ~10% dintre pacienții cu SIDA din SUA și este o indicație de inițiere a TARC. Slăbirea generalizată este rar întâlnită astăzi, când antiretroviralele sunt inițiate precoce. O caracteristică constantă a acestui sindrom este sarcopenia severă cu degenerare miofibrilară diseminată și semne ocazionale de miozită. Glucocorticoizii pot fi utili; totuși, această abordare trebuie pusă în balanță cu riscul de a accentua imunodeficiența infecției cu HIV. Steroizii androgeni, hormonul de creștere și nutriția exclusiv parenterală au fost folosite ca intervenții terapeutice cu succes variabil.

Bolile neoplazice

Bolile neoplazice considerate afecțiuni definitorii pentru SIDA sunt sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin și

carcinomul cervical invaziv. În plus, crește și incidența multor neoplasme nedefinitorii pentru SIDA, precum limfomul Hodkgin, mielomul multiplu, leucemia, melanomul și cancerul cervical, cerebral, testicular, oral, pulmonar, gastric, hepatic, renal și anal. De la introducerea TARC potente, a existat scăderea marcată a incidenței SK (Fig. 93-34) și a limfomului primitiv al SNC, astfel încât neoplaziile nedefinitorii pentru SIDA determină o morbiditate și o mortalitate mai mari la pacienții cu infecție cu HIV decât neoplaziile definitorii pentru SIDA. Incidența limfomului non-Hodgkin a scăzut și ea; totuși, acest declin nu a fost atât de dramatic precum cel al incidenței SK. În contrast, TARC are un efect minor asupra neoplaziilor asociate papilomavirusului uman (HPV). Deoarece pacienții cu infecție cu HIV supraviețuiesc mai mult, în această populație este întâlnită o varietate mai mare de cancere. Deși unele s-ar putea doar să reflecte factorii de risc cunoscuți (de exemplu, fumatul, consumul de alcool, coinfecția cu alte virusuri, precum virusul hepatitic B), crescuți la pacienții cu infecție cu HIV, altele pot fi o consecință directă a HIV și sunt clar mai frecvente la pacienții cu numărul limfocitelor T CD4+ scăzut.

Sarcomul Kaposi este un neoplasm multicentric ce constă în numeroși noduli vasculari ce apar în piele, mucoase și viscere. Evoluția variază de la o formă indolentă, cu minima implicare a tegumentului sau a ganglionilor limfatici, până la una fulminantă, cu afectare viscerală și cutanată extensivă. La începutul epidemiei de SIDA, sarcomul Kaposi era o importantă manifestare clinică a primelor cazuri de SIDA, apărând la 79% dintre pacienții diagnosticați în 1981. Din 1989 s-a observat la numai 25% dintre cazuri și din 1992 numărul a scăzut la 9%, iar până în 1997 a ajuns la <1%. HHV-8 sau KSHV este puternic implicat ca și cofactor viral în patogeneza SK.

Clinic, sarcomul Kaposi se poate prezenta într-o varietate de forme și poate apărea în orice stadiu al infecției cu HIV, chiar cu valori normale ale limfocitelor T CD4+. Leziunea inițială poate fi un nodul mic, reliefat și roșu-purpuriu, pe piele **(Fig. 93-42)**, modificarea culorii mucoasei bucale (Fig. 93-35D) sau adenopatia. Leziunile apar adesea în zonele expuse la soare, în special vârful nasului, cu predilecție pentru zonele traumatizate (fenomenul Koebner). Din cauza naturii vasculare a tumorilor și a prezenței hematiilor extravazate în leziuni, culoarea lor variază de la roșu la purpuriu și brun și adesea pot lua aspectul de echimoză, cu culoare gălbuie și tatuaj. Leziunile variază ca mărime de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri și pot fi izolate sau confluente. Leziunile SK se prezintă cel mai frecvent ca macule reliefate; totuși, ele pot fi și papuloase, mai ales la pacienții cu niveluri crescute ale limfocitelor T CD4+. Leziunile confluente pot da naștere limfedemului înconjurător și pot chiar desfigura atunci când implică fața și pot determina incapacitate funcțională dacă implică extremitățile inferioare sau suprafețele articulare. În afara pielii, ganglionii limfatici, tractul intestinal și plămânul sunt organele cel mai frecvent afectate de sarcomul Kaposi; s-au observat leziuni practic în fiecare organ, chiar în inimă și SNC. Spre deosebire de cele mai multe neoplazii, unde afectarea ganglionilor limfatici implică extindere metastatică și prognostic rezervat, afectarea ganglionilor limfatici se poate observa foarte precoce în sarcomul Kaposi și nu are o semnificație clinică specială. De fapt, unii pacienți se pot prezenta cu boală limitată doar la ganglionii limfatici. Aceștia sunt în general pacienți cu funcția imună relativ intactă și astfel au cel mai bun prognostic. Implicarea pulmonară se manifestă în general prin dispnee. 80% dintre pacienții cu SK pulmonar au leziuni cutanate. Radiografia toracică evidențiază în mod caracteristic infiltrate în lobii bazali bilateral, care ascund marginile mediastinului și diafragmul **(Fig. 93-43)**. Revărsatul pleural se observă la 70% dintre cazurile de SK pulmonar, fapt adesea util pentru diagnosticul diferențial. Implicarea gastrointestinală este întâlnită la 50% dintre pacienți și de obicei îmbracă una din următoarele două forme: (1) afectarea mucoasă, care poate conduce la sângerare, ce poate fi severă; acești pacienți dezvoltă câteodată și simptome de obstrucție gastrointestinală dacă leziunile devin mari; și (2) afectarea tractului biliar. Leziunile SK pot infiltra vezicula biliară și arborele biliar, determinând un aspect clinic de icter obstructiv, similar celui din colangita sclerozantă. Au fost propuse mai multe sisteme de stadializare a sarcomul Kaposi. Unul frecvent utilizat a fost redactat de Grupul de Studii Clinice despre SIDA al Institutul Național pentru Alergii și Boli Infecțioase; diferențiază pacienții pe baza extinderii tumorii, a funcției imune și a prezenței bolii sistemice **(Tabelul 93-16)**.

Diagnosticul de SK se bazează pe biopsia din leziunea suspectă. Histologic, se observă proliferarea celulelor fuziforme și endoteliale și extravazarea hematiilor. Pot fi observate și macrofage încărcate cu hemosiderină și, în cazurile aflate la început, infiltrat cu celule inflamatorii. În diagnosticul diferențial sunt incluse: limfoamele (în special pentru leziunile bucale), angiomatoza bacilară și infecțiile micobacteriene cutanate.

Managementul SK **(Tabelul 93-17)** ar trebui realizat în colaborare cu un expert, având în vedere că nu există ghiduri de tratament precise. În majoritatea cazurilor, TARC eficientă poate fi extrem de utilă pentru a obține controlul. Terapia antiretrovirală a fost asociată cu regresia leziunilor cutanate ale SK. Paradoxal, a fost asociată și cu apariția inițială a SK ca o formă de SIRI. La pacienții la care tumora persistă sau nu este posibil controlul replicării HIV, există o varietate de opțiuni. În unele cazuri leziunile rămân relativ indolente și mulți dintre acești pacienți pot fi controlați fără tratament specific. Mai puțin de 10% dintre pacienții cu SIDA și SK decedează ca o consecință a neoplaziei, iar decesul cauzat de infecțiile secundare este mult mai frecvent. Astfel, oricând este posibil, se vor evita schemele de tratament care pot să suprime sistemul imunitar și să crească susceptibilitatea la infecții oportuniste. Tratamentul este indicat în două circumstanțe principale. Prima este atunci când o leziune izolată sau un număr limitat de leziuni cauzează disconfort semnificativ sau probleme cosmetice, de exemplu leziuni faciale proeminente, leziuni articulare sau în orofaringele posterior, care perturbă deglutiția sau respirația. În aceste circumstanțe ar fi indicat tratamentul cu iradiere locală, vinblastină intralezional, acid 9-cis-retinoic topic sau crioterapie. Trebuie menționat că pacienții cu HIV sunt deosebit de sensibili la efectele



FIGURA 93-42
Sarcom Kaposi la trei pacienți cu SIDA ce prezintă *(A)* edem periorbitar și echimoză; *(B)* distribuția clasică a leziunilor pe trunchi; și *(C)* leziuni pe extremitățile superioare.

secundare ale iradierii. Acest fapt este valabil mai ales în legătură cu dezvoltarea mucozitei de iradiere; dozele de radiații direcționate la suprafețele mucoase, în special în regiunea capului și a gâtului, vor fi ajustate corespunzător. Utilizarea terapiei sistemice, cu IFN-α sau chimioterapie, ar trebui luată în considerare la pacienții cu un număr mare de leziuni sau la cei cu afectare viscerală. Singurul cel mai important determinant al răspunsului pare să fie nivelul limfocitelor T CD4+. Această relație dintre rata de răspuns și nivelul bazal al limfocitelor T CD4+ este valabilă mai ales pentru IFN-α. Rata de răspuns la pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ >600/μL este de ~80%, pe când la cei cu niveluri ale LT CD4+ <150/μL este <10%. În contrast cu alte terapii sistemice, IFN-α oferă avantajul suplimentar de a avea activitate antiretrovirală; astfel poate fi o primă opțiune potrivită pentru monoterapia sistemică la pacienții în stadiu precoce cu boală diseminată. O varietate de agenți chimioterapeutici au fost descriși ca având activitate împotriva SK. Trei dintre ei, danorubicina lipozomală, doxorubicina lipozomală și paclitaxel, au fost aprobați de FDA pentru această indicație. Danorubicina lipozomală este aprobată ca tratament de primă linie pentru pacienții cu SK avansat. Are mai puține efecte adverse

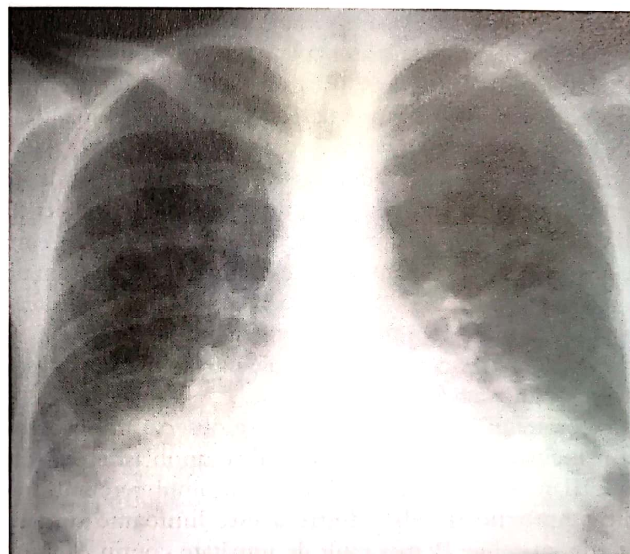


FIGURA 93-43
Radiografie toracică la un pacient cu SIDA și sarcom Kaposi pulmonar. Modificările caracteristice sunt infiltratele dense bilaterale în lobii inferiori, ce maschează conturul cardiac, și revărsate pleurale.

TABELUL 93-16

SISTEMUL DE STADIALIZARE A SARCOMULUI KAPOSI CONFORM GRUPULUI DE STUDII CLINICE DESPRE SIDA AL INSTITUTUL NAȚIONAL PENTRU ALERGII ȘI BOLI INFECȚIOASE

PARAMETRU	PROGNOSTIC BUN (STADIUL 0): TOATE CELE CE URMEAZĂ	PROGNOSTIC PROST (STADIUL 1): ORICARE DINTRE URMĂTOARELE
Tumora (T)	Limitată la piele și/sau la ganglionii limfatici și/sau afectare orală minimă	Edem asociat tumorii sau ulcerație Leziuni orale extensive Leziuni gastrointestinale Leziuni viscerale non-nodulare
Sistemul imunitar (I)	Nr. limfocitelor T CD4+ ≥200/μL	Nr. limfocitelor T CD4+ <200/μL
Boală sistemică (S)	Fără simptome B[a] Statusul de performanță Karnofsky ≥70 Fără istoric de infecție oportunistă, boală neurologică, limfom sau candidoză digestivă	Simptome B[a] prezente Statusul de performanță Karnofsky <70 Istoric de infecție oportunistă, boală neurologică, limfom sau candidoză digestivă

[a] Definite ca febră inexplicabilă, transpirații nocturne, scădere ponderală involuntară >10% sau diaree persistentă de peste două săptămâni.

decât chimioterapia convențională. În schimb, doxorubicina lipozomală și paclitaxel sunt aprobate doar pentru pacienții cu SK care nu au răspuns la chimioterapia standard. Ratele de răspuns variază de la 23% la 88%, par să fie comparabile cu ce s-a obținut anterior prin schemele de chimioterapie combinată și sunt puternic influențate de numărul de limfocite T CD4+.

Limfoamele apar cu frecvență crescută la pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite ale celulelor T. SIDA nu face excepție; cel puțin 6% dintre pacienți dezvoltă limfoame după un timp în evoluția bolii. Aceasta reprezintă o creștere de 120 de ori a incidenței comparativ cu populația generală. În comparație cu SK, cu limfomul primitiv al SNC și cu majoritatea infecțiilor oportuniste, incidența limfoamelor sistemice asociate SIDA nu s-a bucurat de o scădere dramatică drept urmare a utilizării răspândite a TARC eficiente. Limfoamele apar în toate grupurile de risc, cu cea mai mare incidență la pacienții cu hemofilie și cea mai scăzută la cei din Africa sau din zona caraibiană cu infecție dobândită heterosexual. Limfomul este o manifestare tardivă a infecției cu HIV, ce apare în general la pacienții care au sub 200 de limfocite T CD4+/μL. Incidența limfomului crește exponențial cu mărirea duratei infecției cu HIV și cu scăderea nivelului funcției imunologice. La 3 ani de la infecție, riscul de limfom este de 0,8% pe an; la 8 ani de la infecție, este de 2,6% pe an. Deoarece pacienții cu infecție cu HIV trăiesc mai mult datorită îmbunătățirii TARC și terapiei și profilaxiei mai eficiente ale infecțiilor oportuniste, incidența limfoamelor ar putea crește.

La pacienții cu infecție cu HIV se observă trei categorii principale de limfom: limfomul imunoblastic de gradele III și IV, limfomul Burkitt și limfomul cerebral primitiv. Aproximativ 90% dintre aceste limfoame sunt ca fenotip cu celule B; mai mult de jumătate conțin ADN al Epstein-Barr. Unele sunt asociate cu KSHV. Aceste tumori pot fi monoclonale sau oligoclonale la origine și probabil sunt legate oarecum de activarea pronunțată a limfocitelor B policlonale observată la pacienții cu SIDA.

Limfoamele imunoblastice reprezintă ~60% dintre cazurile de limfoame la cei cu SIDA. Majoritatea sunt limfoame cu limfocite B mari difuze (LLBMD). Acestea sunt în general de grad înalt și s-ar fi clasificat drept limfoame histiocitare difuze în schemele de clasificare mai vechi. Această tumoră este mai des întâlnită la pacienții în vârstă, crescând de la incidența de 0% la pacienții infectați cu HIV cu vârsta sub un an până la mai mult de 3% la cei peste 50 de ani. Două variante de limfom imunoblastic întâlnite cu precădere la pacienții cu infecție cu HIV sunt limfomul cu revărsat primar (LRP) și varianta lui solidă, limfomul plasmocitar al cavității bucale. LRP, denumit și limfom cavitar, se manifestă prin revărsate limfomatoase pleural, pericardic sau și/sau peritoneal, în absența formațiunilor ganglionare sau extraganglionare discrete. Celulele tumorale nu exprimă markeri de suprafață pentru limfocitele B sau T și se crede că reprezintă un stadiu de diferențiere preplasmocitar. Deși în genoamele celulelor tumorale ale pacienților cu limfom cavitar au fost găsite atât secvențe de ADN de HHV-8, cât și de EBV, se crede că KSHV este motorul oncogenezei (vezi mai sus).

Limfomul cu celule mici neclivate (*limfomul Burkitt*) reprezintă ~20% dintre cazurile de limfom la pacienții cu SIDA. Apare cel mai frecvent la cei cu vârste de 10-19 ani și adesea se observă translocații caracteristice *c-myc* de pe cromozomul 8 pe cromozomii 14 sau 22. Limfomul Burkitt nu apare frecvent în alte situații de deficiență imună decât cele cauzate de HIV, iar incidența sa în infecția cu HIV este de peste 1 000 ori mai mare decât în rândul populației generale. Spre deosebire de limfomul Burkitt african, unde 97% dintre cazuri conțin genomul virusului Epstein-Barr, mai puțin de 50% dintre limfoamele Burkitt asociate cu HIV sunt EBV-pozitive.

Limfomul cerebral primitiv reprezintă ~20% dintre cazurile de limfom la pacienții infectați cu HIV. Spre deosebire de limfomul Burkitt asociat cu HIV, limfoamele primitive ale SNC sunt de obicei pozitive pentru EBV; într-un studiu, incidența pozitivității a fost 100%. Această neoplazie nu pare să aibă predilecție pentru o anumită grupă de vârstă. Numărul mediu al limfocitelor T CD4+ în momentul diagnosticului este de ~50/μl. Astfel, limfomul cerebral primitiv apare în general într-un stadiu mai tardiv al infecției cu HIV decât limfomul sistemic. Acest fapt poate explica parțial prognosticul rezervat pentru acest subgrup de pacienți.

Tabloul clinic al limfomului la pacienții cu HIV este destul de variat, de la crize convulsive focale până la leziuni tumorale rapid progresive ale mucoasei bucale (**Fig. 93-44**) și la febră persistentă inexplicabilă. Cel puțin 80% dintre pacienți se vor prezenta cu afectare extraganglionară și un procentaj similar vor avea simptome de tip B precum febră, transpirații nocturne sau scădere ponderală. Practic poate fi afectată orice parte din corp. Cea mai comună localizare extraganglionară este SNC, afectat la aproximativ o treime din toți pacienții cu limfom; aproximativ 60% dintre aceste cazuri sunt de limfom cerebral primitiv. Acesta se prezintă în general cu deficite neurologice focale incluzând afectări ale nervilor cranieni, cefalee și/sau convulsii. IRM sau CT evidențiază adesea un număr mic de leziuni (una-trei) între 3 și 5 cm (**Fig. 93-45**). Leziunile prezintă adesea accentuare inelară a prizei de contrast și pot avea orice localizare. Accentuarea inelară este mai puțin pronunțată decât cea întâlnită în toxoplasmoza cerebrală. Localizările cele mai

TABELUL 93-17

MANAGEMENTUL SARCOMULUI KAPOSI ASOCIAT SIDA

Observarea și optimizarea terapiei antiretrovirale
Leziuni unice sau în număr limitat
- Radioterapie
- Vinblastină intralezional
- Crioterapie

Boală extinsă
- Tratamentul inițial
  - Interferon α (dacă limfocitele T CD4+ >150/μL)
  - Danorubicină lipozomală
- Tratamentul ulterior
  - Doxorubicină lipozomală
  - Paclitaxel
- Chimioterapie combinată cu doxorubicină în doză mică, bleomicină și vinblastină (ABV)
- Radioterapie locală

frecvente ale limfomului primitiv al SNC sunt în substanța albă profundă. Diagnosticul diferențial se face în principal cu toxoplasmoza cerebrală și boala Chagas. Pe lângă cele 20% dintre limfoamele asociate cu HIV care sunt limfoame cerebrale primitive, este observată suferința SNC și la pacienții infectați cu HIV cu limfom sistemic; circa 20% dintre pacienții cu limfom sistemic vor avea afectare a SNC, cu implicarea leptomeningelui. Acest fapt subliniază importanța puncției lombare în evaluarea pacienților cu limfom sistemic.

Limfomul sistemic este întâlnit în stadiile mai precoce ale infecției cu HIV decât limfomul cerebral primitiv. Într-o serie de cazuri, nivelul mediu al limfocitelor T CD4+ a fost de 189/μL. Pe lângă afectarea ganglionară, limfomul sistemic poate afecta frecvent tractul GI, măduva osoasă, ficatul și plămânii. Afectarea tractului GI este întâlnită la ~25% dintre pacienți. Orice parte a tractului gastrointestinal poate fi afectată și pacienții pot acuza dificultăți de deglutiție sau durere abdominală. Diagnosticul este suspectat adesea pe baza IRM sau CT abdominale. Implicarea măduvei osoase apare la ~20% dintre pacienți și poate fi asociată cu pancitopenie. Afectarea hepatică și pulmonară este observată la 10% dintre pacienți. Afectarea pulmonară se poate prezenta ca mase tumorale, ganglioni multipli sau infiltrat interstițial.

În efortul de a trata limfoamele asociate HIV s-au folosit atât metodele convenționale, cât și cele neconvenționale. Limfomul sistemic este tratat în general de oncolog cu chimioterapie combinată. Cifrele dezamăgitoare anterioare au fost înlocuite cu rezultate mai optimiste ale tratamentului limfomului sistemic după disponibilitatea TARC mai eficiente și a utilizării rituximabului în tumorile CD20+. Deși există controverse cu privire la utilizarea antiretroviralelor în timpul chimioterapiei, este de necontestat că administrarea lor în general la pacienții cu limfom asocit HIV a crescut rata de supraviețuire. Ca în majoritatea situațiilor la pacienții cu boală cauzată de HIV, cei cu niveluri ale limfocitelor T CD4+ mai mari tind să evolueze mai bine. Au fost raportate rate de răspuns de 72%, cu o supraviețuire mediană de 3 luni și intervale fără boală de până la 9 ani. Tratamentul limfomului cerebral primitiv rămâne o provocare semnificativă. Tratamentul este complicat de faptul că această boală apare de obicei la pacienții cu boală asociată HIV avansată. Îngrijirile paliative precum radioterapia oferă o oarecare ameliorare. Prognosticul rămâne rezervat în acest grup, cu o rată de supraviețuire la 2 ani de 29%.

Boala Castleman multicentrică este o patologie limfoproliferativă asociată KSHV, întâlnită cu frecvență crescută la pacienții cu infecție cu HIV. Deși nu este o neoplazie adevărată, prezintă multe caracteristici similare limfomului, inclusiv limfadenopatie generalizată, hepatosplenomegalie și simptome sistemice precum febra, astenia și scăderea ponderală. Simptomele pulmonare pot fi văzute la ~50% dintre pacienți. SK este prezent în 75-82% dintre cazuri. Biopsiile ganglionare relevă predominanța plasmocitelor interfoliculare și/sau a centrilor germinativi cu vascularizare și un aspect de „foiță de ceapă" (vascular hialin). Înainte de disponibilitatea TARC, pacienții infectați cu HIV cu boală Castleman multicentrică aveau un risc de 15 ori mai crescut de a dezvolta limfom non-Hodgkin în



FIGURA 93-44
Limfom imunoblastic ce afectează palatul dur al unui pacient cu SIDA.

comparație cu cei infectați cu HIV în general. Tratamentul constă de obicei în chimioterapie. Raportările anecdotice de succes cu rituximab sugerează că un tratament mai specific ar putea avea succes, deși într-o serie de cazuri tratamentul cu rituximab a fost asociat cu agravarea SK coexistent. Supraviețuirea mediană a pacienților cu boală Castleman multicentrică tratată înainte de TARC a fost de 14 luni. Aceasta a crescut la o rată de supraviețuire la 2 ani de peste 90% în era TARC.

Semnele de infecție cu *papilomavirusul uman* (HPV), asociate cu *displazia intraepitelială a cervixului* sau a *anusului*, sunt de aproape două ori mai frecvente la persoanele infectate cu

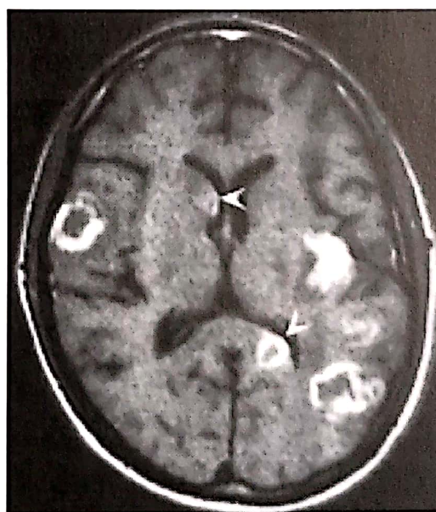


FIGURA 93-45
Limfom cerebral primitiv. Secțiune IRM T1 post-contrast la un pacient cu SIDA, alterare a statusului mental și hemipareză. Sunt prezente multiple leziuni captante, unele cu accentuare inelară a prizei de contrast. Leziunea șanțului silvian stâng arată accentuarea prizei girale și subcorticale, iar leziunile din caudat și splenium (*vârfurile de săgeată*) arată accentuarea suprafețelor ependimare adiacente.

HIV decât în rândul populației generale și pot conduce la neoplazie intraepitelială și ulterior la cancer invaziv. Într-o serie de studii, bărbații infectați cu HIV au fost examinați pentru semne de displazie anală și frotiurile Papanicolau (Pap) au fost anormale la 20-80%. Aceste modificări tind să persiste și nu sunt în general afectate de TARC, existând posibilitatea unei tranziții ulterioare către o afecțiune malignă. Pe când incidența frotiului Pap anormal al cervixului este de ~5% la femeile aparent sănătoase, la pacientele cu infecție cu HIV este de 30-60%, iar *cancerul de col uterin invaziv* este inclus între bolile definitorii pentru SIDA. Până acum, totuși, au fost întâlnite doar mici creșteri ale incidenței cancerelor cervical sau anal ca o consecință a infecției cu HIV. Totuși, având în vedere această rată crescută de displazie, sunt indicate examenele ginecologic și rectal amănunțite, inclusiv un frotiu Pap, la evaluarea inițială și la 6 luni, la toate pacientele cu infecție cu HIV. Dacă aceste teste sunt negative la ambele examinări, pacienta ar trebui urmărită anual. Dacă un frotiu Pap inițial sau ulterior arată semne de inflamație severă cu modificări reactive scuamoase, următorul ar trebui efectuat la 3 luni. Dacă, în orice moment, un frotiu Pap arată semne de leziuni intraepiteliale scuamoase, ar trebui efectuată examinarea colposcopică cu biopsie, după caz. Rata supraviețuirii la 2 ani a pacientelor infectate cu HIV cu cancer cervical invaziv este de 64%, comparativ cu 79% în cazul celor fără infecție cu HIV. Cele mai frecvente genotipuri HPV în cadrul populației generale și cele pe care sunt bazate actualele vaccinuri anti-HPV sunt 16 și 18. Lucrurile stau diferit în cazul populației cu HIV, unde predomină alte genotipuri, precum 56 și 53. Acest lucru ridică semne de întrebare cu privire la eficiența vaccinurilor anti-HPV actuale la persoanele cu HIV.

LIMFOCITOPENIA T CD4+ IDIOPATICĂ

În 1992 fost descris un sindrom caracterizat prin: niveluri absolute ale limfocitelor T CD4+ <300/μL sau <20% din numărul total de limfocite T la cel puțin două determinări la 6 săptămâni distanță; nicio dovadă a prezenței HIV-1, HIV-2, HTLV-1 sau HTLV-2 la testele virale; absența oricărei imunodeficiențe sau terapii asociate cu numărul de limfocite T CD4+ scăzut. Până la mijlocul anului 1993 au fost descriși circa 100 de pacienți. După investigații multicentrice extensive, la începutul lui 1993 au fost publicate o serie de rapoarte care au permis formularea unor concluzii. Limfocitopenia T CD4+ idiopatică (LCI) este un sindrom foarte rar, așa cum s-a descoperit prin studierea sângelui donatorilor și a cohortelor de bărbați homosexuali seronegativi. Cazurile au fost clar identificate încă din 1983 și au fost extrem de similare cu manifestările clinice ale LCI identificate decenii mai devreme. Definiția LCI bazată pe nivelurile limfocitelor T CD4+ a coincis cu disponibilitatea imediată a testării limfocitelor T CD4+ la pacienții suspecți de imunodeficiență. Deși ca rezultat al imunodeficienței, anumiți pacienți cu LCI dezvoltă unele dintre infecțiile oportuniste (în special criptococoză, infecții micobacteriene non-tuberculoase și displazie cervicală) observate la pacienții infectați cu HIV, sindromul este diferit demografic, clinic și imunologic de infecția cu HIV și SIDA. Mai puțin de jumătate dintre pacienții raportați cu LCI au avut factori de risc pentru infecția cu HIV și a existat o distribuție largă geografică și în funcție de vârstă. Faptul că o proporție semnificativă de pacienți au avut factori de risc probabil sugerează o eroare de selecție prin faptul că este mai probabil ca medicii care îngrijesc pacienții infectați cu HIV să monitorizeze nivelurile limfocitelor T CD4+. Aproximativ jumătate dintre pacienți sunt femei, în comparație cu o treime în rândul persoanelor infectate cu HIV din SUA. Mulți pacienți cu LCI au rămas clinic stabili și starea lor nu s-a deteriorat progresiv, așa cum se întâmplă frecvent cu pacienții infectați cu HIV cu imunodeficiență severă. Aproximativ 15% dintre pacienții cu LCI prezintă remisie spontană a limfocitopeniei T CD4+. Anomaliile imunologice din LCI sunt oarecum diferite de cele din infecția cu HIV. Pacienții cu LCI au deseori creșteri ale activării limfocitelor T CD4+ cu scăderi ale limfocitelor T CD8+ și B. Mai mult, nivelurile de imunoglobulină sunt fie normale, fie, mai frecvent, scăzute la pacienții cu LCI, comparativ cu hipergamaglobulinemia uzuală la persoanele infectate cu HIV. Studiile virusologice ale acestor pacienți nu au arătat dovezi ale HIV-1, HIV-2, HTLV-1 sau HTLV-2 sau ale oricăror virusuri cu tropism pentru celulele mononucleare. Mai mult, nu a existat nicio dovadă epidemiologică a implicării unui microorganism transmisibil. Cazurile de LCI au fost larg dispersate, fără agregare. Contacții apropiați și partenerii sexuali studiați au fost clinic sănătoși și au fost serologic, imunologic și virusologic negativi pentru HIV. LCI este un sindrom eterogen și este foarte probabil că nu are nicio cauză comună; totuși, ar putea exista cauze comune în rândul subgrupurilor de pacienți care nu sunt sunt momentan recunoscuți.

Pacienții care prezintă date de laborator sugestive pentru LCI ar trebui investigați pentru boli subiacente posibil responsabile de imunodeficiență. Dacă nu este identificată o cauză subiacentă, nu ar trebui inițiată terapia specifică. Totuși, dacă apar boli oportuniste, ar trebui tratați adecvat (vezi mai sus). În funcție de nivelul limfocitelor T CD4+, pacienții ar trebui să primească profilaxie pentru infecțiile oportuniste întâlnite frecvent.

TRATAMENT **SIDA și bolile asociate**

PRINCIPIILE GENERALE DE MANAGEMENT AL PACIENTULUI Ghidurile CDC afirmă că testarea pentru infecția cu HIV ar trebui să fie o practică de rutină. Se recomandă ca pacientul să fie informat despre intenția de a testa, la fel ca și în cazul altor teste de laborator de rutină, și să i se ofere opțiunea de a refuza. Această abordare este esențială pentru identificarea cât mai multor persoane infectate, având în vedere că ~21% dintre cele peste un milion de persoane din SUA infectate cu HIV nu sunt conștiente de acest fapt. În condițiile testării de rutină, deși este de dorit, consilierea înainte de testare ar putea lipsi din cadrul demersului. Oricum, indiferent cât de bine pregătit este un pacient pentru aflarea rezultatului, descoperirea diagnosticului

de infecție cu HIV este un eveniment devastator. Astfel, medicii ar trebui să fie sensibili la acest aspect și, pe cât posibil, să ofere un grad de consiliere înainte de testare pentru a pregăti, măcar parțial, pacientul în cazul în care rezultatul demonstrează prezența infecției cu HIV. După diagnosticarea infecției cu HIV, personalul sanitar ar trebui să fie pregătit să acceseze mijloacele de sprijin pentru pacientul nou diagnosticat. Acestea ar trebui să includă un asistent social experimentat sau o asistentă medicală care pot să petreacă timp conversând cu pacientul și asigurându-se că este stabil emoțional. Majoritatea comunităților au centre de sprijin pentru cei cu HIV care pot fi de mare ajutor în aceste situații dificile.

Tratamentul pacienților cu infecție cu HIV presupune nu doar înțelegerea complexă a procesului patogen care poate avea loc, cunoștințe actuale despre și experiență cu TARC, ci și capacitatea de a face față problemelor unei boli cronice potențial letale. Pentru a aborda spectrul de patologii în continuă schimbare asociate cu infecția cu HIV, sunt necesare cunoștințe amănunțite de medicină internă. Au fost realizate mari progrese în ce privește tratamentul pacienților cu infecție cu HIV. Utilizarea adecvată a TARC potente și a altor tratamente și intervenții profilactice este foarte importantă pentru a oferi fiecărui pacient cea mai bună șansă la o viață lungă și sănătoasă, în ciuda prezenței infecției cu HIV. Spre deosebire de începuturile acestei epidemii, diagnosticul de infecție cu HIV nu mai presupune prezența unei boli fatale. Pe lângă intervențiile medicale, personalul medical are responsabilitatea de a oferi fiecărui pacient consiliere și educație adecvate în legătură cu boala sa, ca parte dintr-un plan de îngrijire complet. Pacienții trebuie educați cu privire la transmiterea potențială a infecției lor și la faptul că, deși personalul medical face referire la niveluri „nedetectabile" de virus, aceasta este mai degrabă reflectarea sensibilității testului utilizat pentru a măsura încărcătura virală, decât un comentariu legat de prezența sau absența virusului. Este important ca pacienții să fie conștienți că virusul este încă prezent și poate fi transmis în toate stadiile bolii asociate HIV. Astfel, trebuie să existe discuții concrete legate de practicile sexuale și de utilizarea în comun a seringilor și a altor dispozitive auxiliare folosite în consumul de droguri ilegale. Medicul curant trebuie nu numai să fie informat cu privire la cele mai noi medicamente disponibile pentru pacienții cu infecție cu HIV, ci și să educe pacienții cu privire la evoluția naturală a bolii lor, să asculte și să fie sensibil la fricile și îngrijorările acestora. Ca și în alte boli, deciziile terapeutice ar trebui luate consultând pacientul, când este posibil, sau împreună cu aparținătorul pacientului, când acesta este incapabil să ia decizii. În acest context, se recomandă ca toți pacienții cu infecție cu HIV, în mod special cei cu numărul de limfocite T CD4+ <200/μL, să desemneze o persoană de încredere cu putere de decizie pe termen lung care să poată lua decizii medicale în numele lor, dacă este cazul.

După diagnosticul de infecție cu HIV sunt necesare câteva examinări și examene de laborator pentru a determina amploarea bolii și a furniza standardul de referință pentru viitoarele examinări **(Tabelul 93-18)**. Pe lângă examinările biochimice de rutină, profilul lipidic *à jeun*, aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza, bilirubina totală și indirectă, glicemia *à jeun*, testele hematologice de screening, frotiul Papanicolaou, sumarul de urină și radiografia pulmonară, se recomandă și măsurarea numărului limfocitelor T CD4+, două niveluri separate ale ARN-ului HIV plasmatic, un test rapid la reagină sau VDRL, titrul anticorpilor anti-*Toxoplasma* și serologii pentru hepatitele A, B și C. Se vor efectua IDR la PPD și testul MMSE, care va fi înregistrat. Se va efectua și testul de sarcină la femeile la care se ia în considerare tratamentul cu efavirenz, iar testarea HLA-B5701 ar trebui efectuată tuturor pacienților la care se utilizează abacavir. Pacienții ar trebui imunizați cu polizaharida pneumococică, cu vaccinuri antigripale anuale și, dacă serologia este negativă, cu vaccinurile anti-hepatite A și B. Ar trebui determinat statusul infecției cu VHC. În plus, pacienții vor fi sfătuiți cu privire la practicile sexuale și la împrumutarea acelor, sfatul fiind oferit și altor cunoscuți ai pacientului despre care se știe sau se suspectează că ar fi infectați. Odată îndeplinite aceste activități preliminare, se pot construi strategiile medicale pe termen scurt și lung, pe baza celor mai recente informații, ce se vor modifica pe măsură ce noi informații devin disponibile. Domeniul medicinei HIV se schimbă rapid și este dificil să rămâi mereu informat la zi. Din fericire, există o serie de site-uri excelente pe internet, care sunt actualizate constant și oferă cele mai recente informații legate de o varietate de subiecte, inclusiv raporturile comisiilor de consens privind tratamentul **(Tabelul 93-19)**.

TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL Terapia antiretrovirală combinată (TARC), cunoscută și sub numele de terapie antiretrovirală foarte activă (HAART – *highly active antiretroviral therapy*), este piatra de temelie a managementului pacienților cu infecție cu HIV. După inițierea utilizării răspândite a TARC în SUA în 1995-1996, s-a observat scăderea marcată a incidenței pricipalelor afecțiuni definitorii pentru SIDA (Fig. 93-34). Supresia replicării HIV este o componentă importantă în prelungirea vieții, precum și în îmbunătățirea calității vieții pacienților cu infecție cu HIV. Supresia adecvată necesită respectarea strictă a tratamentului antiretroviral prescris. Acest lucru a fost înlesnit prin coformulările de antiretrovirale și prin dezvoltarea schemelor cu doză unică zilnică. Din nefericire, multe din cele mai importante întrebări legate de tratamentul bolii asociate HIV încă nu au răspunsuri. Printre ele sunt întrebări precum momentul inițierii tratamentului, care este cea mai bună schemă inițială, când trebuie schimbată schema de tratament și cu ce anume ar trebui schimbată. Nefăcând față acestor incertitudini, medicul și pacientul trebuie să fie de acord cu un plan bazat pe cele mai bune date disponibile. În efortul de a facilita acest

proces, Departamentul pentru Sănătate și Servicii Sociale al SUA face disponibilă pe internet (*www.aidsinfo.nih.gov*) o serie de ghiduri actualizate periodic, inclusiv „Principiile tratamentului infecției cu HIV", „Ghiduri de utilizare a agenților antiretrovirali la adulții și adolescenții infectați cu HIV" și „Ghiduri pentru prevenția infecțiilor oportuniste la persoanele infectate cu HIV". În prezent s-au pus bazele unei rețele extensive de studii clinice care implică atât investigatorii clinici, cât și reprezentanți ai pacienților, cu scopul de a dezvolta abordări îmbunătățite ale tratamentului. Consorții ce cuprind reprezentanți ai mediului academic, ai industriei, fundații independente și guvernul federal sunt implicate în procesul dezvoltării de medicamente, incluzând o gamă largă de studii clinice. Drept urmare, noi terapii și noi strategii terapeutice apar continuu. Noi medicamente sunt disponibile frecvent prin intermediul programelor de acces extins, înainte de a fi aprobate oficial. Având în vedere complexitatea acestui domeniu, se recomandă ca deciziile privind TARC să fie luate după consultarea cu experții.

Medicamentele disponibile momentan pentru tratamentul infecției cu HIV se împart în patru categorii: cele care inhibă enzima revers-transcriptaza virală (inhibitori nucleozidici și nucleotidici de revers-transcriptază; inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază), cei care inhibă enzima proteaza virală (inihbitori de protează), cei care inhibă enzima integraza virală (inhibitori de integrază) și cei care interferează cu penetrarea virală (inhibitori de fuziune; antagoniști de CCR5) (**Tabelul 93-20; Fig. 93-46**).

TABELUL 93-18

EVALUAREA INIȚIALĂ A PACIENTULUI CU INFECȚIE CU HIV

Anamneză și examen obiectiv
Teste biochimice și hematologice de rutină
AST, ALT, bilirubina directă și indirectă
Profilul lipidic și glicemia *à jeun*
Numărul de limfocite T CD4+
Două măsurători ale ARN-ului HIV plasmatic
Testarea rezistenței HIV
Screening pentru HLA-B5701
Testul RPR sau VDRL
Titrul de anticorpi anti-*Toxoplasma*
IDR la PPD
Mini-testul pentru examinarea statusului mental (MMSE)
Serologie pentru hepatita A, hepatita B și hepatita C
Imunizarea cu polizaharida pneumococică; vaccin antigripal unde este cazul
Imunizarea împotriva hepatitei A și a hepatitei B, dacă sunt seronegativi
Consiliere legată de istoria naturală și transmitere
Ajutor pentru a-i contacta pe cei posibil infectați

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferaza; AST, aspartat-aminotransferaza; PPD, derivat proteic purificat; RPR, reagina plasmatică rapidă; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (Laboratorul de Cercetare a Bolilor Venerice).

Inhibitorii revers-transcriptazei aprobați de FDA includ: *analogii nucleozidici* zidovudina, didanozina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir și emtricitabina; *analogul nucleotidic* tenofovir; și *inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază* nevirapina, delavirdina, efavirenz și etravirina (Fig. 93-46; Tabelul 93-20). Aceștia reprezintă prima clasă de medicamente aprobate pentru tratamentul infecției cu HIV. Ei sunt indicați pentru utilizarea în regimuri combinate. Trebuie subliniat faptul că niciunul dintre aceste medicamente nu trebuie utilizat în monoterapie pentru infecția cu HIV, din cauza ușurinței cu care se poate dezvolta rezistența la medicamente în acest context. Astfel, când lamivudina, emtricitabina sau tenofovir sunt utilizate pentru a trata hepatita B în contextul infecției cu HIV, medicul trebuie să se asigure că pacientul are și un alt medicament antiretroviral inclus în schema de tratament. Inhibitorii revers-transcriptazei blochează ciclul replicativ al HIV în momentul sintezei ADN dependente de ARN, pasul revers-transcripției. Pe când inhibitorii non-nucleozidici ai revers-transcriptazei sunt destul de selectivi pentru revers-transcriptaza HIV-1, analogii nucleozidici și nucleotidici inhibă o varietate de ADN-polimeraze pe lângă cele ale revers-transcriptazei HIV-1. Din acest motiv, efectele adverse severe sunt mai variate pentru analogii nucleozidici și includ lezare mitocondrială care poate conduce la steatoză hepatică și acidoză lactică, precum și neuropatie periferică și pancreatită. Utilizarea analogilor de timidină precum zidovudina și stavudina a fost asociată cu un sindrom de hiperlipidemie, intoleranță la glucoză/rezistență la insulină și redistribuția grăsimii, frecvent cunoscută sub numele de *sindromul lipodistrofiei* (discutat anterior la secțiunea „Bolile sistemului endocrin și tulburările metabolice").

Zidovudina (AZT, 3′-azido-2′, 3′ didezoxitimidina) a fost primul medicament aprobat pentru tratamentul infecției cu HIV și este prototipul analogului nucleozidic. Aceste substanțe, în care gruparea hidroxil din poziția 3′ a nucleului de riboză este înlocuită cu hidrogen sau cu o altă grupare, acționează ca finalizatori ai catenei ADN, datorită imposibilității lor de a forma legături 3′-5′ fosfodiester cu alt nucleozid. Aceștia se leagă mai avid la situsul activ

TABELUL 93-19

RESURSE DISPONIBILE PE INTERNET LEGATE DE BOALA ASOCIATĂ HIV

aidsinfo.nih.gov	AIDSinfo, un serviciu al Departamentului de Sănătate și Servicii Sociale al SUA, publică ghiduri de tratament aprobate de guvern pentru HIV și SIDA; oferă informații legate de studiile clinice finanțate de guvern sau de privați și publicațiile și datele CDC
www.cdcnpin.org	Actualizări privind datele epidemiologice și informațiile de prevenție din partea CDC

Notă: CDC, Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor.

al ADN-polimerazei ARN-dependente a HIV (revers-transcriptază) decât se leagă la situsul activ al ADN-polimerazei celulei mamiferului. Aceasta poate explica efectul lor selectiv asupra replicării HIV. Zidovudina are aviditate relativ crescută și pentru ADN-polimeraza γ a mitocondriei umane. Aceasta poate contribui la apariția ficatului gras și a miopatiei, observată uneori la pacienții ce primesc zidovudină. Ca și în cazul celorlalți analogi nucleozidici, forma activă a zidovudinei este trifosfat și rata de fosforilare pe calea dependentă de timidin-kinază poate fi diferită în diverse celule. Aceasta poate explica de ce zidovudina este mai eficientă în inhibarea replicării HIV în unele celule mai mult decât în altele. Eficacitatea clinică a zidovudinei a fost clar stabilită în 1986, într-un studiu randomizat de fază II, controlat placebo, la pacienți cu boală asociată HIV avansată. Totuși, deși tratamentul pacienților cu stadii precoce ale infecției cu HIV cu zidovudină în monoterapie a fost asociat cu creșterea numărului de limfocite T CD4+, nu a fost asociat un beneficiu general mai bun decât amânarea inițierii tratamentului. Studiile ulterioare au stabilit capacitatea acestui medicament de a scădea dramatic incidența transmiterii perinatale a HIV de la mamă la făt. În cele din urmă, o serie de studii au demonstrat superioritatea schemelor TARC în raport cu zidovudina în monoterapie și tratamentul în combinație (discutat mai jos) rămâne tratamentul standard astăzi. Printre efectele adverse ale zidovudinei la inițierea tratamentului sunt fatigabilitatea, starea de rău, greața și cefaleea. Aceste efecte adverse se remit deseori în timp. Pacienții tratați cu zidovudină pot dezvolta anemie macrocitară, neutropenie, miopatie, cardiomiopatie și acidoză lactică asociată cu încărcarea lipidică a ficatului. La fel ca în cazul oricărui medicament antiretroviral, HIV are capacitatea de a dezvolta rezistență la zidovudină. Rezistența la zidovudină a fost raportată la ~6 luni după inițierea monoterapiei cu zidovudină. Mai recent au fost observate virusuri rezistente la zidovudină la pacienții cu infecție acută, înainte de inițierea tratamentului, sugerând că virusurile rezistente la zidovudină pot fi transmise interuman. Rezistența apare mai rapid la pacienții în stadii avansate, probabil ca o consecință a unui grad mai mare de replicare virală și deci a unei șanse mai mari de mutație. S-a arătat că o varietate de modificări ale aminoacizilor, inclusiv substituții, inserții și deleții, determină rezistența la zidovudină **(Fig. 93-47)**. O formulare combinată, Combivir, conține zidovudină și lamivudină, iar o alta, Trizivir, conține zidovudină, lamivudină și abacavir.

Didanozina (ddI; 2',3'-didezoxinozină) a fost al doilea medicament aprobat pentru tratamentul infecției cu HIV, urmat la scurt timp de zalcitabină. Didanozina este metabolizată la didezoxiadenozină *in vivo*. Se absoarbe cel mai bine pe stomacul gol, la pH crescut. Profilul de toxicitate al didanozinei este destul de diferit de cel al zidovudinei. Cel mai frecvent efect toxic este neuropatia periferică senzitivă dureroasă, care apare la ~30% dintre pacienții care primesc >400 mg/zi. În general aceasta se remite odată cu întreruperea administrării medicamentului și poate să nu recidiveze dacă medicamentul este reintrodus într-o doză mică. La doze mai mari decât cele folosite în prezent se poate observa apariția pancreatitei la 10% dintre pacienți. Pancreatita asociată terapiei cu didanozină poate fi fatală. Administrarea didanozinei trebuie întreruptă dacă un pacient prezintă dureri abdominale care sugerează pancreatită sau dacă nivelul amilazei sau al lipazei serice este crescut, în asociere cu pancreas edematos la ecografie. Didanozina este contraindicată pacienților cu istoric de pancreatită, indiferent de etiologie. O incidență mai mare a toxicității asociate didanozinei a fost observată când aceasta a fost folosită în combinație cu stavudină, hidroxiuree, ribavirină sau tenofovir.

Zalcitabina (ddC; 2',3'-didezoxicitidină) este folosită rar în prezent în managementul pacienților cu infecție cu HIV și a fost scoasă de pe piața din SUA în 2006. În rândul analogilor nucleozidici autorizați pentru tratamentul infecției cu HIV, aceasta are probabil efectul cel mai slab. Efectele toxice principale ale ddC sunt neuropatia periferică și pancreatita.

Stavudina (d4T; 2',3'-didehidro-3'-dezoxitimidină) a fost al patrulea medicament aprobat pentru tratamentul infecției cu HIV. La fel ca zidovudina, este un analog de timidină. Aceste două medicamente sunt antagoniste *in vitro* și *in vivo* și nu trebuie administrate împreună. Stavudina a fost asociată cu o incidență a toxicității mitocondriale mai mare decât ceilalți analogi nucleozidici aprobați. Neuropatia periferică, lipoatrofia, acidoza lactică și steatoza hepatică sunt principalele efecte toxice ale stavudinei.

Lamivudina (3TC; 2',3'-didezoxi-3'-tiacitidină) este al cincilea analog nucleozidic aprobat în SUA și reprezintă enantiomerul negativ al unui analog didezoxi- al citidinei. În practica actuală, lamivudina sau medicamentul înrudit emtricitabina (vezi mai jos) este o componentă frecventă a multor regimuri terapeutice combinate. Aceste două medicamente și inhibitorul nucleotidic de revers-transcriptază tenofovir (vezi mai jos) sunt active și împotriva virusului hepatitic B. Din acest motiv, pot fi observate izbucniri (accese) de hepatită la pacienții cu coinfecție în momentul începerii și/sau al opririi administrării oricăruia dintre acești trei agenți ca urmare a problemelor generate de efectele directe ale hepatitei B, efectele directe ale HIV și de reconstrucția imună (vezi mai sus). Pentru a preveni apariția tulpinilor rezistente de HIV, aceste medicamente nu trebuie folosite niciodată în monoterapie pentru tratamentul hepatitei B la pacientul cu infecție cu HIV. Lamivudina este disponibilă fie singură, fie în formule combinate care conțin zidovudină și/sau abacavir **(Tabelul 93-21)**. Un motiv al sinergiei excelente observate între lamivudină și alți analogi nucleozidici poate fi faptul că tulpinile de HIV rezistente la lamivudină (substituția M184V) par să aibă o sensibilitate amplificată la alte nucleozide, iar astfel este mai dificilă apariția dublei rezistențe. În plus, datele

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază					
Zidovudină (AZT, azidotimidina, Retrovir, 3'-azido-3'-didezoxitimidină)	Autorizat	Tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alți agenți antiretrovirali	200 mg la 8 ore sau 300 mg × 2/ zi	19 *vs.* 1 deces în studiul controlat placebo original la 281 de pacienți cu SIDA sau ARC	Anemie, granulocitopenie, miopatie, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, cefalee, greață, pigmentarea unghiilor, anomalii ale metabolismului lipidic, lipoatrofie, hiperglicemie
		Prevenția transmiterii materno-fetale a HIV		La gravidele cu nr. de limfocite T CD4+ ≥200/μL, AZT p.o. inițiat la 14-34 săptămâni de sarcină plus un agent i.v. în timpul travaliului și al nașterii plus AZT p.o. nou-născutului timp de 6 săptămâni a scăzut transmiterea HIV cu 67,5% (de la 25,5% la 8,3%), *n* = 363	
Didanozină (Videx, Videx EC, ddI, didezoxiinozină, 2',3'-didezoxiinozină)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	Tamponare: sunt necesare 2 tablete pentru a tampona aciditatea gastrică; trebuie administrate pe stomacul gol ≥60 kg: 200 mg × 2/zi <60 kg: 125 mg × 2/zi Capsule filmate: ≥60 kg: 400 mg/zi <60 kg: 250 mg/zi	Superioară clinic terapiei cu AZT ca monoterapie la 913 pacienți tratați anterior cu AZT. Superioară clinic AZT și comparabilă cu AZT + ddI și AZT + ddC la 1 067 de pacienți neexpuși la tratamentul cu AZT cu nr. de limfocite T CD4+ 200-500/μL	Pancreatită, neuropatie periferică, anomalii ale testelor hepatice, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, nevrită optică, greață, hiperglicemie
Zalcitabină (ddC, HIVID, 2',3'-didezoxicitidină)	Autorizația a fost ridicată în 2006	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	0,75 mg × 3/zi	Inferioară clinic monoterapiei cu AZT ca tratament inițial. La fel de eficientă clinic ca ddI la pacienții cu boală avansată care nu tolerează AZT. În combinație cu AZT a fost superioară clinic monoterapiei cu AZT la pacienții cu SIDA sau nr. de limfocite T CD4+ <350/μl.	Neuropatie periferică, pancreatită, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, ulcerații orale
Stavudină (d4T, Zerit, 2'3'-didehidro-3'-didezoxitimidină)	Autorizat	Tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	≥60 kg : 40 mg × 2/zi <60 kg: 30 mg × 2/zi	Superioară AZT în raport cu modificarea nr. de limfocite T CD4+ la 359 de pacienți care au primit ≥24 săptămâni de AZT. Urmărirea timp de 12 săptămâni a arătat scăderea nr. de limfocite T CD4+ la martorii cu tratați cu AZT, cu o medie de 22/μl, în timp ce la pacienții tratați cu stavudină s-a observat creșterea cu 22/μl a nr. de limfocite T CD4+	Neuropatie periferică, pancreatită, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză, slăbiciune neuromusculară ascendentă, lipodistrofie, anomalii ale metabolismului lipidic, hiperglicemie

(*continuare*)

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori nucleozidici sau nucleotidici de revers-transcriptază (*continuare*)					
Lamivudină (Epivir, 2',3'-didezoxi-3'-tiacitidină 3TC)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	150 mg × 2/zi 300 mg/zi	În combinație cu AZT a fost superioară monoterapiei cu AZT în raport cu modificarea nr. de limfocite T CD4+ la 495 de pacienți cu tratament cu zidovudină și la 477 de pacienți tratați cu zidovudină; global, nr. de limfocite T CD4+ pentru grupul cu zidovudină a fost la nivel bazal timp de 24 de săptămâni, în timp ce la grupul tratat cu zidovudină + lamivudină s-a observat o creștere de 10-50 limfocite/μL peste nivelul bazal. Evoluția spre SIDA/deces a scăzut cu 54% în comparație cu monoterapia cu AZT	Episod de hepatită fulminantă la pacienții coinfectați cu VHB care întrerup tratamentul
Emtricitabină (FTC, Emtriva)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	200 mg/zi	Comparabil cu d4T în combinație cu ddI și efavirenz la 571 de pacienți care nu au mai primit tratament; similar 3TC în combinație cu AZT sau d4T + INNRT sau IP la 440 de pacienți clinic staționari timp de ≥12 săptămâni cu o schemă ce include 3TC	Hepatotoxicitate la pacienții coinfectați cu VHB care întrerup tratamentul, depigmentare cutanată
Abacavir (Ziagen)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	300 mg de 2 ori/zi	Abacavir + AZT + 3TC este echivalent cu indinavir + AZT + 3TC în raport cu supresia încărcăturii virale (~60% în ambele grupuri cu <400 de copii de ARN al HIV plasmatic/ml) și creșterea nr. de limfocite T CD4+ (~100/μL în ambele grupuri) la 24 de săptămâni	Reacție de hipersensibilitate la persoanele HLA-B5701+ (poate fi fatală); febră, erupție, greață, vărsături, stare generală alterată sau fatigabilitate și inapetență
Tenofovir (Viread)	Autorizat	Pentru utilizare în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, când tratamentul este indicat	300 mg/zi	Reducerea cu ~0,6 log a nivelurilor de ARN HIV-1 când este adăugat unei scheme preexistente la pacienții care primesc deja tratament	Osteomalacie renală, episod de hepatită la pacienții coinfectați cu VHB care întrerup tratamentul
Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază					
Delavirdină (Rescriptor)	Autorizat	Pentru utilizare în combinație cu antiretrovirale adecvate, când tratamentul este justificat	400 mg × 3/zi	Delavirdină + AZT este superior monoterapiei cu AZT în ce privește supresia încărcăturii virale la 52 de săptămâni	Erupție cutanată, anomalii ale testelor funcției hepatice
Nevirapină (Viramune)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV progresive	200 mg/zi timp de 14 zile, apoi 200 mg ×2/zi *sau* 400 mg/zi – cu eliberare prelungită	Creșterea nr. de limfocite T CD4+, scăderea încărcăturii de ARN al HIV când este folosită în combinație cu nucleozidele	Erupție cutanată, hepatotoxicitate

(*continuare*)

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază (*continuare*)					
Efavirenz (Sustiva)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	600 mg/zi seara, înainte de culcare	Efavirenz + AZT + 3TC este comparabil cu indinavir + AZT + 3TC în ceea ce privește supresia încărcăturii virale (un procentaj mai mare din grupul cu efavirenz a atins valori ale încărcăturii virale <50 copii/mL, dar rata de întrerupere a tratamentului în grupul cu indinavir a fost neașteptat de mare, fiind responsabilă de cele mai multe eșecuri terapeutice); creșterea nr. de limfocite CD4+ (~140/μL în ambele grupuri) la 24 de săptămâni	Erupție, disforie, creșterea testelor funcției hepatice, confuzie, vise anormale, depresie, anomalii ale metabolismului lipidic, potențial teratogen
Etravirină (Intelence)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale la pacienții expuși la tratament al căror HIV este rezistent la inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei și la alte medicamente antiretrovirale	200 mg de 2 ori/zi	Rate mai mari de supresie a ARN al HIV până la <50 copii/mL (56% *vs.* 39%); creșteri mai mari ale nr. de limfocite T CD4+ (89 *vs.* 64) în comparație cu placebo, când este administrat împreună cu o schemă preexistentă optimizată	Erupție, greață, reacții de hipersensibilitate
Rilpivirină (Edurant)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente la pacienții netratați anterior, când tratamentul este indicat	25 mg/zi	Neinferior efavirenz-ului în ce privește supresia în săptămâna 48 la 1 368 de persoane neexpuse la tratament	Greață, amețeală, somnolență, vertij, toxicitate SNC și erupție mai reduse decât la efavirenz
Inhibitori de protează					
Saquinavir mesilat (Invirase – capsule tari)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale, când tratamentul este justificat	1 000 mg + 100 mg ritonavir × 2 /zi	Creșteri ale nr. de limfocite T CD4+, reducerea ARN al HIV mai pronunțată în combinație cu ddC; reducere cu 50% a apariției primului eveniment definitoriu pentru SIDA sau a decesului în combinație cu ddC, comparativ cu oricare dintre medicamente în monoterapie	Diaree, greață, cefalee, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic, alungirea intervalelor PR și QT
(Fortovase – capsule moi)	Autorizația a fost ridicată în 2006	Pentru a fi administrat în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, când tratamentul este justificat	1 200 mg × 3 /zi	Reducerea mortalității și a evenimentelor definitorii pentru SIDA la pacienții care au primit schema cu capsule tari în combinație cu ddC	Diaree, greață, dureri abdominale, cefalee, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic

(*continuare*)

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori de protează (*continuare*)					
Ritonavir (Norvir)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV, când tratamentul este justificat	600 mg × 2/zi (administrat și în doze mai mici ca un amplificator farmacocinetic)	Reducerea incidenței cumulative a progresiei clinice sau a decesului de la 34% la 17% la pacienții cu nr. de limfocite T CD4+ <100/μL tratați în medie 6 luni	Greață, dureri abdominale, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic; poate influența concentrațiile altor medicamente, inclusiv saquinavir; parestezii, hepatită
Indinavir sulfat (Crixivan)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, când tratamentul este justificat	800 mg la 8 ore sau 800 mg + 100 mg ritonavir × 2/zi sau 1000 mg la 8 ore când este administrat cu efavirenz sau nevirapină	Creșterea nr. de limfocite T CD4+ cu 100/μL și scăderea nivelurilor de ARN al HIV cu 2-log în combinație cu zidovudina și lamivudina; scăderea cu 50% a riscului de progresie către SIDA sau de deces când este administrat în combinație cu zidovudina și lamivudina, comparativ cu zidovudina și lamivudina singure	Nefrolitiază, hiperbilirubinemie indirectă, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic, greață, creșterea transaminazelor, cefalee
Nelfinavir mesilat (Viracept)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, când tratamentul este justificat	750 mg × 3/zi sau 1250 mg × 2/zi	Scăderea nivelului de ARN al HIV cu 2-log când este administrat în combinație cu stavudina	Diaree, scaune moi, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic, creșterea transaminazelor
Amprenavir (Agenerase) Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizat Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV	Amprenavir: 1200 mg × 2/zi sau 600 mg + 100 mg ritonavir × 2/zi sau 1200 mg + 200 mg ritonavir/zi Fosamprenavir: 1400 mg × 2/zi sau 700 mg + 100 mg rionavir × 2/zi sau 1400 mg + 200 mg ritonavir/zi	La pacienții neexpuși la tratament, amprenavir + AZT + 3TC este superior AZT + 3TC în ce privește supresia încărcăturii virale (53% *vs.* 11% cu <400 copii/mL de ARN al HIV plasmatic la 24 de săptămâni); răspunsurile limfocitelor T CD4+ sunt similare în ambele grupuri; la pacienții expuși la tratament, amprenavir + INNRT este similar indinavir + INNRT în raport cu supresia încărcăturii virale (43% *vs.* 53% cu <400 copii/mL de ARN HIV plasmatic la 24 de săptămâni); răspunsul limfocitelor T CD4+ este superior în grupul indinavir + INNRT	Greață, vărsături, diaree, erupție, parestezii orale, creșterea testelor funcției hepatice, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic, cefalee, nefrolitiază

(*continuare*)

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori de protează (*continuare*)					
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	400 mg/100 mg × 2/zi	La pacienții neexpuși la tratament, lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC a fost superior nelfinavir + d4T + 3TC în ce privește supresia încărcăturii virale (79% *vs.* 64% cu <400 copii/mL de ARN al HIV plasmatic la 40 de săptămâni); nr. de limfocite T CD4+ a crescut similar în ambele grupuri.	Diaree, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, anomalii ale metabolismului lipidic, greață, pancreatită, creșterea testelor funcției hepatice, alungiri ale intervalelor PR și QT
Atazanavir (Reyataz)	Autorizat	Pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alte medicamente antiretrovirale	400 mg/zi sau 300 mg/zi + ritonavir 100 mg/zi când este administrat cu efavirenz	Comparabil cu efavirenz când este administrat în combinație cu AZT + 3TC într-un studiu pe 810 pacienți neexpuși la tratament; comparabil cu nelfinavir când este administrat în combinație cu d4T + 3TC, într-un studiu pe 467 de pacienți neexpuși la tratament	Hiperbilirubinemie, alungirea intervalului PR, greață, vărsături, hiperglicemie, redistribuția țesutului adipos, erupție, creșteri ale transaminazelor
Tipranavir (Aptivus)	Autorizat	În combinație cu 200 mg ritonavir în schemă combinată la adulții expuși la tratament	500 mg + 200 mg ritonavir de 2 ori/zi	La 24 de săptămâni, pacienții cu expunere anterioară prelungită la TARV au arătat modificarea cu −0,8 log a nivelului de ARN al HIV și creșterea nr. de limfocite T CD4+ cu 34, comparativ cu −0,25 log și 4 limfocite în grupul martor; inferior lopinavir/ ritonavir, într-un studiu randomizat, controlat placebo, ce a inclus pacienți neexpuși la tratament	Diaree, greață, oboseală, cefalee, erupție cutanată, hemoragie intracraniană, hepatotoxicitate, anomalii lipidice, redistribuția țesutului adipos
Darunavir (Prezista)	Autorizat	În combinație cu 100 mg ritonavir în schemă combinată la adulții expuși la tratament	600 mg + 100 mg ritonavir × 2/zi în timpul meselor	La 24 de săptămâni, pacienții cu expunere anterioară prelungită la antiretrovirale tratați cu o nouă combinație ce include darunavir au arătat modificarea cu −1,89 log a nivelurilor de ARN al HIV și creșterea nr. de limfocite T CD4+ cu 92, comparativ cu −0,48 log și 17 limfocite în brațul martor	Diaree, greață, cefalee, erupție cutanată, hepatotoxicitate, hiperlipidemie, hiperglicemie
Inhibitori de fuziune					
Enfuvirtidă (Fuzeon)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente la pacienții expuși la tratament cu dovezi de replicare a HIV-1, în ciuda tratamentului antiretroviral în curs	90 mg s.c. de 2 ori/zi	În tratamentul pacienților expuși la tratament a fost superior placebo când a fost adăugat unei scheme preexistente optimizate (37% *vs.* 16% cu <400 copii/mL de ARN al HIV plasmatic la 24 de săptămâni; +71 *vs.* +35 de limfocite T CD4+ la 24 de săptămâni)	Reacții la locul de injectare, reacții de hipersensibilitate, frecvență crescută a pneumoniei bacteriene

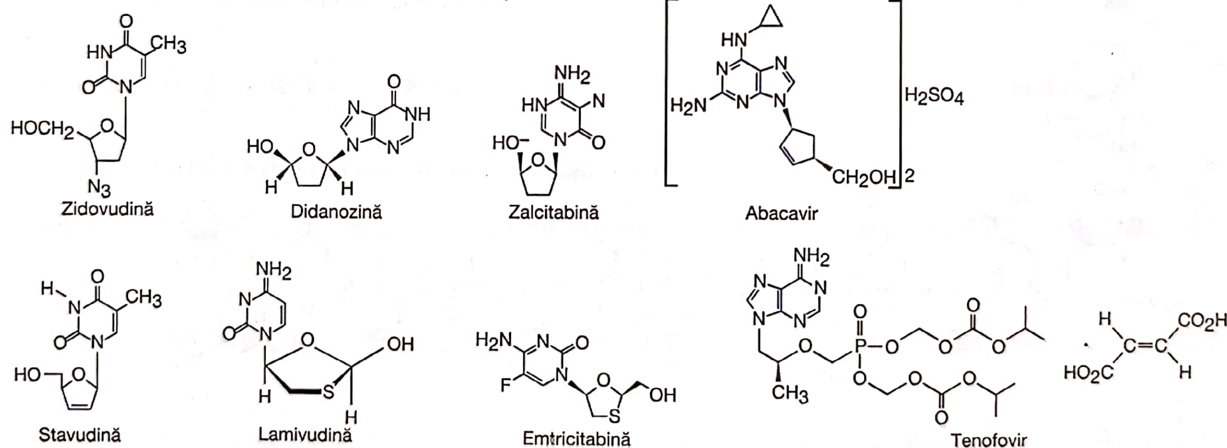
(*continuare*)

TABELUL 93-20

MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	STATUS	INDICAȚIE	DOZA ÎN COMBINAȚIE	DATE EDIFICATOARE	TOXICITATE
Inhibitori de protează (*continuare*)					
Maraviroc (Selzentry)	Autorizat	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale la adulții infectați exclusiv cu HIV-1 cu tropism pentru CCR5	150-600 mg × 2/zi în funcție de medicamentele administrate simultan (vezi textul)	La 24 de săptămâni, dintre cei 635 de pacienți cu virus cu tropism pentru CCR5 și ARN al HIV cu >5000 copii/mL în ciuda tratamentului timp de cel puțin 6 luni cu cel puțin un medicament aparținând la 3 dintre cele 4 clase de antiretrovirale, 61% dintre pacienții din brațul cu maraviroc au atins niveluri plasmatice de ARN al HIV <400 copii/mL comparativ cu 28% dintre pacienții din brațul placebo	Hepatotoxicitate, nazofaringită, febră, tuse, erupție, durere abdominală, amețeată, simptome musculo-scheletice
Inhibitori de integrază					
Raltegravir (Isentress)	Autorizare	În combinație cu alte medicamente antiretrovirale	400 mg × 2/zi	La 24 de săptămâni, dintre cei 436 de pacienți cu rezistență la 3 clase de medicamente, 76% dintre pacienții din lotul cu raltegravir au atins niveluri de ARN al HIV plasmatic <400 copii/mL comparativ cu 41% dintre cei din lotul placebo	Greață, cefalee, creșteri ale CPK, slăbiciune musculară și rabdomioliză
Evitegravir	Experimental	În combinație	150 mg/zi cu agentul farmacostimulator cobicistat	Neinferior raltegravir la pacienții expuși la tratament	

***Abrevieri*:** ARC, complexul legat de SIDA; INNRT, inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei.



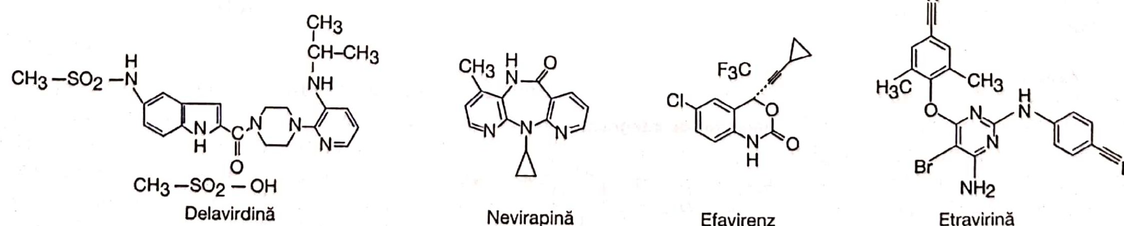


FIGURA 93-46
Structurile moleculare ale agenților antiretrovirali

Inhibitori de protează

Ritonavir

Nelfinavir mesilat

Lopinavir

Saquinavir mesilat

Indinavir sulfat

Amprenavir

Atazanavir

Tipranavir

Darunavir

Inhibitori de fuziune

Maraviroc

Enfuvirtidă

Inhibitor de integrază

Raltegravir

FIGURA 93-46
(*Continuare*)

MUTAȚII LA NIVELUL GENEI PENTRU REVERS-TRANSCRIPTAZĂ ASOCIATE CU REZISTENȚA LA INHIBITORII DE REVERS-TRANSCRIPTAZĂ

Inhibitorii nucleozidici și nucleotidici de revers-transcriptază (INRT)

Rezistență la multipli INRT: Complexul de inserție 69[2] (afectează toți INRT aprobați în prezent de FDA din SUA)

41	62	69	70	210	215	219
M	A	▼	K	L	T	K
L	V	Insert	R	W	Y, F	Q, E

Rezistență la multipli INRT: Complexul 151 (afectează toți INRT aprobați în prezent de FDA din SUA, cu excepția tenofovirului)

62	75	77	116	151
A	V	F	F	Q
V	I	L	Y	M

Rezistență la multipli INRT: mutații asociate analogului de timidină (TAM; afectează toți INRT aprobați în prezent de FDA din SUA)

41	67	70	210	215	219
M	D	K	L	T	K
L	N	R	W	Y, F	Q, E

Abacavir

65	74	115	184
K	L	Y	M
R	V	F	V

Didanozină

65	74
K	L
R	V

Emtricitabină

65	184
K	M
R	V, I

Lamivudină

65	184
K	M
R	V, I

Stavudină

41	65	67	70	210	215	219
M	K	D	K	L	T	K
L	R	N	R	W	Y, F	Q, E

Tenofovir

65	70
K	K
R	R

Zidovudină

41	67	70	210	215	219
M	D	K	L	T	K
L	N	R	W	Y, F	Q, E

Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază (INNRT)

Efavirenz

100	101	103	106	108	181	188	190	225
L	K	K	V	V	Y	Y	G	P
I	P	N	M	I	C, I	L	S, A	H

Etravirină

90	98	100	101	106	138	179	181	190	230
V	A	L	K	V	E	V	Y	G	M
I	G	I	E, H, P	I	A, G, K	D, F, T	C, I, V	S, A	L

Nevirapină

100	101	103	106	108	181	188	190
L	K	K	V	V	Y	Y	G
I	P	N	A, M	I	C, I	C, L	A

FIGURA 93-47

Substituții de aminoacizi care conferă rezistență la medicamentele antiretrovirale. Pentru fiecare rest de aminoacid, litera de deasupra dreptunghiului indică aminoacidul asociat cu virusul sălbatic și litera (literele) de sub dreptunghi indică substituția/substituțiile care conferă rezistență virusului. Numărul indică poziția mutației în proteină. Mutațiile selectate de inhibitorii de protează în situsurile de clivaj ale Gag nu sunt reprezentate. HR1 indică prima repetiție de heptadă; TAMs indică mutațiile asociate INRT; INRT indică inhibitorul nucleozidic de revers-transcriptază; INNRT indică inhibitorul non-nucleozidic de revers-transcriptază; IP indică inhibitorul de protează. Abrevieri ale aminoacizilor: A, alanină; C, cisteină; D, aspartat; E, acid glutamic; F, fenilalanină; G, glicină; H, histidină; I, izoleucină; K, lizină; L, leucină; M, metionină; N, asparagină; V, valină; W, triptofan; Y, tirozină. [*Republicat cu permisiunea Societății Internaționale pentru SIDA – SUA. V.A. Johnson* et al.: *Update of the Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. Topics in HIV Medicine 18:156-163, 2010. Informații actualizate (cu note explicative amănunțite) sunt disponibile la www.iasusa.org.*]

MUTAȚII LA NIVELUL GENEI PENTRU PROTEAZĂ ASOCIATE CU REZISTENȚA LA INHIBITORII DE PROTEAZĂ (IP)

Atazanavir +/- ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	I F V C
16	G	E
20	K	R M I T V
24	L	I
32	V	I
33	L	I F V
34	E	Q
36	M	I L V
46	M	I L
48	G	V
50	I	L
53	F	L Y
54	I	L V M T A
60	D	E
62	I	V
64	I	L M V
71	A	V I T L
73	G	C S T A
82	V	A T F I
84	I	V
85	I	V
88	N	S
90	L	M
93	I	L M

Fosamprenavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	F I R V
32	V	I
46	M	I L
47	I	V
50	I	V
54	I	L V M
73	T	S
76	L	V
82	V	A F S T
84	I	V
90	L	M

Darunavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
11	V	I
32	V	I
33	L	F
47	I	V
50	I	V
54	I	M L
74	T	P
76	L	V
84	I	V
89	L	V

Indinavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	I R V
20	K	M R
24	L	I
32	V	I
36	M	I
46	M	I L
54	I	V
71	A	V T
73	G	S A
76	L	V
77	V	I
82	V	A F T
84	I	V
90	L	M

Lopinavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	F I R V
20	K	M R
24	L	I
32	V	I
33	L	F
46	M	I L
47	I	V A
50	I	V
53	F	L
54	I	V L A M T S
63	L	P
71	A	V T
73	G	S
76	L	V
82	V	A F T S
84	I	V
90	L	M

Nelfinavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	F I
30	D	N
36	M	I
46	M	I L
71	A	V T
77	V	I
82	V	A F T S
84	I	V
88	N	D S
90	L	M

Saquinavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	I R V
24	L	I
48	G	V
54	I	V L
62	I	V
71	A	V T
73	G	S
77	V	I
82	V	A F T S
84	I	V
90	L	M

Tipranavir/ ritonavir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
10	L	V
33	L	F
36	M	I L V
43	K	T
46	M	L
47	I	V
54	I	A M V
58	Q	E
69	H	K R
74	T	P
82	V	L T
83	N	D
84	I	V
89	L	M

MUTAȚII LA NIVELUL GENEI PENTRU ANVELOPĂ ASOCIATE CU REZISTENȚA LA INHIBITORII DE FUZIUNE

Enfuvirtidă

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
36	G	D S
37	I	V
38	V	A M E
39	Q	R
40	Q	H
42	N	T
43	N	D

Maraviroc: ACTIVITATE LIMITATĂ LA PACIENȚII CU VIRUSURI R5

MUTAȚII LA NIVELUL GENEI PENTRU INTEGRAZĂ ASOCIATE CU REZISTENȚA LA INHIBITORII DE INTEGRAZĂ

Raltegravir

Poziția	Aminoacid, tipul sălbatic	Substituție
92	E	Q
143	Y	R H C
148	Q	H K R
155	N	H

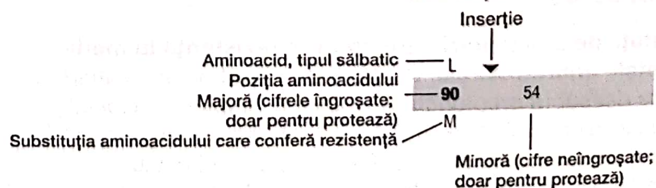


FIGURA 93-47
(*Continuare*)

sugerează că tulpinile de HIV rezistente la 3TC ar putea fi mai puțin virulente și mai puțin capabile să genereze mutanți noi decât tulpinile sensibile la 3TC. Lamivudina este printre analogii nucleozidici cel mai bine tolerați și cel mai puțin toxici.

Emtricitabina (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citozină) este enantiomerul negativ al unui analog tio- al citidinei cu fluor în poziția 5. Acesta este autorizat pentru utilizarea în combinație cu alți agenți antiretrovirali în tratamentul infecției cu HIV-1 la adulți. Comparativ cu lamivudina, este similar ca activitate și are un timp de înjumătățire mai lung. Este disponibil fie singur, fie în formulă combinată cu tenofovir sau tenofovir și efavirenz (Tabelul 93-21). La fel ca în cazul lamivudinei, rezistența la emtricitabină se asociază cu mutația M184V la nivelul revers-transcriptazei. Virusurile cu mutația K65E la nivelul revers-transcriptazei pot avea sensibilitate scăzută la emtricitabină.

Abacavir {(1S,*cis*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenten-1-metanol sulfat (sare) (2:1)} este un analog carbociclic sintetic al nucleozidului guanozină. Este autorizat pentru utilizarea în combinație cu alți agenți antiretrovirali în tratamentul infecției cu HIV-1. Reacțiile de hipersensibilitate care pot apărea în cazul terapiei inițiale sau al reintroducerii medicamentului au fost raportate la ~4% dintre pacienții tratați cu acesta, iar la cei cu semne și simptome de hipersensibilitate, precum febră, erupții cutanate, fatigabilitate și simptome gastrointestinale, trebuie întreruptă administrarea acestui medicament, fără a mai fi reîncepută ulterior. Reacțiile de hipersensibilitate fatale au fost raportate în cazul repetării administrării. Hipersensibilitatea la abacavir apare cu frecvență mai mare la pacienții pozitivi pentru HLA-B5701. Se recomandă să se realizeze screeningul pacienților pentru depistarea HLA-B5701 înainte de inițierea terapiei cu abacavir, iar medicamentul să fie folosit ca ultimă soluție și sub monitorizare atentă la pacienții pozitivi pentru HLA-B5701. Tulpinile de HIV rezistente la abacavir sunt în mod tipic rezistente și la lamivudină, emtricitabină, didanozină și zalcitabină. Abacavir se găsește singur sau în formulări combinate cu lamivudină sau cu zidovudină și lamivudină.

Fumaratul de tenofovir disoproxil (9-[(R)-2-[[bis[[(izopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfonil]metoxi]propil] adenin-fumarat (1:1)) este un analog diester fosfonat nucleozidic aciclic al adenozin-monofosfatului. El suferă un proces de hidroliză a diesterului, formând monofosfatul nucleozidic tenofovir, și este primul analog nucleotidic autorizat pentru tratamentul infecției cu HIV. Acesta este indicat în combinație cu alți agenți antiretrovirali în tratamentul infecției cu HIV-1. Tulpinile de HIV cu rezistență crescută exprimă în mod tipic o mutație K65R la nivelul revers-transcriptazei și scăderea de trei-patru ori a sensibilității la tenofovir. Tenofovir se elimină în principal prin rinichi și poate produce afectarea renală, inclusiv cu apariția unui sindrom Fanconi-*like* cu hipofosfatemie. Este contraindicat la pacienții cu afectare renală. Coadministrarea cu didanozină conduce la creșterea cu 60% a nivelurilor de didanozină și astfel dozele acesteia trebuie ajustate și pacienții trebuie monitorizați atent dacă sunt folosite aceste două medicamente în combinație. În plus, creșterea numărului de limfocite T CD4+ poate fi trunchiată la pacienții care primesc această combinație. Coadministrarea tenofovirului cu atazanavir conduce la scăderea nivelurilor de atazanavir și astfel trebuie adăugată o doză mică de ritonavir (vezi mai jos) când aceste medicamente sunt folosite în combinație. Tenofovir este disponibil singur sau în formulări combinate cu emtricitabină sau emtricitabină și efavirenz.

TABELUL 93-21
FORMULE COMBINATE DE MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE

NUME	COMBINAȚIE
Combivir	Zidovudină + lamivudină
Epzicom	Zidovudină + abacavir
Trizivir	Zidovudină + lamivudină + abacavir
Truvada	Tenofovir + emtricitabină
Atripla	Tenofovir + emtricitabină + efavirenz
Triomune[a]	Stavudină + lamivudină + nevirapină

[a] Neautorizat în SUA.

Nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina și *rilpivirina* sunt inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază a HIV-1 și sunt autorizate pentru utilizarea în combinație cu analogi nucleozidici, în tratamentul infecției cu HIV la adulți. Sunt disponibile formulări combinate care includ efavirenz sau nevirabină (Tabelul 93-21). Acești agenți inhibă revers-transcriptaza prin legarea de regiuni ale enzimei situate în afara situsului activ și prin determinarea unor modificări de conformație care inactivează enzima. Deși acești agenți sunt activi la niveluri nanomolare, ei sunt și foarte selectivi pentru revers-transcriptaza HIV-1, nu au nicio activitate împotriva HIV-2 și, când sunt folosiți în monoterapie, se asociază cu apariția rapidă a mutanților rezistenți la medicamente (Tabelul 93-20; Fig. 93-47). Efavirenz și rilpivirina se administrează o dată pe zi, nevirapina și etravirina în două prize pe zi, iar delavirdina în trei prize zilnice. Toate se asociază cu apariția erupțiilor maculo-papuloase, întâlnite în general în primele câteva săptămâni de terapie. Deși este posibilă continuarea tratamentului în pofida erupției, este important să ne asigurăm că nu avem de-a face cu o erupție mai severă, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson, prin căutarea atentă a semnelor afectării mucoaselor, a febrei semnificative sau a leziunilor dureroase însoțite de descuamare. La pacienții tratați cu nevirapină au fost raportate hepatotoxicitate severă, potențial letală și în unele cazuri fatală, inclusiv hepatita colestatică și fulminantă, necroza hepatică și insuficiența hepatică. Datele sugerează că această patologie este mai frecventă la

femeile cu număr mai crescut de limfocite T CD4+. Mulți pacienți tratați cu efavirenz observă senzația de confuzie, amețeală sau senzații asemănătoare după inițierea terapiei cu acest medicament. Aceste simptome tind să dispară după câteva săptămâni de terapie. Pe lângă dificultățile legate de vise, administrarea efavirenz înainte de culcare poate minimiza efectele secundare. Efavirenz poate afecta fătul dacă este administrat la gravide în primul trimestru de sarcină. Femeile care pot rămâne însărcinate trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de inițierea terapiei cu efavirenz. Efavirenz este folosit frecvent în combinație cu doi analogi nucleozidici ca parte a regimului terapeutic inițial. Etavirina este un derivat diarilpirimidinic autorizat în prezent pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alți agenți. Spre deosebire de alți inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei, care exprimă toți rezistență încrucișată, etravirina poate fi activă împotriva unor tulpini de HIV rezistente la alți inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază. Printre efectele sale secundare se numără erupțiile, cefaleea, greața și diareea. Rilpivirina este eficientă împotriva unei game largi de virusuri rezistente la INNRT și prezintă rezistență încrucișată cu etravirina. Este mai bine tolerată și are o rată mai mare de eșec virusologic decât efavirenz, în special la cei cu ARN al HIV >100 000 copii/mL.

Inhibitorii de protează HIV-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir și darunavir) reprezintă o componentă majoră a arsenalului terapeutic de antiretrovirale. Când sunt folosiți ca parte a regimurilor terapeutice inițiale în combinație cu inhibitorii de revers-transcriptază, acești agenți s-au dovedit capabili de suprimare a nivelurilor de replicare a HIV la sub 50 de copii pe mililitru la majoritatea pacienților, o perioadă minimă de 5 ani. La fel ca în cazul inhibitorilor de revers-transcriptază, rezistența la inhibitorii de protează poate apărea rapid în cazul monoterapiei, deci acești agenți trebuie folosiți doar ca o componentă a regimurilor terapeutice combinate. Un rezumat al mutațiilor de rezistență cunoscute în cazul inhibitorilor de protează este reprezentat în Fig. 93-47.

Saquinavir a fost primul inhibitor de protează HIV-1 autorizat. În mod tipic se administrează împreună cu doze mici de ritonavir pentru a obține niveluri terapeutice. Saquinavir este metabolizat de sistemul citocromului P450 atât în tractul gastrointestinal, cât și în ficat. Ritonavir în doză mică conduce la inhibiția citocromului P450. Astfel, atunci când aceste două medicamente sunt administrate împreună, apare creșterea nivelurilor de saquinavir. Folosirea dozelor mici de ritonavir pentru a asigura amplificarea farmacodinamică (*boost*) a altor agenți este o strategie frecventă în tratamentul infecției cu HIV. Saquinavir este printre inhibitorii de protează cel mai bine tolerați.

Ritonavir a fost primul inhibitor de protează pentru care a fost demonstrată eficacitatea clinică. Într-un studiu care a cuprins 1090 de pacienți cu numărul de limfocite T CD4+ <100/μL, randomizați pentru a primi fie ritonavir, fie placebo în plus față de oricare alte medicamente autorizate, pacienții care au primit ritonavir au prezentat scăderea incidenței cumulative a progresiei clinice sau a decesului de la 34% la 17%. Mortalitatea a scăzut de la 10,1% la 5,8%. La doze complete, ritonavir este prost tolerat. Printre efectele adverse principale se numără greața, diareea, durerile abdominale, hiperlipidemia și parestezia periorală. Ritonavir are afinitate crescută pentru câteva dintre izoformele citocromului P450 (3A4, 2D6) și folosirea lui poate conduce la creșterea importantă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste căi. Printre agenții afectați astfel se numără majoritatea celorlalți inhibitori de protează, antibioticele macrolide, R-warfarina, ondansetronul, rifabutina, majoritatea blocantelor de canale de calciu, glucocorticoizii și unii dintre agenții chimioterapeutici folosiți pentru tratarea SK și/sau a limfoamelor. În plus, ritonavir poate crește activitatea glucuroniltransferazelor, scăzând astfel nivelurile medicamentelor metabolizate pe această cale. Per ansamblu, trebuie să existe o atenție sporită în momentul prescrierii de medicamente suplimentare la pacienții care iau inhibitori de protează în general și ritonavir în special. Așa cum a fost menționat mai devreme, proprietatea de amplificare farmacodinamică a ritonavirului, întâlnită la doze de până la 100-200 mg o dată sau de două ori pe zi, este folosită frecvent în prezența TARC pentru infecția cu HIV, pentru a produce regimuri terapeutice convenabile. De exemplu, când sunt administrate cu doze mici de ritonavir, saquinavir și indinavir pot fi date zilnic în două prize și împreună cu alimentele.

Indinavir a fost primul inhibitor de protează folosit în combinație cu dubla terapie nucleozidică. Combinația de zidovudină, lamivudină și indinavir a fost prima „triplă combinație" care s-a dovedit cu efect puternic asupra replicării HIV. Principalul efect secundar al indinavir este apariția nefrolitiazei (întâlnită la 4% dintre pacienți) și a hiperbilirubinemiei indirecte asimptomatice (la 10%). Este metabolizat în principal de ficat. Doza trebuie scăzută la pacienții cu ciroză. Nivelurile de indinavir sunt mai scăzute în timpul terapiei concomitente cu rifabutină, efavirenz sau nevirapină sau crescute în timpul terapiei concomitente cu ketoconazol, delavirdină sau ritonavir. Dozele trebuie modificate adecvat în aceste circumstanțe (Tabelul 93-20).

Nelfinavir a fost aprobat în 1997 și *amprenavir* în 1999 pentru tratamentul infecției cu HIV la populația adultă și pediatrică, atunci când este instituită TARC. La fel ca în cazul majorității agenților antiretrovirali autorizați începând cu 1999, aceste aprobări au fost bazate pe studii controlate, randomizate, care au demonstrat scăderea nivelurilor plasmatice de ARN al HIV și creșterea numărului de limfocite T CD4+, mai degrabă decât pe obiective clinice. Ambii agenți, nelfinavir și amprenavir, au profiluri de rezistență unice. Rezistența la nelfinavir se asociază cu o substituție D30N în gena pentru protează. Virusurile care conțin această mutație unică își mențin sensibilitatea

la alți inhibitori de protează. Deși s-a sugerat că din acest motiv nelfinavir este un inhibitor de protează inițial bun, entuziasmul cu privire la utilizarea lui s-a diminuat din cauza datelor provenite din studiile clinice realizate pe o durată de 48 de săptămâni, care au demonstrat inferioritatea virusologică a nelfinavir față de lopinavir/ritonavir, fosamprenavir și efavirenz. Rezistența la inhibitorii de protează implică în mod tipic multiple substituții de aminoacizi și sensibilitate redusă la întreaga clasă. Rezistența la amprenavir este asociată cu o substituție unică a aminoacidului 50 (I50V). Nelfinavir și amprenavir se asociază cu efecte secundare gastrointestinale. Aproximativ 1% dintre pacienții care primesc terapie cu amprenavir au prezentat reacții cutanate severe și potențial letale. Un dezavantaj suplimentar al amprenavirul este faptul că formula originală impune ca pacientul să ia 8 capsule mari de două ori pe zi. Amprenavir a fost în mare parte înlocuit de fosamprenavir (vezi mai jos).

Fosamprenavir a fost autorizat în 2003 pentru tratamentul infecției cu HIV în combinație cu alți agenți antiretrovirali la adulți și este un promedicament, convertit rapid la amprenavir de fosfatazele celulare. Se găsește sub formă de tablete de 700 mg. Dozele recomandate sunt următoarele: 1400 mg de două ori pe zi; 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi; sau 1400 mg o dată pe zi cu ritonavir 200 mg o dată pe zi. Așa cum a fost menționat mai devreme, s-a dovedit că fosamprenavir amplificat cu ritonavir are o eficacitate comparabilă cu lopinavir/ritonavir și cu efavirenz în regimurile combinate.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) este o combinație în doză fixă a inhibitorilor de protează lopinavir (200 mg) și ritonavir (50 mg). A fost autorizată în 2000 pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la adulți și copii în combinație cu alți agenți. Un avantaj important al acestei tablete este că îmbină amplificarea farmacologică a ritonavirului în doză mică și un al doilea inhibitor de protează într-o singură capsulă. Într-un studiu controlat, randomizat, această capsulă combinată a fost superioară nelfinavirului. Principalele complicații sunt tulburările gastrointestinale și hiperlipidemia.

Atazanavir este un inhibitor azapeptid al proteazei HIV-1, aprobat în 2003. Un avantaj este faptul că nivelurile de colesterol total și de trigliceride nu cresc atât de mult în cazul său, comparativ cu alți inhibitori de protează. Acest lucru, asociat faptului că medicamentul poate fi administrat zilnic în priză unică, a transformat atazanavir într-o componentă populară a regimurilor terapeutice inițiale. Atazanavir se asociază cu creșterea bilirubinei serice și prelungirea intervalului PR pe ECG. Tulpinile rezistente la atazanavir care apar la persoanele neexperimentate din punct de vedere terapeutic conțin frecvent o substituție I50L. Această mutație este asociată în unele cazuri cu sensibilitate crescută la alți inhibitori de protează. Pentru absorbția atazanavirului este necesar un pH gastric acid, iar folosirea lui în combinație cu un inhibitor de pompă de protoni este contraindicată, din cauza îngrijorărilor privind absorbția. Atazanavir este un inhibitor al citocromului P3A și utilizarea lui poate fi asociată cu niveluri crescute ale blocanților de canale de calciu, ale antibioticelor macrolide, ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază și ale sildenafilului. Nivelurile de atazanavir sunt mai scăzute în prezența tenofovirului sau a efavirenzului. În aceste situații, nivelurile de atazanavir trebuie amplificate prin folosirea unei doze mici de ritonavir.

Tipranavir este un inhibitor de protează autorizat în 2005 pentru utilizarea în combinație cu 200 mg ritonavir și este indicat în TARC al infecției HIV-1 la adulții experimentați terapeutic sau la cei cu dovezi ale prezenței unei tulpini de HIV-1 rezistente la mai mulți inhibitori de protează. Într-un studiu controlat, randomizat, la pacienții care nu au mai primit tratament s-a dovedit că tipranavir este inferior combinației lopinavir/ritonavir. În acest studiu, la doze mai mici a fost inferior din punct de vedere virusologic, în timp ce la doze mari a prezentat un grad crescut de hepatotoxicitate. Principalele efecte secundare sunt fenomenele de intoleranță gastrointestinală și erupțiile cutanate; acestea din urmă sunt observate la circa 10% dintre pacienți și pot fi legate de fragmentul sulfonamidic al moleculei. Tipranavir administrat cu ritonavir s-a asociat și cu cazuri raportate de hemoragie intracraniană, precum și de hepatită clinică sau decompensare hepatică, inclusiv cu câteva decese în ambele situații. Riscul de hepatotoxicitate este crescut la pacienții coinfectați cu virusul hepatitic B sau C.

Darunavir este un inhibitor de protează a HIV non-peptidic, autorizat inițial în 2006 și indicat să fie administrat cu 100 mg de ritonavir și cu alți agenți antiretrovirali pentru tratamentul infecției cu HIV. În studiile inițiale pe subiecți experimentați terapeutic, la 46% dintre pacienți s-a obținut scăderea încărcăturii virale de ARN al HIV la <50 de copii per mililitru. Studiile pe pacienți netratați anterior au demonstrat o eficacitate comparabilă cu regimurile terapeutice care conțin lopinavir/ritonavir. Erupțiile cutanate, care pot fi severe, se întâlnesc la 7% dintre pacienți și pot fi legate de fragmentul sulfonamidic din moleculă. Fenomenele de intoleranță gastrointestinală și cefaleea sunt alte efecte adverse frecvente.

Inhibitorii de fuziune acționează prin interferarea cu legarea HIV de receptor sau coreceptor ori cu procesul de fuziune (vezi mai sus). Primul medicament autorizat din această clasă a fost inhibitorul de fuziune *enfuvirtidă* sau T-20, urmat de antagonistul de CCR5 *maraviroc*. În prezent sunt incluse în studii clinice o varietate de alte molecule mici care se leagă de coreceptorii HIV-1.

Enfuvirtida este un peptid sintetic liniar format din 36 de aminoacizi cu capătul N terminal acetilat și care are la capătul C terminal o carboxamidă. Este alcătuit din fragmente de l-aminoacizi întâlniți în natură și interferează în fuziunea membranei virale cu membrana celulară prin legarea de regiunea HR1 din subunitatea gp41 a anvelopei HIV-1. Această legătură interferează cu interacțiunea dintre bucle, necesară pentru apropierea anvelopei virale și a membranei celulare a celulei gazdă în timpul

procesului de fuziune virală. Enfuvirtida a fost autorizată în 2003 pentru tratamentul infecţiei cu HIV-1 în combinaţie cu alţi agenţi antiretrovirali la pacienţii experimentaţi terapeutic cu replicare virală activă în pofida terapiei antiretrovirale. Nu este activă împotriva HIV-2. Tulpinile de HIV rezistente la enfuvirtidă prezintă modificări ale aminoacizilor în poziţiile 36-45 ale gp41. În două studii independente, pacienţii cu viremie persistentă în pofida tratamentului anterior cu agenţi din toate cele trei clase de medicamente disponibile au fost randomizaţi pentru a primi un regim individualizat (bazat pe istoricul terapeutic şi pe profilul de rezistenţă) cu sau fără enfuvirtidă. Modificarea ARN-ului HIV-1 plasmatic faţă de nivelul de referinţă a fost cu ~1 log mai mare (–1,53 *vs.* –0,68) la pacienţii randomizaţi care au primit enfuvirtidă. Printre dezavantajele acestui agent se numără necesitatea administrării injectabile de două ori pe zi, apariţia reacţiilor la locul injectării la aproape 100% dintre pacienţi şi creşterea frecvenţei pneumoniei bacteriene la cei trataţi cu enfuvirtidă comparativ cu lotul martor (4,68 *vs.* 0,61 evenimente la 100 de pacienţi-ani), în studiile de fază III.

Maraviroc este un antagonist al CCR5 care interferează cu legarea HIV la momentul interacţiunii cu coreceptorul. A fost autorizat în 2007 pentru tratamentul infecţiei cu HIV în combinaţie cu alţi agenţi antiretrovirali la pacienţii experimentaţi terapeutic infectaţi doar cu virus cu tropism CCR5 (R5) rezistent la multiple medicamente. Aprobarea a fost extinsă în 2009 pentru a cuprinde pacienţii cu virus R5 neexpuşi anterior la tratament. Dacă se ia în considerare folosirea maraviroc, trebuie efectuat un test de determinare a tropismului coreceptorului, pentru a fi siguri că potenţialul pacient are un virus R5. În studiile de fază III la pacienţii experimentaţi terapeutic randomizaţi pentru a primi terapie optimală plus maraviroc sau placebo, 61% dintre cei cărora li s-a administrat maraviroc au atins niveluri de ARN al HIV <400 de copii/mL, faţă de 28% dintre pacienţii randomizaţi în grupul placebo. În cazul administrării maraviroc a fost raportată hepatotoxicitate asociată reacţiei alergice. Printre principalele efecte secundare se numără ameţeala datorată hipotensiunii ortostatice, tusea, febra, frisoanele, erupţiile, mialgiile şi durerile articulare şi epigastralgiile. Maraviroc este un substrat al CYP3A şi Pgp, iar doza recomandată variază în funcţie de medicaţia administrată concomitent. În combinaţie cu analogii nucleozidici tipranavir/ritonavir, enfuvirtidă şi/sau nevirapină, doza este de 300 mg de două ori pe zi. În prezenţa inhibitorilor CYP3A, cum ar fi majoritatea inhibitorilor de protează, doza este de 150 mg de două ori pe zi. În prezenţa inductorilor de CYP3A, precum efavirenz, doza este de 600 mg de două ori pe zi.

Cea mai nouă clasă de compuşi antiretrovirali este reprezentată de *inhibitorii de integrază*. *Raltegravir* este un inhibitor al enzimei virale integrază şi este primul aprobat din această clasă. Elvitegravir este inclus în prezent în studii clinice. Raltegravir a fost aprobat în 2007 pentru tratamentul infecţiei cu HIV în combinaţie cu alţi agenţi, la pacienţii experimentaţi terapeutic, iar aprobarea a fost extinsă în 2009 pentru a cuprinde şi pacienţii netrataţi anterior. Raltegravir prezintă o gamă variată de efecte împotriva HIV-1 şi HIV-2, inclusiv împotriva virusurilor cu mutaţii de rezistenţă multiple la alte clase de medicamente. La fel ca în cazul altor câtorva compuşi, rezistenţa la raltegravir apare în detrimentul fitnessului replicativ. În două studii de fază III în care 463 de pacienţi cu rezistenţă la trei clase de medicamente antiretrovirale au fost randomizaţi pentru a primi un regim de bază optimizat cu raltegravir sau placebo, 76% dintre cei care au primit raltegravir au atins niveluri ale ARN al HIV <400 de copii/mL, comparativ cu 41% dintre pacienţii randomizaţi în braţul placebo. Spre deosebire de multe alte medicamente antiretrovirale, profilul de reacţii adverse al raltegravir este minim, similar observat în cazul celor două grupuri.

PRINCIPIILE DE TRATAMENT Principiile de tratament al infecţiei cu HIV au fost postulate de o comisie sponsorizată de Departamentul pentru Sănătate şi Servicii Sociale al SUA ca grup de lucru al Departamentului NIH al Consiliului de Cercetare pentru SIDA. Aceste principii sunt rezumate în **Tabelul 93-22**. Aşa cum este menţionat în cadrul acestor recomandări, TARC al infecţiei cu HIV nu conduce la eradicarea sau vindecarea acesteia. Deciziile cu privire la terapie trebuie să ia în considerare faptul că este vorba despre o infecţie cronică. Deşi terapia precoce este în general o regulă în bolile infecţioase, instituirea imediată a tratamentului în cazul oricărei persoane cu infecţie cu HIV în momentul diagnosticului poate să nu fie o decizie prudentă, iar deciziile terapeutice trebuie să fie construite pe baza balanţei dintre riscuri şi beneficii. Pacienţii la care se iniţiază terapia antiretrovirală trebuie să fie dispuşi să urmeze tratamentul pe toată durata vieţii şi să înţeleagă importanţa aderenţei la regimul prescris. Importanţa aderenţei este ilustrată de faptul că întreruperea tratamentul se asociază cu creşterea rapidă a nivelurilor de ARN al HIV, scăderea rapidă a numărului de limfocite T CD4+ şi risc crescut de progresie clinică. Deşi pare rezonabilă presupunerea conform căreia complicaţiile asociate TARC ar putea fi minimizate de regimuri create pentru a reduce expunerea la aceste medicamente, toate eforturile depuse în acest scop au fost în mod paradoxal asociate cu efecte adverse severe la pacienţii randomizaţi să primească terapie intermitentă. Acest fapt sugerează că unele efecte adverse severe „neasociate cu SIDA", precum infarctul miocardic şi accidentul vascular cerebral, ar putea fi legate de replicarea HIV. Astfel, cu excepţia situaţiei în care există contraindicaţii din cauza riscului de toxicitate, pacienţii la care s-a iniţiat TARC trebuie să rămână pe TARC.

În prezent, o abordare rezonabilă este iniţierea TARC la orice persoană cu sindrom asociat HIV acut, la femeile însărcinate, la pacienţii cu boli definitorii pentru SIDA, pacienţii cu nefropatie asociată HIV, la cei cu infecţie cu virusul hepatitic B când este indicat tratamentul hepatitei B, la pacienţii cu boală asimptomatică dacă numărul

TABELUL 93-22

PRINCIPIILE DE TRATAMENT AL INFECȚIEI CU HIV

1. Replicarea HIV continuă conduce la afectarea sistemului imunitar și la progresia spre SIDA.
2. Nivelurile plasmatice de ARN al HIV indică magnitudinea replicării HIV și rata de distrugere a limfocitelor T CD4+. Numărul de limfocite T CD4+ indică nivelul actual de competență a sistemului imunitar.
3. Ratele de progresie a bolii diferă în funcție de persoană, iar deciziile terapeutice trebuie individualizate pe baza nivelurilor plasmatice de ARN al HIV și a numărului de limfocite T CD4+.
4. Supresia maximă a replicării virale este obiectivul terapiei; cu cât este mai mare supresia, cu atât este mai puțin probabilă apariția cvasispeciilor rezistente la medicamente.
5. Cele mai eficiente strategii terapeutice implică inițierea simultană a unor combinații de medicamente anti-HIV eficace, cu care pacientul nu a fost tratat în trecut și care nu prezintă rezistență încrucișată cu agenții antiretrovirali pe care pacientul i-a primit deja.
6. Medicamentele antiretrovirale folosite în cadrul regimurilor terapeutice combinate trebuie utilizate în funcție de dozele și de orarul de administrare optime.
7. Numărul de medicamente disponibile este limitat. Orice decizie cu privire la terapia antiretrovirală are un impact pe termen lung asupra opțiunilor viitoare ale pacientului.
8. Femeile trebuie să primească terapie antiretrovirală optimă, indiferent de prezența sau absența sarcinii.
9. Aceleași principii se aplică în cazul adulților și al copiilor. Tratamentul copiilor infectați cu HIV implică considerații unice de ordin farmacologic, virusologic și imunologic.
10. Complianța este o componentă importantă pentru a asigura efectul maxim al unui regim terapeutic dat. Cu cât este mai simplă schema terapeutică, cu atât este mai ușor pentru pacient să fie compliant.

Sursa: Modificat după *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS, și Henry J. Kaiser Family Foundation.

TABELUL 93-23

INDICAȚIILE PENTRU INIȚIEREA TERAPIEI ANTIRETROVIRALE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV

I. Sindromul de infecție acută
II. Infecție cronică
  A. Boală simptomatică (inclusiv nefropatia asociată HIV)
  B. Boală asimptomatică
    1. Numărul limfocitelor T CD4+ <500/μL[a]
    2. Sarcină
III. Profilaxie postexpunere

[a] Aceasta este o problemă controversată. Unii experți ar trata toți pacienții, indiferent de numărul de limfocite T CD4+.
Sursa: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

de limfocite T CD4+ este <500/μL (**Tabelul 93-23**). Sunt în desfășurare studii clinice pentru a determina importanța unei intervenții chiar mai precoce, iar unii experți ar iniția terapia antiretrovirală la orice pacient cu infecție cu HIV. În plus, se dorește administrarea unei terapii cu durata de 6 săptămâni la persoanele neinfectate imediat după o expunere cu risc crescut la HIV. Sunt în desfășurare studii pentru a defini rolul profilaxiei preexpunere. Pentru pacienții diagnosticați cu infecții oportuniste și infecție cu HIV concomitente se poate lua în considerare amânarea cu 2-4 săptămâni a inițierii terapiei antiretrovirale, perioadă în care tratamentul să se concentreze pe infecția oportunistă. Deși nu este dovedit, se consideră că această amânare poate scădea severitatea oricărui sindrom inflamator de reconstrucție imună ulterior, prin scăderea încărcăturii antigenice a infecției oportuniste.

Odată luată decizia inițierii terapiei, medicul trebuie să hotărască ce medicamente să utilizeze ca prima schemă terapeutică. Decizia legată de alegerea medicamentelor nu va afecta doar răspunsul imediat la terapie, ci va avea implicații și asupra opțiunilor legate de viitoarele regimuri terapeutice. Schema de tratament inițială este de obicei cea mai eficientă, în măsura în care virusul nu a dezvoltat încă rezistență semnificativă. Având în vedere că pacienții pot fi infectați cu virusuri cu mutații de rezistență la medicamente, se recomandă ca genotipul viral să fie stabilit înainte de inițierea terapiei, pentru a optimiza selecția agenților antiretrovirali. Cele trei opțiuni pentru terapia inițială folosite cel mai frecvent în prezent cuprind trei combinații diferite de trei medicamente. Primul regim terapeutic cuprinde un analog nucleotidic și unul nucleozidic (tenofovir și emtricitabină) și un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază (efavirenz). Al doilea regim terapeutic implică folosirea unui inhibitor de protează amplificat cu ritonavir (atazanavir sau darunavir) în locul inhibitorului non-nucleozidic de revers-transcriptază. A treia schemă terapeutică este formată dintr-un inhibitor de integrază (raltegravir) în locul inhibitorului non-nucleozidic de revers-transcriptază. Din nefericire, în prezent nu există date clare care să realizeze distincțiile între aceste trei abordări. După inițierea terapiei, se anticipează scăderea rapidă, de cel puțin 1-log (de zece ori), a nivelurilor plasmatice de ARN al HIV în decurs de 1-2 luni și apoi scăderea mai lentă a nivelurilor plasmatice de ARN al HIV, până la <50 copii per mililitru în decurs de 6 luni. În aceeași perioadă trebuie să apară creșterea numărului de limfocite T CD4+ la 100-150/μL, aceasta fiind bruscă mai ales în prima lună de terapie. Ulterior trebuie anticipată o creștere a numărului de limfocite T CD4+ cu 50-100 de celule/an până când numărul se apropie de valoarea normală. Mulți clinicieni consideră că eșecul atingerii acestor obiective este o indicație pentru schimbarea terapiei. Alte motive de modificare a tratamentului sunt scăderea persistentă a numărului de limfocite T CD4+, creșterea semnificativă a nivelurilor de ARN al HIV la >100 copii/mL, agravarea stării clinice și toxicitatea medicamentelor (**Tabelul 93-24**). La fel ca în cazul inițierii terapiei, modificarea acesteia poate

TABELUL 93-24

INDICAȚIILE PENTRU MODIFICAREA TERAPIEI ANTIRETROVIRALE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CU HIV[a]

Scăderea cu mai puțin de 1-log a ARN-ului HIV plasmatic la 4 săptămâni de la inițierea terapiei
Creșterea semnificativă reproductibilă (≥3 ×) de la nadir a nivelului de ARN al HIV plasmatic, neatribuită infecției intercurente, vaccinării sau metodologiei de testare
Scăderea persistentă a numărului de limfocite T CD4+
Deteriorarea stării clinice
Efecte adverse

[a] În general, modificarea ar trebui să implice începerea tratamentului cu cel puțin două medicamente presupus eficiente la pacientul dat. Excepția este dată de situația în care schimbarea se realizează pentru gestionarea efectelor toxice, caz în care o singură substituție este rezonabilă.
Sursa: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

avea un impact de lungă durată asupra opțiunilor terapeutice viitoare. Când se modifică tratamentul din cauza eșecului acestuia (progresie clinică sau agravarea parametrilor de laborator), este important să se încerce să se asigure un tratament cu cel puțin două medicamente active noi. Această decizie poate fi ghidată de testele de rezistență (vezi mai jos). La pacientul la care modificarea este realizată din cauza toxicității medicamentelor, simpla înlocuire a unui medicament este rezonabilă. Trebuie punctat că, în încercarea de elucidare a toxicității agenților terapeutici, este recomandată oprirea terapiei o perioadă, pentru a distinge între toxicitatea medicamentoasă și progresia bolii. Efectele toxice vor începe să dispară de obicei în decurs de 1-2 săptămâni. Înainte de a modifica un regim terapeutic din cauza eșecului medicamentelor, este important să ne asigurăm că pacientul a fost aderent la regimul prescris. La fel ca în cazul terapiei inițiale, cu cât este mai simplă noua schemă de tratament, cu atât este mai ușor pentru pacient să fie compliant. Nivelurile plasmatice ale ARN al HIV și numărul de limfocite T CD4+ trebuie monitorizate la fiecare 3-6 luni în timpul terapiei și mai frecvent dacă se are în vedere modificarea tratamentului sau imediat după această schimbare.

În încercarea de a determina schema terapeutică optimă pentru terapia inițială sau pentru un pacient la care regimul terapeutic actual nu dă rezultate, trebuie încercată măsurarea sensibilității la medicamentele antiretrovirale prin genotiparea sau fenotiparea cvasispeciilor de HIV și determinarea dozelor adecvate prin măsurarea concentrațiilor medicamentelor. Genotiparea se poate realiza prin secvențierea didezoxinucleotidelor, prin hibridizarea fragmentelor de ADN sau prin testele de hibridizare liniară (*line probe assay*). Testele fenotipice măsoară tipic activitatea enzimelor virale în prezența sau în absența concentrațiilor diferite ale diverselor medicamente și au fost folosite și pentru a determina tropismul coreceptorului. Aceste teste vor detecta în general cvasispeciile prezente cu o frecvență ≥10%. Se recomandă în general ca testele de rezistență să fie utilizate în alegerea terapiei inițiale în situațiile în care riscul de transmitere a virusurilor rezistente este mare (precum în SUA sau Europa) și a noilor scheme terapeutice la pacienții la care se înregistrează eșec virusologic în timpul tratamentului. Testele de rezistență pot fi valoroase în special pentru distingerea virusului rezistent la medicamente la care pacientul este slab compliant. Din cauza ratei rapide cu care virusurile rezistente la medicamente revin la tipul sălbatic, se recomandă ca testele de rezistență efectuate în cazul eșecului medicamentos să fie efectuate în timp ce pacientul urmează încă acest tratament. Măsurarea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor poate fi utilizată pentru ajustarea individuală a tratamentului. Coeficientul de inhibiție, definit ca minimul nivelului plasmatic/CI_{50} al virusului pacientului, este folosit de unii clinicieni pentru a determina corectitudinea dozelor din cadrul unui anumit regim terapeutic. În pofida tuturor eforturilor, vor exista în continuare pacienți cu niveluri crescute ale replicării HIV în timp ce primesc cea mai bună terapie disponibilă. Acești pacienți vor avea beneficii dacă vor continua să urmeze terapia antiretrovirală, chiar și dacă aceasta nu are un efect supresiv complet.

Pe lângă medicamentele aprobate discutate mai sus, în prezent sunt evaluate multe medicamente experimentale ca posibile tratamente ale infecției cu HIV. Sunt elaborate strategii terapeutice care interferează practic cu fiecare etapă a ciclului replicativ al virusului (Fig. 93-3). În plus, pe măsură ce se descoperă noi date cu privire la rolul sistemului imunitar în controlarea replicării virale, sunt dezvoltate strategii suplimentare, numite generic „imunoterapie", ca o componentă complementară a terapiei antiretrovirale. Printre agenții antiretrovirali aflați în primele studii clinice se numără analogi nucleozidici și nucleotidici, inhibitori de protează, inhibitori de fuziune și antagoniști ai receptorilor și coreceptorilor și inhibitori de integrază, precum și noi strategii antivirale, printre care acizii nucleici antisens și inhibitorii de maturare. În rândul terapiilor cu bază imunologică evaluate în prezent se numără IFN-α, transplantul de măduvă osoasă, transferul adoptiv de limfocite modificate genetic care să fie rezistente la infecție sau să amplifice imunitatea specifică HIV, imunoterapia activă cu HIV inactivat sau cu componentele lui, IL-7 și IL-15.

HIV ȘI PERSONALUL SANITAR

Personalul sanitar, în special cei care intră în contact cu un număr mare de pacienți infectați cu HIV, prezintă un risc mic, dar clar, de a deveni infectați cu HIV din cauza activității profesionale (vezi „Transmiterea profesională a HIV: personalul sanitar, personalul de laborator și din unitățile de asistență medicală", mai sus în acest capitol). Primul caz de transmitere a HIV de la un pacient la un lucrător din domeniul sanitar a fost raportat în 1984. Transmiterea profesională

a HIV a fost raportată în majoritatea țărilor, dar nu sunt disponibile datele de supraveghere la nivel global, necesare pentru a estima adevărata amploare a acestei probleme.

În SUA, între 1981 și 2006, la 57 de lucrători din domeniul sanitar la care analiza cazului a fost completă s-a documentat seroconversia HIV după expunerea profesională. Tipurile de expunere care au condus la apariția infecției au fost următoarele: 48 de expuneri percutanate (plagă înțepată/tăiată), 5 expuneri cutaneo-mucoase (la nivelul membranelor mucoase și/sau al tegumentului), 2 cazuri cu ambele tipuri de expunere (percutanată și cutaneo-mucoasă) și 2 cazuri în care calea de transmitere a fost necunoscută. Dintre cei 57 de lucrători din domeniul sanitar, 49 au fost expuși la sânge infectat cu HIV, 3 la concentrat viral în laborator, unul la fluide vizibil sangvinolente și 4 la lichid nespecificat. Printre persoanele cu seroconversie documentată s-au numărat 19 lucrători în laborator (dintre care 16 lucrau în laboratoare clinice), 24 de asistente medicale, 6 medici, 2 tehnicieni chirurgicali, un tehnician de dializă, un terapeut de fizioterapie respiratorie, un ajutor sanitar, un îmbălsămător/tehnician la morgă și 2 menajere/lucrători în curățenie. În plus, au fost raportate cel puțin 140 de cazuri posibile de infecție cu HIV dobândită profesional în rândul personalului sanitar din SUA. Numărul celor care chiar au dobândit această infecție prin expunere profesională nu este cunoscut. Analizate în ansamblu, datele provenite din câteva studii mari sugerează că riscul de infectare cu HIV după expunerea percutanată la sânge contaminat cu HIV este de 0,3%, iar după expunerea membranelor mucoase, de 0,09%. Deși au fost documentate cazuri de transmitere a HIV după expunerea pielii cu leziuni, riscul mediu de transmitere în acest fel nu a fost cuantificat cu precizie, dar se estimează că este mai mic decât riscul în cazul expunerii mucoaselor. Riscul de transmitere după expunerea la fluide sau țesuturi, cu excepția sângelui infectat cu HIV, nu a fost cuantificat, dar este probabil considerabil mai scăzut decât în cazul expunerii la sânge. Un studiu de seroprevalență care a cuprins 3 420 de chirurgi ortopezi, dintre care 75% practicau într-o zonă cu o prevalență relativ mare a infecției cu HIV și 34% au raportat expunere percutanată la sângele pacienților (de obicei printr-un accident care a implicat un ac de sutură), nu a evidențiat cazuri de posibilă infecție profesională, acest fapt sugerând că riscul infecției cauzate de acele de sutură ar putea fi considerabil mai mic decât în cazul acelor de puncție (tubulare).

Majoritatea cazurilor de seroconversie a lucrătorilor din domeniul sanitar au loc din cauza plăgilor înțepate cu acul. Când se iau în considerare circumstanțele care conduc la producerea plăgilor prin înțepare cu acul, este evident că respectarea recomandărilor standard cu privire la gestionarea obiectelor ascuțite ar conduce la scăderea semnificativă a acestui tip de accident. Într-un studiu, 27% dintre înțepăturile cu ac au fost rezultatul plasării improprii a acului (peste jumătate au fost cauzate de reacoperirea acului cu capacul de plastic protector), 23% au apărut în timpul încercării de a instala un cateter venos, 22% au apărut în timpul recoltărilor de sânge, 16% au fost asociate cu o injecție i.m. sau s.c. și 12% cu perfuzie i.v.

Clinicienii trebuie să considere că potențialele expuneri profesionale la HIV sunt situații medicale de urgență, pentru a asigura managementul postexpunere rapid și posibila administrare a profilaxiei antiretrovirale postexpunere (PPE). Recomandările cu privire la PPE trebuie să ia în considerare faptul că o varietate de circumstanțe determină riscul de transmitere a HIV din cauza expunerii profesionale. Cu privire la acest aspect, câțiva factori au fost asociați cu un risc crescut de transmitere profesională a infecției cu HIV, incluzând leziunea profundă, prezența vizibilă a sângelui pe dispozitivul care cauzează expunerea, leziunea provocată de un dispozitiv plasat în vena sau artera pacientului-sursă, boala în stadiu terminal a pacientului-sursă și lipsa TARC postexpunere în cazul persoanei expuse. Alte probleme importante când se ia în considerare PPE în cazul personalului sanitar sunt sarcina cunoscută sau suspectată, alăptarea la sân, posibilitatea expunerii la virus rezistent la medicamente și toxicitatea regimurilor PPE. Indiferent de decizia de a folosi PPE, plaga trebuie curățată imediat și trebuie aplicat un antiseptic. Dacă se ia decizia de administrare a PPE, ghidul Serviciului de Sănătate Publică al SUA recomandă (1) o combinație de doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază administrați timp de 4 săptămâni, în cazul expunerilor mai puțin importante, sau (2) o combinație de doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază plus un al treilea agent, administrați timp de 4 săptămâni, în cazul expunerilor mai importante. Majoritatea clinicienilor administrează această ultimă variantă terapeutică în cazurile în care se ia decizia de instituire a tratamentului. Recomandările detaliate sunt disponibile în *Ghidul actualizat al Serviciului de Sănătate Publică al SUA pentru managementul expunerii profesionale la HIV și recomandările pentru profilaxia postexpunere* (CDC).

Pentru a se consulta cu privire la tratamentul expunerilor profesionale la HIV și la alți agenți patogeni transmiși prin sânge, clinicianul care tratează pacientul expus poate suna la Linia Națională a Clinicienilor privind Profilaxia Post-Expunere din SUA (PEPline), tel. 888-448-4911. Acest serviciu este gratuit și disponibil 24 de ore din 24. (Informații suplimentare sunt disponibile pe internet la *www.nccc.uscf.edu*.) PEPline poate fi utilă mai ales în situații provocatoare, precum cea în care este suspectată o tulpină de HIV rezistentă la medicamente sau lucrătorul din domeniul sanitar este o femeie însărcinată.

Personalul sanitar poate minimiza riscul profesional de infecție cu HIV respectând recomandările CDC din iulie 1991, care includ: folosirea precauțiilor universale; interzicerea contactului direct cu pacientul, dacă are leziuni exsudative sau dermatită secretorie; dezinfectarea și sterilizarea instrumentelor refolosibile utilizate în procedurile invazive. Premisa precauțiilor universale este aceea că fiecare probă va fi manipulată ca și cum ar proveni de la cineva infectat cu un agent patogen transmisibil sangvin. Astfel, toate probele sunt dublu ambalate, se poartă mănuși în momentul recoltării sângelui, iar suprafețele se dezinfectează imediat cu clor.

În încercarea de a avea o perspectivă asupra acestui risc mic, dar existent, al personalului din sistemul sanitar, este important de subliniat că ~200 de lucrători din domeniul sanitar decedează în fiecare an ca rezultat al dobândirii hepatitei B la locul de muncă. Tragedia în această situație

este că infecțiile și decesele din cauza hepatitei B ar putea fi scăzute drastic prin utilizarea mai extinsă a vaccinului anti-virusul hepatitic B (VHB). Riscul infecției cu VHB consecutiv unor înțepături de ac de la un pacient cu hepatită cu antigen pozitiv este mult mai mare decât riscul infecției cu HIV (vezi „Transmiterea" mai sus). Sunt multe exemple de înțepături de ac în cazul cărora pacientul a fost pozitiv pentru VHB și HIV, dar lucrătorul sanitar s-a infectat doar cu VHB. Din acest motiv este recomandabil, având în vedere prevalența ridicată a infecției cu VHB la pacienții cu infecție cu HIV, ca tot personalul sanitar care îngrijește pacienți infectați cu HIV să fie vaccinat împotriva VHB.

Tuberculoza este o altă infecție comună la pacienții cu infecție cu HIV ce poate fi transmisă la personalul sanitar. Din acest motiv, toți lucrătorii sanitari trebuie să-și cunoască statusul IDR la PPD, să îl verifice anual și să primească izoniazidă timp de 6 luni dacă reacția cutanată devine pozitivă. În plus, toți pacienții la care se are în vedere diagnosticul de tuberculoză trebuie izolați respirator imediat, în așteptarea rezultatelor analizelor. Apariția de microorganisme rezistente la multiple medicamente (MDR), inclusiv a tulpinilor de *M. tuberculosis* cu rezistență extinsă la medicamente identificate în Africa, a transformat tuberculoza într-o problemă din ce în ce mai importantă pentru personalul sanitar. Acest lucru este valabil mai ales pentru acei lucrători cu infecție cu HIV preexistentă.

Una dintre cele mai dificile probleme care apar în relația dintre personalul medical și pacienți este cea a transmiterii infecției de la personalul medical infectat cu HIV la pacienți. Acest fapt este discutat în cadrul capitolului „Transmiterea profesională a HIV: personalul sanitar, personalul de laborator și din unitățile de asistență medicală". Teoretic, aceleași precauții universale folosite pentru protejarea personalului medical de pacientul cu infecție cu HIV vor proteja și pacientul de personalul infectat.

UN VACCIN CARE SĂ PREVINĂ INFECȚIA CU HIV

Pornind de la faptul că și comportamentul uman, în special cel sexual, este extrem de dificil de schimbat, o modalitate esențială pentru prevenirea răspândirii infecției cu HIV rămâne apariția unui vaccin sigur și eficient. În trecut vaccinurile au asigurat o metodă sigură, economică și eficientă pentru prevenirea bolilor, a dizabilităților și a deceselor cauzate de bolile infecțioase. Vaccinurile cu succes se bazează în cea mai mare parte pe presupunerea că organismul poate produce un răspuns imun adecvat față de bacteria sau virusul în cauză în timpul infecției dobândite pe cale naturală și că vaccinul va mima răspunsul natural la infecție. Chiar și în cazul bolilor grave precum variola, poliomielita, rujeola și gripa, corpul elimină în marea majoritate a cazurilor agentul infecțios și asigură protecție, în general pe toată durata vieții, față de expunerea viitoare. Din nefericire, acest lucru nu se întâmplă în cazul infecției cu HIV, deoarece răspunsul imun natural împotriva acesteia nu este capabil să elimine virusul din corp și au fost raportate cazuri de suprainfecție. Unii dintre factorii care contribuie la natura problematică a dezvoltării unui vaccin anti-HIV sunt: caracterul foarte mutagen al virusului, posibilitatea transmiterii infecției prin virus asociat sau nu unei celule, integrarea provirusului HIV în genomul celulei țintă și posibilitatea rămânerii într-o formă latentă fără să fie expus sistemului imunitar, necesitatea probabilă a dezvoltării unei imunități eficiente la nivelul mucoaselor și datele exacte ale imunității protectoare față de infecția cu HIV dificil de stabilit. Unele persoane infectate cu HIV sunt nonprogresivi pe termen lung, iar mai multe persoane au fost expuse la HIV de mai multe ori, dar nu au fost infectate. Aceste fapte sugerează că există elemente ale apărării gazdei sau un răspuns imun specific HIV cu potențial protector. Primele încercări de dezvoltare a unui vaccin folosind proteina de anvelopă gp120, cu scopul de a induce anticorpi neutralizanți la oameni, au fost realizate prin inducerea anticorpilor neutralizanți la primatele nonumane. Semnificația testelor de laborator nu era cunoscută la acel moment, iar antiserul produs nu a reușit să neutralizeze tulpinile de HIV primare cultivate și testate în celulele mononucleare din sângele periferic proaspăt. În legătură cu acest aspect, două studii de fază III au fost realizate în SUA și în Thailanda folosind gp120 solubilă, iar vaccinurile nu au reușit să protejeze voluntarii de infecția cu HIV. În mai multe studii efectuate pe maimuțe folosind vaccinuri care induc răspunsuri imune predominant celulare (ale limfocitelor T), maimuțele nu au fost protejate împotriva infecției, dar vaccinul a scăzut explozia inițială a viremiei după infecția acută și a scăzut temporar nivelul de referință (*set point*) viral. Deoarece majoritatea infecțiilor cu HIV transmise sexual apar când partenerul de la care se realizează transmiterea prezintă niveluri mari ale viremiei (de exemplu, în timpul fazei acute a infecției cu HIV sau al fazei avansate a bolii, când încărcătura virală este mare), un asemenea vaccin, care ar putea limita creșterea inițială a viremiei în infecția primară și ar putea scădea *set point*-ul viral stabilit, ar putea avea beneficii pentru aceste persoane, precum și pentru partenerii lor sexuali. Totuși, în cadrul studiilor clinice la oameni, un asemenea „vaccin pentru limfocitele T" nu a reușit să scadă explozia inițială a viremiei sau nivelul de referință viral după dobândirea infecției. Recent, un vaccin care folosește un poxvirus ca vector ce exprimă diferite proteine virale, urmate de amplificarea proteinei de anvelopă, a fost testat în cadrul unui studiu clinic pe 16 000 de persoane, efectuat în Thailanda, în rândul heterosexualilor cu prevalență scăzută. Vaccinul a oferit primul semnal pozitiv, deși modest, raportat vreodată în cadrul unui studiu cu privire la un vaccin anti-HIV, demonstrând o protecție de 31% împotriva dobândirii infecției. Un asemenea rezultat nu este cu siguranță o justificare suficientă pentru folosirea în clinică a acestui vaccin, dar reprezintă un prim pas important în direcția dezvoltării unui vaccin sigur și eficient împotriva infecției cu HIV. Următorul pas important este determinarea corelațiilor la nivel imunitar care au asigurat protecția modestă împotriva infecției.

PROFILAXIE

Educația, consilierea și modificarea comportamentului sunt pietrele de temelie ale strategiei de prevenție a infecției cu HIV. O problemă majoră în SUA și în alte țări este faptul că multe infecții sunt transmise de cei care nu știu

că sunt infectați. Dintre cele 1,1 milioane de persoane din SUA infectate cu HIV, se estimează că 21% nu își cunosc statusul și astfel, prin comportamentul lor, pot pune în pericol alte persoane. Cu privire la această problemă, CDC a recomandat recent ca testarea pentru HIV să facă parte din analizele medicale de rutină și ca toate persoanele cu vârste între 13 și 64 de ani să fie informate cu privire la testare și să fie testate, fără a fi necesar consimțământul informat scris. Persoana poate „să nu opteze" pentru testare, dar dacă nu este cazul, testul va fi realizat de rutină. Pe lângă identificarea persoanelor care ar avea un beneficiu dacă s-ar institui TARC, informațiile dobândite prin această abordare ar putea fi folosite ca bază a programelor de modificare a comportamentului, atât în cazul persoanelor infectate cu HIV care nu știu că sunt infectate și care ar putea infecta și alte persoane, cât și în cazul celor neinfectate cu un comportament cu risc. Practicarea „sexului mai sigur" este cea mai eficientă metodă pentru persoanele neinfectate active sexual de a evita contractarea infecției cu HIV și pentru cele infectate de a evita răspândirea infecției. Abstinența de la relațiile sexuale reprezintă singura metodă absolută pentru a preveni transmiterea sexuală a infecției cu HIV. Totuși, pentru multe persoane această practică nu este fezabilă și există multe practici sexuale relativ sigure care ar putea scădea marcat riscul de transmitere a infecției cu HIV. Partenerii angajați în relații sexuale monogame care doresc să fie liniștiți cu privire la siguranță trebuie să fie testați amândoi pentru HIV. Dacă ambii sunt negativi, trebuie să înțeleagă că orice abatere de la monogamie îi expune riscului pe ambii parteneri. Discuțiile deschise cu privire la importanța sincerității în aceste relații trebuie încurajate. Când nu se cunoaște statusul HIV al oricăruia dintre parteneri sau când unul dintre ei este pozitiv, există mai multe opțiuni. Folosirea prezervativelor poate scădea marcat riscul de transmitere a infecției cu HIV. Trebuie avut în vedere faptul că prezervativele nu sunt eficiente 100% în prevenirea infecției cu HIV și că există o rată de eșec de 10% a prezervativelor folosite în scop contraceptiv. Majoritatea acestor eșecuri sunt cauzate de rupere sau de utilizarea inadecvată, cum ar fi nefolosirea prezervativului pe toată perioada actului sexual. Prezervativele din latex sunt de preferat, deoarece s-a arătat că virusul poate pătrunde prin prezervativele din piele naturală. Gelurile pe bază de petrol nu trebuie folosite niciodată pentru lubrifierea prezervativului, deoarece pot crește probabilitea de rupere a acestuia. Unii bărbați homosexuali practică felația ca activitate „cu risc minim" comparativ cu actul sexual anal. Trebuie subliniat faptul că felația receptivă nu reprezintă deloc sex sigur și, deși incidența de transmitere prin felație este considerabil mai mică decât în cazul actului sexual vaginal sau anal, au fost documentate cazuri de transmitere a HIV când felația receptivă a fost singurul act sexual efectuat (vezi „Transmiterea", mai sus). Substanțele microbicide cu administrare topică la nivel anal și vaginal sunt studiate în mod activ ca modalitate de evitare a infecției când partenerul activ nu folosește prezervativ. În 2010, un microbicid topic care conținea un gel cu 1% tenofovir s-a dovedit, într-un studiu clinic din Africa de Sud, eficient în proporție de 39% în prevenirea contractării infecției cu HIV la femeile cu contacte sexuale vaginale. Trei studii clinice efectuate în Africa de Sud, Uganda și Kenya, care au cuprins adulți heterosexuali, au arătat că circumcizia conduce la reducerea cu 50-65% a contractării infecției cu HIV la pacientul circumcis. În mod clar, această abordare are un potențial considerabil ca strategie de prevenire a infecției cu HIV și este adoptată în prezent în țările în curs de dezvoltare ca o componentă a prevenției HIV. În 2010, un studiu cu privire la profilaxia preexpunere în care au fost folosite două medicamente (tenofovir plus emtricitabină; vezi „Tratament", mai sus), cu administrare zilnică la bărbații neinfectați care întrețin relații sexuale cu alți bărbați și la femeile transsexuale, a arătat o eficacitate de 44%. Când participanții au avut un nivel crescut de aderență la schema terapeutică, nivelul de protecție a crescut la 73%. Tot în 2010, un studiu a demonstrat că tratamentul antiretroviral al partenerului infectat în cadrul unei relații discordante pentru HIV a asigurat o protecție de 92% partenerului neinfectat.

Cea mai bună metodă de prevenire a transmiterii infecției cu HIV în rândul UDI este încetarea utilizării drogurilor injectabile. Din nefericire, acest lucru este extrem de greu de obținut dacă persoana respectivă nu intră într-un program de tratament. Pentru cei care nu vor sau nu pot să intre într-un program de tratament antidrog și care continuă să se injecteze, evitarea utilizării în comun a acelor și a dispozitivelor auxiliare este următoarea cea mai bună metodă de a evita transmiterea infecției. Totuși, factorii culturali și sociali care contribuie la utilizarea în comun a dispozitivelor auxiliare sunt complecși și dificil de depășit. În plus, acele și seringile pot fi dificil de procurat. În aceste condiții, dispozitivele auxiliare ar trebui curățate cu o soluție virucidă, precum hipocloritul de sodiu diluat (înălbitorul casnic). Datele ce provin din câteva studii au arătat că programele care oferă ace sterile dependenților în schimbul acelor utilizate au avut ca rezultat scăderea transmiterii HIV fără a crește utilizarea drogurilor injectabile. Este important pentru UDI să fie testați pentru infecția cu HIV și consiliați pentru a evita transmiterea către partenerii lor sexuali. Diseminarea secundară și terțiară a infecției cu HIV pe cale heterosexuală în contextul utilizării frecvente a drogurilor intravenoase a crescut foarte mult în SUA, în special în rândul afro-americanilor. Există studii în desfășurare pentru a determina siguranța și eficacitatea administrării medicamentelor antiretrovirale înainte de expunere pentru a preveni infecția cu HIV.

Transmiterea HIV prin transfuzii de sânge sau produse derivate din sânge a scăzut dramatic printr-o combinație reprezentată de screeningul tuturor donatorilor pentru infecția cu HIV prin teste pentru anticorpi și acid nucleic și autodenunțarea persoanelor cu risc de infecție cu HIV. În plus, concentratele de factori ai coagulării sunt tratate termic, eliminând esențial riscul hemofilicilor ce primesc aceste produse. Transfuziile autologe sunt preferabile transfuziilor de la un alt individ. Totuși, constrângerile logistice, precum și situațiile neprevăzute în care se realizează cele mai multe transfuzii, fac ca această abordare să fie dificil de pus în practică. În prezent, în SUA, riscul de a deveni infectat cu HIV printr-o transfuzie de sânge este de 1 la 1,5 milioane.

Tratamentul mamei infectate cu HIV cu terapie antiretrovirală în timpul sarcinii și a nou-născutului în primele

săptămâni post-partum s-a dovedit foarte eficient în scăderea dramatică a transmiterii materno-fetale a HIV. În situațiile precum cele din anumite țări în curs de dezvoltare, unde gravidele se prezintă într-o unitate sanitară frecvent în travaliu, administrarea unei cure scurte (chiar și o singură doză dintr-un medicament) de terapie antiretrovirală mamei în timpul travaliului și nou-născutului în primele 48 de ore post-partum a fost de asemenea eficientă în scăderea incidenței transmiterii materno-fetale a HIV.

HIV poate fi transmis prin laptele matern și colostru. Interzicerea alăptării la sân nu se poate practica în țările în curs de dezvoltare, unde necesitățile nutritive nu pot fi puse în balanță cu riscul de transmitere a HIV. Totuși, s-a apreciat că 5-15% dintre nou-născuții din mame seropozitive și destul de norocoși să nu se infecteze intrapartum sau peripartum se infectează prin alăptare. Astfel, chiar și în țările dezvoltate trebuie evitată, pe cât este posibil, alăptarea la sân de către mama infectată. Din nefericire, acest lucru se întâmplă rar, și având în vedere dezavantajele de a împiedica alăptarea în țările în curs de dezvoltare, autoritățile sanitare din aceste țări continuă să recomande alăptarea, în ciuda potențialului de transmitere a HIV. În această privință, cea mai eficientă metodă de a preveni transmiterea materno-fetală a HIV este tratarea mamei infectate pe tot parcursul sarcinii și continuarea tratamentului în timpul alăptării și ulterior, dacă starea clinică a acesteia permite un asemenea tratament. O astfel de abordare a devenit mai fezabilă în ultimii ani, întrucât disponibilitatea tratamentului antiretroviral în țările în curs de dezvoltare a crescut, ca rezultat al programelor precum Planul de Urgență al Președintelui pentru Combaterea SIDA (PEPFAR) și Fondul Global de Luptă contra SIDA, Tuberculozei și Malariei. În țările dezvoltate precum SUA, unde laptele și formulele de lapte îmbuteliate sunt ușor accesibile, alăptarea este contraindicată când mama este seropozitivă, chiar dacă primește tratament antiretroviral.

Este clar că, pentru a controla și în final a învinge pandemia de SIDA, este esențială prevenția eficientă. Există un număr de modalități de prevenție a HIV care s-au dovedit eficiente în rândul anumitor populații țintă, dacă sunt implementate corect și dacă se aderă la ele, și există altele promițătoare în studiile clinice. Este improbabil să se obțină succese majore în prevenția HIV printr-o abordare unidimensională. Cel mai probabil vor fi necesare variate strategii combinate de prevenție, în funcție de populația țintă.

CAPITOLUL 94
GASTROENTERITELE VIRALE

Umesh D. Parashar ■ Roger I. Glass


Gastroenterita acută infecțioasă este o boală frecventă care afectează persoanele de toate vârstele din întreaga lume. Această patologie reprezintă o cauză importantă de mortalitate în rândul copiilor din țările în curs de dezvoltare, fiind responsabilă de un număr estimat de 1,8 milioane de decese anual și de până la 10-12% din toate spitalizările în rândul copiilor din țările industrializate, inclusiv din SUA. Persoanele vârstnice, în special cele cu afecțiuni medicale debilitante, prezintă de asemenea risc de complicații severe și deces din cauza gastroenteritei acute. În rândul adulților tineri sănătoși gastroenterita acută este rareori fatală, dar implică costuri medicale și financiare substanțiale, inclusiv cele datorate absenței de la locul de muncă.

Câteva virusuri enterice au fost recunoscute ca agenți etiologici importanți ai gastroenteritei acute infecțioase (**Tabelul 94-1, Fig. 94-1**). Deși majoritatea gastroenteritelor virale sunt cauzate de virusuri ARN, în acest capitol sunt incluse și virusurile ADN implicate ocazional (de exemplu, adenovirusurile de tipul 40 și 41). Afecțiunea cauzată de aceste virusuri este caracterizată de un debut brusc cu vărsături și/sau diaree, care pot fi acompaniate de febră, greață, crampe abdominale, anorexie și stare generală alterată. Așa cum este reprezentat în **Tabelul 94-2**, câteva caracteristici sunt de folos în distingerea gastroenteritelor virale de cele bacteriene. Totuși, diferențierea bazată doar pe argumente de ordin clinic sau epidemiologic este deseori dificilă, iar testele de laborator pot fi necesare pentru confirmarea diagnosticului.

CALICIVIRUSURILE UMANE

Agentul etiologic

Virusul Norwalk reprezintă tulpina prototip a unui grup de virusuri icosaedrice, rotunde, mici (27-40 nm), neanvelopate, cu caracteristici relativ amorfe ale suprafeței la vizualizarea cu microscopul electronic. Realizarea unei clasificări

TABELUL 94-1

CAUZELE VIRALE ALE GASTROENTERITELOR LA OAMENI

VIRUSUL	FAMILIA	GENOMUL	PRINCIPALA GRUPĂ DE VÂRSTĂ CU RISC	SEVERITATEA CLINICĂ	TESTELE DE DEPISTARE
Rotavirus de grup A	Reoviridae	ARN segmentat dublu catenar	Copiii cu vârsta <5 ani	+++	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Toate vârstele	++	EM, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Copiii cu vârsta <5 ani	+	EM, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	ARN monocatenar cu polaritate pozitivă	Copiii cu vârsta <5 ani	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipurile 40 și 41)	Adenoviridae	ADN dublu catenar	Copiii cu vârsta <5 ani	+/++	EM, EIA (comercial), PCR

Abrevieri: EIA, testul de imunoabsorbție enzimatică; EM, microscopie electronică; PAGE, electroforeza în gel de poliacrilamidă; PCR, reacția de polimerizare în lanț; RT-PCR, reacția PCR bazată pe revers-transcriptază.

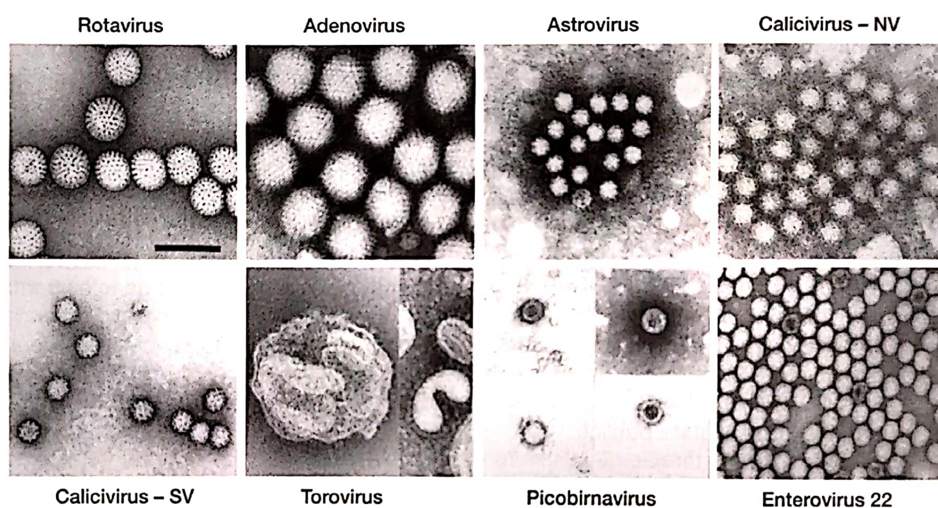


FIGURA 94-1
Agenți etiologici virali ai gastroenteritelor. NV, norovirus; SV, sapovirus.

a acestor virusuri a fost dificilă deoarece nu au fost adaptate culturilor celulare, frecvent sunt eliberate în titruri mici doar câteva zile și nu sunt disponibile modele animale de studiu în laborator. Clonarea și caracterizarea moleculară au demonstrat că virusurile au genom ARN monocatenar cu polaritate pozitivă și lungime de 7,5 kb și că posedă o singură proteină asociată virionului, similară celei a calicivirusurilor tipice, cu masa moleculară de 60 kDa. Pe baza caracteristicilor moleculare, aceste virusuri se clasifică în prezent în două genuri, care fac parte din familia Caliciviridae: *norovirusuri* și *sapovirusuri* (denumite în trecut virusurile Norwalk-*like*, respectiv Sapporo-*like*).

Epidemiologie



Infecțiile cu virusul Norwalk și calicivirusurile umane înrudite sunt frecvente în întreaga lume, iar majoritatea adulților prezintă anticorpi împotriva acestor virusuri. Anticorpii sunt dobândiți la vârste mai mici în țările în curs de dezvoltare – un tipar concordant cu presupusa cale de transmitere fecal-orală. Infecțiile apar pe tot parcursul anului, deși în zonele cu climat temperat s-a observat o creștere deosebită în lunile cu temperaturi scăzute. Norovirusurile ar putea fi cei mai frecvenți agenți infecțioși ai gastroenteritei ușoare în comunitate și afectează toate grupele de vârstă, în timp ce sapovirusurile determină în principal gastroenterită la copii. Norovirusurile determină și diareea călătorului, iar epidemiile au apărut în rândul personalului militar detașat în diverse părți ale lumii. Datele limitate disponibile arată că norovirusul ar putea fi al doilea agent viral ca frecvență (după rotavirus) în rândul copiilor mici și cel mai frecvent agent la copiii mai mari și la adulți. De exemplu, în cadrul unei evaluări comprehensive a opt agenți patogeni enterici la pacienții cu gastroenterită din Anglia, trei sferturi dintre pacienți au prezentat cel puțin un agent patogen detectat în probele de materii fecale,

TABELUL 94-2

CARACTERISTICI ALE GASTROENTERITELOR CAUZATE DE AGENȚI VIRALI ȘI BACTERIENI

CARACTERISTICA	GASTROENTERITĂ VIRALĂ	GASTROENTERITĂ BACTERIANĂ
Localizare	Incidența este similară în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare	Mai frecventă în zonele cu igienă și condiții sanitare precare
Doza infectantă	Scăzută (10-100 particule virale) pentru majoritatea agenților	Mare (>10^5 bacterii) pentru *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*; medie (10^2-10^5 bacterii) pentru *Campylobacter jejuni*; scăzută (10-100 bacterii) pentru *Shigella*
Sezonalitate	În zonele cu climat temperat, sezonalitate hibernală pentru majoritatea agenților; apariție pe tot parcursul anului în zonele tropicale	Mai frecventă vara și în lunile ploioase, în special în țările în curs de dezvoltare cu o povară mare a bolii
Perioada de incubație	1-3 zile pentru majoritatea agenților; poate fi mai scurtă în cazul norovirusului	1-7 zile pentru agenții comuni (de exemplu, *Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*); câteva ore pentru bacteriile care produc toxine preformate (de exemplu, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)
Rezervor	În principal oamenii	În funcție de specie, există mai multe rezervoare: uman (de exemplu, *Shigella*, *Salmonella*), animal (de exemplu, *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*) și apa (de exemplu, *Vibrio*).
Febră	Frecventă în cazul rotavirusului și al norovirusului; rară în cazul altor agenți	Frecventă în cazul agenților care produc diaree inflamatorie (de exemplu, *Salmonella*, *Shigella*)
Vărsături	Predominante și pot fi singura manifestare, în special la copii	Frecvente în cazul bacteriilor care produc toxine preformate; mai puțin întâlnite în cazul diareei produse de alți agenți.
Diaree	Frecventă; nesangvinolentă în aproape toate cazurile	Importantă și frecvent sangvinolentă în cazul agenților care determină diaree inflamatorie
Durată	1-3 zile pentru norovirus și sapovirus; 2-8 zile pentru alte virusuri	1-2 zile pentru bacteriile care produc toxine preformate; 2-8 zile în cazul majorității celorlalte bacterii
Diagnostic	În clinică, este frecvent un diagnostic de excludere. Testele de imunoabsorbție enzimatică sunt disponibile pe piață pentru depistarea rotavirusului și a adenovirusului, dar identificarea altor agenți este limitată în cadrul laboratoarelor de cercetare și de sănătate publică.	Examinarea probei de materii fecale pentru depistarea leucocitelor și a sângelui este de folos pentru diagnosticul diferențial. Coprocultura, câteodată realizată pe medii speciale, poate identifica mai mulți patogeni. Tehnicile moleculare sunt metode epidemiologice folositoare, dar nu sunt utilizate de rutină în majoritatea laboratoarelor.
Tratament	Trebuie administrată terapie de susținere pentru a menține hidratarea și nutriția adecvate. Antibioticele și agenții antiperistaltici sunt contraindicați.	Terapia de susținere prin hidratare este adecvată pentru majoritatea pacienților. Antibioticele sunt recomandate la pacienții cu dizenterie cauzată de *Shigella* sau *Vibrio cholerae* și la unii pacienți cu colită cauzată de *Clostridium difficile*.

iar norovirusurile au avut prevalența cea mai mare, fiind depistate la 36% dintre pacienți și la 18% dintre martorii sănătoși. Norovirusurile sunt recunoscute și drept cauză majoră a epidemiilor de gastroenterită la nivel mondial. În SUA, peste 90% dintre epidemiile de gastroenterite nonbacteriene sunt produse de norovirusuri.

Virusul se transmite în mod predominant pe cale fecal-orală, dar este prezent și în lichidul de vărsătură. Deoarece un inocul cu foarte puține virusuri poate fi infectant, transmiterea se poate produce prin aerosoli, prin contactul cu obiectele contaminate și de la o persoană la alta. Răspândirea virusului și infecțiozitatea ating maximul în timpul bolii acute, dar studiile de provocare cu virus Norwalk la voluntari arată că antigenul viral poate fi răspândit de persoanele infectate asimptomatice și de asemenea de persoanele simptomatice înainte de debutul simptomelor și timp de câteva săptămâni după vindecarea bolii.

Patogeneză

Nu au fost determinate situsurile exacte și receptorii celulari pentru atașarea particulelor virale. Datele sugerează că unii carbohidrați similari cu antigenii umani de histo-grupă sangvină, prezenți pe epiteliul gastroduodenal al persoanelor cu fenotip secretor, pot juca rolul de liganzi pentru atașarea virusului Norwalk. Studii suplimentare trebuie să elucideze complet interacțiunile dintre norovirus și carbohidrați, inclusiv variațiile potențiale în funcție de tulpină. După infectarea voluntarilor, se observă prezența leziunilor reversibile în jejunul proximal, cu lărgirea și tocirea vililor, scurtarea microvililor, vacuolizarea epiteliului de căptușire, hiperplazia criptelor și apariția în lamina propria a unui infiltrat de polimorfonucleare neutrofile și limfocite.

Leziunile persistă cel puțin 4 zile după dispariția simptomelor și se asociază cu malabsorbția carbohidraților și

a grăsimilor și cu o cantitate scăzută de enzime la nivelul marginii în perie. Activitatea adenilatciclazei nu este afectată. Nu se observă modificări histopatologice în stomac sau în colon, dar motilitatea gastrică este întârziată, modificare despre care se crede că are un rol în apariția greței și a vărsăturilor tipice pentru această boală.

Manifestări clinice

Gastroenterita cauzată de virusul Norwalk și de calicivirusurile umane înrudite are un debut brusc, după o perioadă de incubație medie de 24 de ore (interval 12-72 de ore). Boala durează în general 12-60 de ore și este caracterizată de unul sau mai multe dintre următoarele simptome: greață, vărsături, crampe abdominale și diaree. Vărsăturile au o prevalență mai mare în rândul copiilor, în timp ce la o proporție mai mare de adulți apare diareea. Simptomele constituționale sunt frecvente, incluzând cefalee, febră, frisoane și mialgii. Scaunele sunt în mod caracteristic moi și apoase, fără sânge, mucus sau leucocite. Numărul de leucocite este în general normal; rareori se poate observa leucocitoză cu limfopenie relativă. Decesul survine rar și este cauzat de obicei de deshidratarea severă la persoanele vulnerabile (de exemplu, pacienții vârstnici cu afecțiuni medicale debilitante).

Imunitate

Aproximativ 50% dintre persoanele care intră în contact cu virusul Norwalk dezvoltă boala și dobândesc o imunitate pe termen scurt împotriva tulpinii infectante. Imunitatea față de virusul Norwalk pare să fie invers proporțională cu nivelul de anticorpi, adică persoanele cu niveluri mai mari de anticorpi preexistenți față de virus sunt mai sensibile la boală. Această observație sugerează că unele persoane au o predispoziție genetică pentru această afecțiune. Fenotipurile specifice ale grupurilor sangvine ABO, Lewis și de tip secretor pot influența sensibilitatea față de infecția cu norovirus.

Diagnostic

Clonarea și secvențierea genomurilor virusului Norwalk și ale altor câteva calicivirusuri umane au permis dezvoltarea testelor bazate pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru depistarea virusului în sânge și în lichidul de vărsătură. Particulele asemănătoare celor virale (virus-*like*) produse prin expresia proteinelor capsidice într-un vector baculovirus recombinat au fost folosite pentru dezvoltarea testelor de imunoabsorbție enzimatică (EIA) pentru depistarea virusului în scaun sau a unui răspuns serologic față de un anumit antigen viral. Aceste tehnici mai noi de diagnosticare sunt considerabil mai sensibile decât metodele anterioare de depistare, precum microscopia electronică, microscopia electronică imunologică și testele EIA bazate pe reactivi derivați de la oameni. Totuși, nu există un singur test disponibil în prezent care să poată detecta toate calicivirusurile umane, din cauza marii lor diversități genetice și antigenice. În plus, testele sunt încă dificil de realizat și sunt disponibile în principal în laboratoarele de cercetare, deși sunt folosite din ce în ce mai mult de laboratoarele de sănătate publică pentru screeningul de rutină al probelor din materii fecale de la pacienții afectați de epidemiile de gastroenterită. Kiturile EIA de pe piață, disponibile în câteva țări europene și în Japonia, dar deocamdată nu și în SUA, au o sensibilitate și o utilitate în activitatea clinică limitate și sunt foarte utile în epidemii, când multe probe sunt testate și doar câteva trebuie să fie pozitive pentru a determina că norovirusul este cauza.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusul Norwalk și cu calicivirusurile umane înrudite**

Boala este autolimitată, iar terapia de rehidratare orală este în general adecvată. Dacă apare deshidratarea severă, este indicată terapia lichidiană parenterală. Nu este disponibilă terapia antivirală specifică.

Profilaxie

Profilaxia epidemiologică se bazează pe măsuri specifice pentru anumite situații, precum controlul contaminării alimentelor și a apei, excluderea persoanelor bolnave care manipulează alimentele și reducerea transmiterii interumane prin igiena personală adecvată și dezinfectarea obiectelor contaminate. Rolul imunoprofilaxiei este neclar, având în vedere lipsa imunității pe termen lung față de această boală, dar se depun eforturi pentru dezvoltarea vaccinurilor împotriva norovirusurilor.

ROTAVIRUSURILE

Agentul etiologic

Rotavirusurile sunt membri ai familiei Reoviridae. Genomul viral este alcătuit din 11 segmente de ARN dublu catenar, înconjurate de o capsidă icosaedrică, neanvelopată, cu trei straturi și diametrul de 75 nm. Proteina virală 6 (VP6), proteina structurală majoră, reprezintă ținta testelor de imunoabsorbție enzimatică de pe piață și determină specificitatea de grup a rotavirusurilor. Există șapte grupuri majore de rotavirus (A-G). La om boala este cauzată în primul rând de grupul A și, într-o măsură mult mai mică, de grupurile B și C. Două proteine capsidice externe, VP7 (proteina G) și VP4 (proteina P), determină specificitatea de serotip, induc formarea anticorpilor neutralizanți și constituie fundamentul pentru clasificarea binară a rotavirusurilor (tipurile G și P). Genomul segmentat al rotavirusului permite reasortarea genetică (schimbul de segmente genomice între virusuri) în timpul coinfecției. Această proprietate poate juca un rol în evoluția virusului și a fost folosită pentru dezvoltarea vaccinurilor bazate pe rotavirus recombinat animal-uman.

Epidemiologie



La nivel mondial, aproape toți copiii sunt infectați cu rotavirus până la vârsta de 3-5 ani. Infecțiile neonatale sunt frecvente, dar adeseori asimptomatice sau ușoare, probabil datorită protecției oferite de anticorpii materni transmiși prin alăptarea la sân. Primele infecții după vârsta de 3 ani au o probabilitate crescută de a fi simptomatice și incidența bolii este maximă în rândul copiilor cu vârsta de 4-23 de luni. Reinfecțiile sunt frecvente, dar

severitatea bolii scade odată cu repetarea infecțiilor. În consecință, infecțiile severe cu rotavirus sunt relativ rare în rândul copiilor mai mari și al adulților. Cu toate aceastea, rotavirusurile pot cauza boala la părinții și îngrijitorii copiilor cu diaree cu rotavirus, la persoanele imunocompromise, la călători și la persoanele vârstnice și trebuie luate în considerare ca diagnostic diferențial al gastroenteritei la adulți.

În zonele tropicale boala cauzată de rotavirus apare pe tot parcursul anului, cu maxime sezoniere mai puțin pronunțate decât în zonele temperate, unde apare predominant în timpul lunilor reci de toamnă și iarnă. Înainte de introducerea vaccinului împotriva rotavirusului în SUA, sezonul de infecție cu rotavirus începea în fiecare an în zona de sud-vest toamna și la începutul iernii (din octombrie până în decembrie) și migra de-a lungul continentului, atingând vârful în zona de nord-est la sfârșitul iernii și primăvara (din martie până în mai). Motivele acestui tipar caracteristic sunt neclare, dar un studiu recent sugerează o corelație cu diferențele specifice fiecărui stat în ceea ce privește ratele de natalitate, care ar putea influența rata de acumulare a copiilor sensibili după fiecare sezon de infecție cu rotavirus. După implementarea vaccinării de rutină a copiilor din SUA împotriva rotavirusului în 2006, debutul sezoanelor 2007-2008 și 2008-2009 de rotavirus a fost întârziat cu 11 săptămâni, respectiv cu 6 săptămâni, iar sezoanele au fost mai scurte, cu durata de 14, respectiv de 17 săptămâni, în comparație cu media de 26 de săptămâni în 2000-2006 **(Fig. 94-2)**. Aceste schimbări ale tiparelor sezoniere ale activității rotavirusurilor au fost însoțite de scăderea numărului de cazuri depistate de rotavirus cu 64% în 2007-2008 și cu 60% în 2008-2009 comparativ cu cifrele înregistrate în 2000-2006 de rețeaua națională de laboratoare santinelă.

În timpul episoadelor de diaree asociată rotavirusurilor, virusul este răspândit în cantități mari în scaun (10^7-10^{12}/g). Eliberarea virusului detectabilă prin EIA scade de obicei în decurs de o săptămână, dar poate persista peste 30 de zile la persoanele imunocompromise. Răspândirea virusului poate fi detectată perioade mai mari de timp prin teste moleculare sensibile, precum PCR. Virusul se transmite predominant pe cale fecal-orală. A fost propusă și răspândirea prin secrețiile respiratorii, contactul interuman sau suprafețele din mediu contaminate pentru a explica dobândirea rapidă a anticorpilor în primii trei ani de viață, indiferent de condițiile sanitare.

La oameni au fost identificate cel puțin zece serotipuri G diferite de rotavirus de grup A, dar doar cinci (de la G1 la G4 și G9) sunt frecvente. Deși au fost identificate tulpini de rotavirus umane care posedă un grad mare de omologie genetică cu tulpinile animale, transmiterea de la animal la om pare să fie rară.



Rotavirusurile de grup B au fost asociate cu câteva epidemii mari de gastroenterită severă în rândul adulților din China începând cu 1982 și au fost identificate și în India. Rotavirusurile de grup C au fost asociate cu o mică proporție de cazuri de gastroenterită la populația pediatrică în câteva țări de pe glob.

Patogeneză

Rotavirusurile infectează și în final distrug enterocitele mature din epiteliul vilos al intestinului subțire proximal. Pierderea epiteliului vilos absorbant, asociată cu proliferarea celulelor secretoare ale criptelor, conduce la diaree secretorie. Apare scăderea enzimelor de la nivelul marginii în perie caracteristice celulelor diferențiate, modificare ce

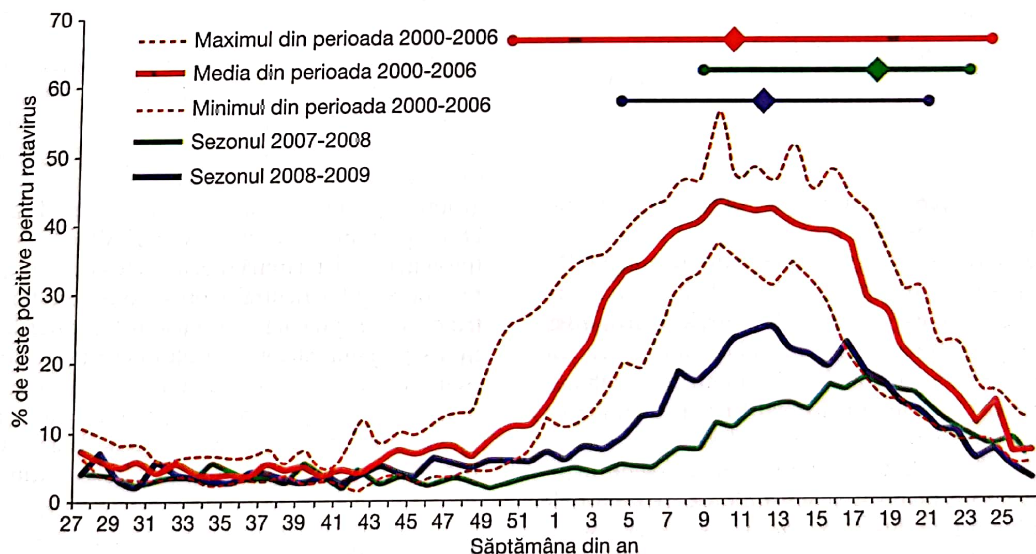


FIGURA 94-2
Procentajul maxim sau minim de teste pozitive pentru rotavirus în perioada 2000-2006 ar fi putut apărea în timpul oricăruia dintre cele șase sezoane de bază. Debutul sezonului de infecție cu rotavirus a fost definit ca prima din două săptămâni consecutive în care procentajul de probe de scaun pozitive pentru rotavirus a fost ≥10%, iar sfârșitul sezonului a fost definit ca ultima din două săptămâni consecutive în care procentajul de probe de scaun pozitive pentru rotavirus a fost ≤10%. În dreapta sus, punctele delimitează sezonul de infecție cu rotavirus de la debut până la sfârșit, iar rombul indică săptămâna de maxim din timpul fiecărei perioade. (*Adaptat după Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58:1146, 2009.)*

duce la acumularea de dizaharide nemetabolizate și la diaree osmotică consecutivă. Studiile pe șoareci arată că o proteină nestructurală a rotavirusului, NSP4, funcționează ca o enterotoxină și contribuie la diareea secretorie prin afectarea funcției celulei epiteliale intestinale și a permeabilității. În plus, rotavirusul poate declanșa secreția de lichide prin activarea sistemului nervos enteric din peretele intestinal. Date recente arată că antigenemia și viremia cauzate de rotavirus sunt frecvente la copiii cu infecție acută cu rotavirus, deși nivelurile de antigen și ARN din ser sunt considerabil mai scăzute decât cele din scaun.

Manifestări clinice

Spectrul clinic al infecțiilor cu rotavirus variază de la infecție subclinică la gastroenterită severă care conduce la deshidratare potențial letală. După o perioadă de incubație de una-trei zile, boala are debut brusc, cu vărsături, care precedă frecvent apariția diareii. Până la o treime dintre pacienți pot avea temperatura >39°C. Scaunele sunt în mod caracteristic moi și apoase și rareori conțin eritrocite sau leucocite. Simptomele gastrointestinale se remit în general în 3-7 zile.

La copiii cu infecție cu rotavirus au fost raportate manifestări respiratorii și neurologice, dar încă nu au fost demonstrate asocieri de tip cauzal. Mai mult decât atât, infecția cu rotavirus a fost asociată cu o varietate de alte afecțiuni clinice (de exemplu, sindromul de moarte subită a sugarului, enterocolita necrozantă, invaginația intestinală, boala Kawasaki și diabetul zaharat de tip 1), dar nu a fost confirmată nicio relație cauzală cu vreunul dintre aceste sindroame.

Rotavirusul nu pare să fie un agent patogen oportunist major la copiii cu infecție cu HIV. La copiii cu imunodeficiență severă rotavirusul poate determina diaree prelungită, cu creșterea duratei excreției virale și în cazuri rare poate disemina sistemic. De asemenea, persoanele la care se realizează imunosupresia pentru transplantul de măduvă osoasă prezintă risc de boală cu rotavirus severă sau chiar fatală.

Imunitate

Protecția împotriva bolii produse de rotavirus se corelează cu prezența anticorpilor de tip IgA secretori specifici pentru acest virus în intestin și, într-o oarecare măsură, în ser. Din cauza faptului că producția de IgA specifice la nivelul suprafeței intestinale este de scurtă durată, protecția completă împotriva bolii este doar temporară. Totuși, fiecare infecție și reinfecție ulterioară conferă o imunitate progresiv mai puternică; astfel, boala severă este cea mai frecventă la copiii mici aflați la primul sau al doilea episod de infecție. Se crede că memoria imunologică este importantă pentru atenuarea severității bolii în caz de reinfecție.

Diagnostic

Boala cauzată de rotavirus este dificil de diferențiat din punct de vedere clinic de cea cauzată de alte virusuri enterice. Deoarece sunt eliminate în fecale cantități mari de virus, diagnosticul poate fi confirmat de obicei printr-o gamă variată de teste EIA disponibile pe piață sau prin tehnici pentru detectarea ARN-ului viral, precum electroforeza în gel, hibridizarea cu sondă sau PCR.

TRATAMENT **Infecțiile cu rotavirus**

Gastroenterita cauzată de rotavirus poate conduce la deshidratare severă. De aceea, terapia adecvată trebuie instituită precoce. Terapia standard de rehidratare orală are succes la majoritatea copiilor care pot tolera fluidele administrate oral, dar substituția volemică parenterală poate fi necesară la pacienții cu deshidratare severă sau care nu pot tolera terapia orală din cauza vărsăturilor frecvente. Rolul terapeutic al probioticelor, al subsalicilatului de bismut, al inhibitorilor de enkefalinază și al nitazoxanidei a fost evaluat în studii clinice, dar nu este stabilit clar. Antibioticele și agenții antiperistaltici trebuie evitați. La copiii imunocompromiși cu boală simptomatică cronică produsă de rotavirus, imunoglobulinele administrate oral sau colostrul pot conduce la rezoluția simptomelor, dar cele mai bune opțiuni cu privire la agenții medicamentoși și dozele lor nu au fost bine studiate, iar deciziile terapeutice sunt frecvent empirice.

Profilaxie

S-au făcut eforturi pentru dezvoltarea vaccinurilor împotriva rotavirusului deoarece s-a observat, având în vedere ratele similare din țările industrializate și din cele mai puțin dezvoltate, că era improbabil ca îmbunătățirea condițiilor sanitare și de igienă să reducă incidența bolii. Primul vaccin împotriva rotavirusului aprobat în SUA în 1998 a fost retras de pe piață în decurs de un an deoarece a fost legat de apariția invaginației intestinale, o ocluzie intestinală gravă.



În 2006 au fost raportate rezultate de eficacitate și siguranță promițătoare pentru două noi vaccinuri împotriva rotavirusului, în studii clinice mari din America de Nord, Europa și America Latină. Ambele vaccinuri sunt recomandate în prezent pentru imunizarea de rutină a tuturor sugarilor din SUA, iar utilizarea lor a condus rapid la scăderea spitalizărilor și a prezentărilor din cauza rotavirusului la camerele de primiri urgențe din spitalele de pe tot teritoriul Statelor Unite. În Mexic a fost raportată scăderea numărului de decese din cauza diareei la copil după introducerea vaccinurilor anti-rotavirus. Mai mult decât atât, informațiile de supraveghere după lansarea pe piață nu au relevat asocierea acestor vaccinuri cu vreun efect advers grav (inclusiv cu invaginația intestinală), deși pe baza datelor disponibile nu poate fi exclus un risc scăzut de apariție.

Rotavirusul este ubicuitar și infectează aproape toți copiii din lume până la vârsta de 5 ani. Totuși, prin comparație cu boala produsă de rotavirus în țările industrializate, în țările în curs de dezvoltare boala apare la vârste mai mici, are o sezonalitate mai redusă și este cauzată mai frecvent de tulpini de rotavirus neobișnuite. Mai mult decât atât, ca urmare a accesului redus la terapia de hidratare, rotavirusul este o cauză importantă de deces cauzat de diaree la copiii din țările în curs de dezvoltare, ratele cele mai mari de mortalitate înregistrându-se la cei din Africa subsahariană și din sudul Asiei **(Fig. 94-3)**.

Epidemiologia diferită a bolii produse de rotavirus și prevalența mai mare a infecției concomitente cu alți patogeni enterici, a comorbidităților și a malnutriției în țările în curs de dezvoltare pot afecta negativ performanța vaccinurilor

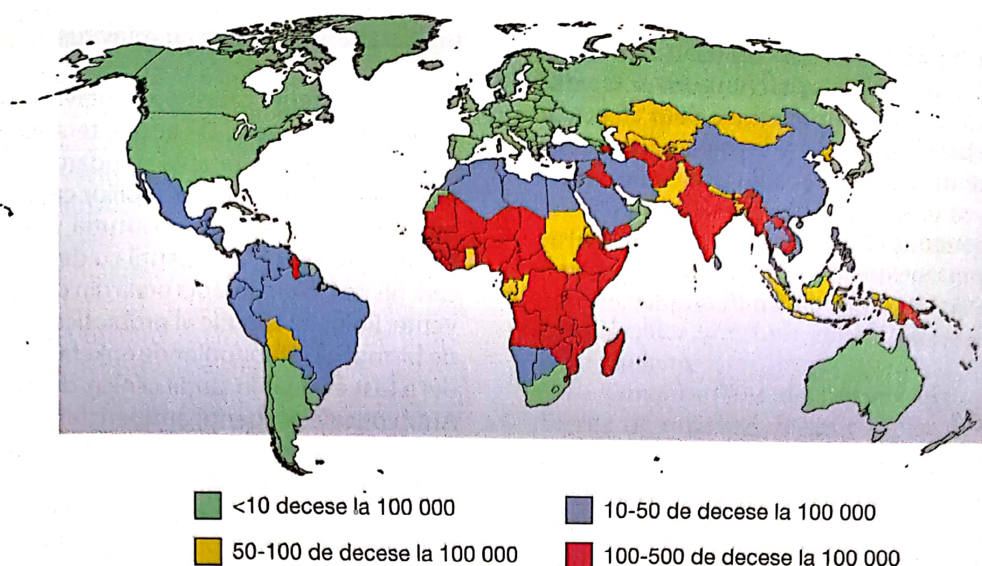


FIGURA 94-3
Ratele de mortalitate din cauza rotavirusului în funcție de țară, la 100 000 de copii cu vârsta mai mică de 5 ani. (*Reprodus cu permisiunea UD Parashar et al: J Infect Dis 200:S9, 2009.)*

anti-rotavirus administrate oral, așa cum se întâmplă în cazul vaccinurilor orale împotriva poliomielitei, a holerei și a febrei tifoide în aceste regiuni. În consecință, a fost recomandată în mod specific evaluarea eficacității vaccinurilor împotriva rotavirusurilor în zonele cu resurse puține din Africa și Asia, iar aceste studii au fost în prezent finalizate. Așa cum fusese anticipat, eficacitatea vaccinurilor anti-rotavirus a fost moderată (5-75%) în aceste regiuni comparativ cu țările industrializate. Cu toate acestea, chiar și un vaccin anti-rotavirus cu eficacitate moderată poate avea beneficii substanțiale asupra sănătății publice în zonele cu amploare mare a bolii. Având în vedere aceste date, în aprilie 2009 Organizația Mondială a Sănătății a recomandat folosirea vaccinului împotriva rotavirusului în toate țările de pe glob.

ALȚI AGENȚI ETIOLOGICI VIRALI AI GASTROENTERITEI

Adenovirusurile enterice serotipurile 40 și 41, care fac parte din subgrupul F, sunt virusuri de 70-80 nm cu ADN dublu catenar, care determină 2-12% din toate episoadele diareice de la copiii mici. Spre deosebire de adenovirusurile care cauzează afecțiuni respiratorii, adenovirusurile enterice sunt dificil de cultivat în linii celulare, dar pot fi depistate cu ajutorul testelor EIA disponibile pe piață.

Astrovirusurile, virusuri de 28-30 nm cu structură icosaedrică specifică, conțin ARN monocatenar cu polaritate pozitivă. Au fost identificate cel puțin șapte serotipuri, cel mai frecvent fiind serotipul 1. Astrovirusurile sunt agenți patogeni în principal la populația pediatrică, determinând 2-10% dintre cazurile de gastroenterită ușoară-moderată la copii. Disponibilitatea testelor de imunoabsorbție pentru detectarea virusului în probele de scaun și a metodelor moleculare pentru confirmarea și caracterizarea tulpinilor vor permite o evaluare mai comprehensivă a rolului etiologic al acestor agenți.

Torovirusurile sunt virusuri ARN cu polaritate pozitivă, anvelopate, cu diametrul de 100-140 nm, recunoscute drept cauză de gastroenterită la cai (virusul Berne) și la vite (virusul Breda). Rolul lor ca agent etiologic al sindromului diareic la om este încă neclar, dar studiile din Canada au demonstrat asocieri între excreția torovirusului și gastroenterita nosocomială și enterocolita necrozantă la nou-născuți. Aceste asocieri necesită evaluare suplimentară.

Picobirnavirusurile sunt virusuri ARN mici, bisegmentate, dublu catenare, care determină gastroenterită la o varietate de animale. Rolul lor drept cauză primară de gastroenterită la oameni rămâne neclar, dar câteva studii au descoperit o asociere între picobirnavirusuri și gastroenterita la adulții cu infecție cu HIV.

Alte câteva virusuri (de exemplu, enterovirusurile, reovirusurile, pestivirusurile și parvovirusul B) au fost identificate în fecalele pacienților cu diaree, dar rolul lor etiologic în gastroenterită nu a fost dovedit. Diareea a fost observată și ca manifestare clinică a infecției cu virusuri recunoscute recent care cauzează în principal afecțiuni respiratorii severe: coronavirusul asociat sindromului respirator acut sever (SARS-CoV), virusul gripal A/H5N1 și tulpina pandemică actuală de virus gripal A/H1N1.

CAPITOLUL 95

HEPATITELE VIRALE ACUTE

Jules L. Dienstag

Hepatita virală acută este o infecție sistemică ce afectează predominant ficatul. Aproape toate cazurile de hepatită virală acută sunt cauzate de unul dintre cei cinci agenți virali: virusul hepatitei A (VHA), virusul hepatitei B (VHB), virusul hepatitei C (VHC), agentul delta asociat VHB sau virusul hepatitei D (VHD) și virusul hepatitei E (VHE). Au fost identificați și alți agenți transmiși prin transfuzii (de exemplu, virusul „hepatitei G" și virusul „TT"), dar aceștia nu cauzează hepatită. Toate aceste virusuri hepatitice umane sunt virusuri ARN, cu excepția VHB, care este un virus ADN. Deși aceste virusuri pot fi deosebite prin proprietățile lor moleculare și antigenice, toate tipurile de hepatită virală se manifestă similar din punct de vedere clinic. Acestea pot varia, pe de o parte, de la infecții asimptomatice și inaparente la infecții fulminante, fatale, caracteristice tuturor tipurilor virale, iar pe de altă parte, de la infecții subclinice persistente la boală hepatică cronică rapid progresivă, cu ciroză hepatică sau chiar cu carcinom hepatocelular, comune tipurilor cu transmisie pe cale sangvină (VHB, VHC și VHD).

VIRUSOLOGIE ȘI ETIOLOGIE

Hepatita A

Virusul hepatitei A este un virus ARN neanvelopat, de 27 nm, rezistent la căldură, acid și eter, din genul *Hepatovirus*, familia Picornaviridae **(Fig. 95-1)**. Virionul său conține patru capside polipeptidice, denumite de la VP1 la VP4, care sunt clivate după translație dintr-o poliproteină, produsul unui genom de 7 500 de nucleotide. Inactivarea activității virale poate fi realizată prin fierbere un minut, contact cu formaldehidă și clor sau iradiere cu ultraviolete. În ciuda variației secvenței de nucleotide cu până la 20% în rândul tulpinilor izolate de VHA și a existenței a patru genotipuri care afectează omul, toate tulpinile virale sunt imposibil de diferențiat din punct de vedere imunologic și aparțin unui singur serotip. Hepatita A are o perioadă de incubație de aproximativ patru săptămâni. Replicarea virusului este limitată la ficat, dar el este prezent în ficat, bilă, materii fecale și sânge la finalul perioadei de incubație

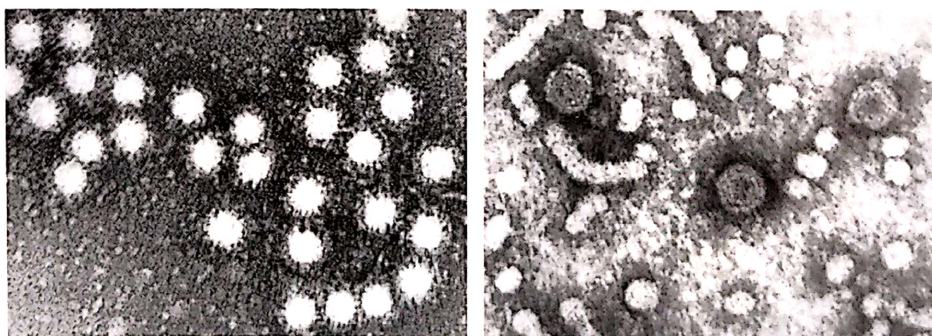


FIGURA 95-1
Imagini de microscopie electronică ale particulelor de virus hepatitic A și ale serului de la un pacient cu hepatită B. ***Stânga:*** Particule de virus hepatitic A de 27 nm purificate din scaunul unui pacient cu hepatită acută A și agregate de anticorpii anti-virusul hepatitei A. ***Dreapta:*** Ser concentrat de la un pacient cu hepatită B, care evidențiază virionii de 42 nm, forme tubulare și particule sferice de 22 nm de antigen de suprafață al hepatitei B. 132 000×. (Virusul hepatitei D se aseamănă cu cei de 42 nm ai hepatitei B, dar este mai mic, de 35-37 nm; virusul hepatitei E se aseamănă cu cel al hepatitei A, dar este puțin mai mare, de 32-34 nm; virusul hepatitei C a fost vizualizat ca particulă de 55 nm.)

și în faza preicterică acută a bolii. În ciuda persistenței virusului în ficat, eliminarea virală în materiile fecale, viremia și infecțiozitatea se reduc rapid odată cu apariția icterului. VHA poate fi cultivat reproductibil *in vitro*.

Anticorpii anti-VHA pot fi detectați în timpul bolii acute, când activitatea aminotransferazelor serice este crescută și virusul este încă eliminat în materiile fecale. Acest răspuns imun precoce este predominant de tip IgM și persistă câteva luni, rareori 6-12 luni. În schimb, în timpul convalescenței, anticorpii anti-VHA de tip IgG devin predominanți **(Fig 95-2)**. Așadar hepatita A se diagnostichează în timpul bolii acute prin evidențierea anticorpilor anti-VHA din clasa IgM. După boala acută, anticorpii anti-VHA din clasa IgG rămân detectabili pe termen nedefinit, iar pacienții cu anticorpi anti-VHA în ser sunt imuni la reinfecție. Acțiunea anticorpilor neutralizanți este paralelă cu apariția anticorpilor anti-VHA, iar IgG anti-VHA prezenți în imunoglobuline sunt responsabili de protecția împotriva infecției cu VHA.

Hepatita B

Virusul hepatitei B este un virus ADN cu o structură genomică deosebit de compactă; în ciuda dimensiunii mici, de 3 200 de perechi de baze, și a structurii circulare, ADN-ul VHB codează patru seturi de produse virale, cu o structură complexă, din multiple particule. VHB își obține economia genomică bazându-se pe o strategie eficientă de codare a proteinelor de la patru gene care se suprapun: S, C, P și X **(Fig. 95-3)**, cum este detaliat mai jos. Considerat cândva unic printre virusuri, VHB este acum recunoscut ca membru al unei familii de virusuri animale, hepadnavirusurile (virusuri ADN hepatotrope), și este clasificat ca hepadnavirus de tip 1. Virusuri similare infectează anumite specii de marmote, veverițe terestre și arboricole, rațe Pekin, pentru a le menționa pe cele descrise cel mai atent. Asemenea VHB, toate au aceleași trei forme morfologice specifice, prezintă antigeni echivalenți antigenilor virali din nucleocapsida și anvelopa VHB, se replică în ficat, dar există în localizări extrahepatice, conțin propria lor ADN-polimerază endogenă, au genomuri parțial dublu

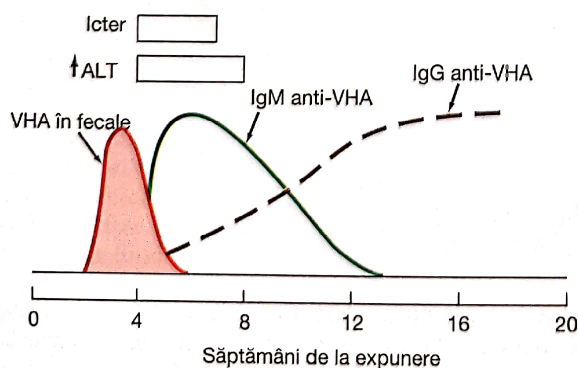


FIGURA 95-2
Schema caracteristicilor clinice și de laborator ale hepatitei A.

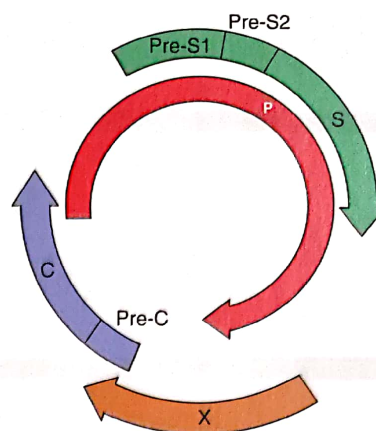


FIGURA 95-3
Structura compactă genomică a VHB. Această structură, cu gene suprapuse, permite VHB să codeze multiple proteine. Gena S codează proteina „majoră" a anvelopei, AgHBs. Pre-S1 și pre-S2, în amonte de S, se combină cu S pentru a coda două proteine mai mari, proteina „medie", produsul pre-S2 + S, și proteina „mare", produsul pre-S1 + pre-S2 + S. Cea mai mare genă, P, codează ADN-polimeraza. Gena C codează două proteine ale nucleocapsidei, AgHBe, o proteină solubilă, secretată (inițiată din regiunea pre-C a genei), și AgHBc, proteina centrală (*core*) intracelulară (inițiere după pre-C). Gena X codează AgHBx, care poate transactiva transcripția genelor celulare și virale; relevanța sa clinică nu este cunoscută, dar poate contribui la carcinogeneză prin legarea de p53.

catenare, parțial monocatenare, sunt asociate cu hepatită acută și cronică și cu carcinomul hepatocelular și se bazează pe o strategie de replicare unică printre virusurile ADN, dar specifică retrovirusurilor. În loc de replicarea ADN-ului direct de la o matriță ADN, hepadnavirusurile se bazează pe revers-transcripția (realizată de ADN-polimerază) catenei de ADN de orientare minus de pe un ARN intermediar „pregenomic". Apoi, catena de ADN de orientare plus este transcrisă de pe catena-matriță de ADN de orientare minus de către ADN-polimeraza ADN-dependentă și convertită în nucleul hepatocitului într-un ADN covalent închis, circular, care va servi drept matriță pentru ARN-ul mesager și ARN-ul pregenomic. Proteinele virale sunt translatate de ARN-ul mesager, iar proteinele și genomul sunt compactate în virioni și secretate din hepatocit. Deși VHB este dificil de cultivat *in vitro*, în sensul convențional din materialul clinic, mai multe linii celulare au fost transfectate cu ADN-ul VHB. Astfel de celule transfectate susțin replicarea *in vitro* a virusului intact și a proteinelor sale componente.

Proteinele și particulele virale

Dintre cele trei forme de particule ale VHB **(Tabelul 95-1)**, cele mai numeroase sunt particulele de 22 nm, care apar ca forme sferice sau filamentoase lungi; acestea nu se pot distinge din punct de vedere antigenic de proteina suprafeței externe sau a anvelopei VHB și sunt considerate proteine în exces ale anvelopei virale. Față de formele

TABELUL 95-1

NOMENCLATURA ȘI CARACTERISTICILE VIRUSURILOR HEPATITICE

TIPUL DE VIRUS	PARTICULA VIRUSULUI, nm	MORFOLOGIE	GENOM[a]	CLASIFICARE	ANTIGEN(I)	ANTICORPI	OBSERVAȚII
VHA	27	Icosaedric neanvelopat	ARN 7,5 kb, liniar, mc, +	Hepatovirus	VHA	Anti-VHA	Eliminare precoce în fecale Diagnostic: IgM anti-VHA Infecție anterioară: IgG anti-VHA
VHB	42	Virion cu dublu înveliș (suprafață și miez), sferic	ADN 3,2 kb, circular, mc/dc	Hepadnavirus	AgHBs AgHBc AgHBe	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus cu transmitere sangvină; stare de purtător Diagnostic acut: AgHBs, IgM anti-HBc Diagnostic cronic: IgG anti-HBc, AgHBs Markerii replicării: ADN VHB Ficat, limfocite, alte organe
	27	Miezul (*core*) nucleocapsidic			AgHBc AgHBe	Anti-HBc Anti-HBe	Nucleocapsida conține ADN și ADN-polimerază; prezent în nucleul hepatocitar; AgHBc nu devine circulant; AgHBe (solubil, fără particule) și ADN-ul VHB circulant se corelează cu infecțiozitatea și virionii compleți
	22	Sferic și filamentos; reprezintă materialul în exces al anvelopei virale			AgHBs	Anti-HBs	AgHBs detectabil la >95% dintre pacienții cu hepatită acută B; se găsește în ser, în fluidele biologice, în citoplasma hepatocitară; Ac anti-HBs apar după infecție – anticorpi protectori
VHC	Aproximativ 40-60	Anvelopat	ARN 9,4 kb, liniar, mc, +	Hepacivirus	VHC C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-VHC	Agent cu transmitere sangvină, cunoscut anterior drept virusul hepatitei non-A, non-B Diagnostic acut: Ac anti-VHC (C33c, C22-3, NS5), ARN VHC Diagnostic cronic: Ac anti-VHC (C100-3, C33c, C22-3, NS5) și ARN VHC; localizare citoplasmatică în hepatocite
VHD	35–37	Particulă hibrid anvelopată cu înveliș AgHbs și miez VHD	ARN 1,7 kb, circular, mc, –	Seamănă cu viroizii și virusurile satelite ale plantelor	AgHBs Antigen VHD	Anti-HBs Anti-VHD	Virus ARN defectiv, necesită funcția ajutătoare a VHB (hepadnavirusuri); antigenul VHD este prezent în nucleul hepatocitar Diagnostic: Ac anti-VHD, ARN VHD; coinfecție VHB/VHD – IgM anti-HBc și anti-VHD; suprainfecție – IgG anti-HBc și anti-VHD
VHE	32–34	Neanvelopat, icosaedric	ARN 7,6 kb, liniar, mc, +	Hepevirus	Antigen VHE	Anti-VHE	Agent al hepatitei transmise pe cale enterală; rar în SUA; se întâlnește în Asia, în țările mediteraneene, în America Centrală Diagnostic: IgM/IgG anti-VHE (testele nu sunt disponibile de rutină); virusul în scaun, bilă, citoplasma hepatocitelor

[a] *Abrevieri*: mc, monocatenar; mc/dc, parțial monocatenar, parțial dublu catenar; –, catenă minus; +, catenă plus.

sferice și tubulare, în ser există de 100 sau 1 000 de ori mai puține particule sferice mari, de 42 nm, dublu încapsulate, care reprezintă virionul intact de VHB (Fig. 95-1). Proteina de înveliș, exprimată pe suprafața exterioară a virionului și pe structurile tubulare și sferice mai mici, este denumită *antigenul de suprafață hepatitic B* (AgHBs). În sânge, concentrația de AgHBs și de particule virale poate atinge 500 μg/ml, respectiv 10 miliarde de particule per mililitru. AgHBs este produsul genei S a VHB.

Au fost identificați mai mulți subdeterminanți ai AgHBs. Există un antigen comun cu reactivitate de grup, *a*, întâlnit la toate tulpinile de AgHBs. În plus, AgHBs poate conține unul dintre antigenii specifici de subtip, și anume *d* sau *y*, *w* sau *r*, precum și alții caracterizați mai recent. Tulpinile izolate de virusuri ale hepatitei B se încadrează într-unul dintre cele cel puțin opt subtipuri și opt genotipuri (A-H). Distribuția geografică a genotipurilor și a subtipurilor variază; genotipurile A (corespunzând subtipului *adw*) și D (*ayw*) predomină în SUA și în Europa, în timp ce genotipurile B (*adw*) și C (*adr*) sunt predominante în Asia. Evoluția clinică și prognosticul bolii sunt independente de subtip, dar cercetările preliminare sugerează că genotipul B este asociat cu o boală hepatică mai lent progresivă și cu probabilitate mai mică ori cu apariție tardivă de carcinom hepatocelular decât genotipul C. Se pare că la pacienții cu genotipul A există o probabilitate mai mare de dispariție a viremiei și de obținere a seroconversiei AgHBs, atât spontan, cât și ca răspuns la terapia antivirală. În plus, mutațiile „precore" sunt favorizate în cazul anumitor genotipuri (vezi mai jos).

În amonte de gena S sunt genele pre-S (Fig. 95-3), care codează produsele genelor pre-S, inclusiv receptorii de pe suprafața VHB pentru albumina umană serică polimerizată și pentru proteinele membranei hepatocitare. Regiunea pre-S constă de fapt atât din pre-S1, cât și din pre-S2. În funcție de locul unde este inițiată translația, se sintetizează trei produse potențiale ale genelor AgHBs. Proteina produsă de gena S este AgHBs (*proteina majoră*), produsul regiunii S și al regiunii pre-S2 adiacente este *proteina medie*, iar produsul regiunilor pre-S1, pre-S2 și S este *proteina mare*. Comparativ cu particulele mai mici sferice și tubulare ale VHB, virionii compleți de 42 nm sunt îmbogățiți cu proteina mare. Atât proteinele pre-S, cât și anticorpii lor corespunzători pot fi detectați în timpul infecției cu VHB, iar perioada de antigenemie pre-S pare să coincidă cu alți markeri ai replicării virale, după cum se detaliază mai jos.

Virionul intact de 42 nm conține o particulă centrală (miez, *core*), nucleocapsida de 27 nm. Proteinele nucleocapsidei sunt codate de gena C. Antigenul exprimat pe suprafața miezului nucleocapsidic este denumit *antigenul de miez* (core) *al hepatitei B* (AgHBc), iar anticorpul corespunzător este anti-HBc. Un al treilea antigen al VHB este *antigenul e al hepatitei B* (AgHBe), o proteină nucleocapsidică solubilă, non-particulă, distinctă din punct de vedere imunologic de AgHBc intact, dar produs al aceleiași gene C. Gena C are doi codoni de inițiere, o regiune *precore* și o regiune *core* (Fig. 95-3). Dacă translația este inițiată la regiunea *precore*, proteina produsă este AgHBe, care are o peptidă semnal ce o atașează de reticulul endoplasmatic neted și duce la secreția sa în circulație. Dacă translația începe cu regiunea *core*, proteina produsă este AgHBc; aceasta nu are nicio peptidă semnal, nu este secretată, dar se asamblează în particule nucleocapsidice care se atașează de ARN și îl încorporează și care, în final, conțin ADN-ul VHB. În miezul nucleocapsidic este încorporată și ADN-polimeraza, care gestionează replicarea și repararea ADN-ului VHB. Când asamblarea în proteinele virale este completă, sinteza catenei incomplete de orientare plus se oprește; aceasta determină *gap* monocatenar și diferențele dimensiunii *gap*-urilor. Particulele AgHBc rămân în hepatocite, unde sunt detectate cu ușurință prin colorație imunohistochimică și sunt exportate după încapsidare cu un înveliș de AgHBs. Prin urmare, în ser nu circulă particule *core* neînvelite. Proteina nucleocapsidică secretată, AgHBe, oferă un marker convenabil, ușor detectabil și calitativ al replicării și al contagiozității relative ale VHB.

Serul AgHBs-pozitiv care conține AgHBe este mult mai probabil cu contagiozitate ridicată și asociat cu prezența virionilor hepatitei B (și a ADN-ului VHB detectabil, vezi mai jos) decât serul AgHBe-negativ sau serul cu anticorpi anti-HBe. De exemplu, mamele purtătoare de AgHBs care sunt AgHBe-pozitive transmit infecția hepatitică B copiilor lor aproape invariabil (>90%), în timp ce mamele purtătoare de AgHBs și cu anticorpi anti-HBe își infectează urmașii arareori (10-15%).

AgHBe apare tranzitoriu, precoce în cursul bolii; dispariția sa poate fi un semn de ameliorare clinică și de rezoluție a infecției. Persistența în ser a AgHBe peste trei luni de la infecția acută poate prezice dezvoltarea infecției cronice, iar prezența AgHBe în cursul hepatitei cronice B este asociată cu persistența replicării virale, a infecțiozității și a leziunilor inflamatorii hepatice.

A treia dintre genele VHB este cea mai mare, gena P (Fig. 95-3), care codează ADN-polimeraza; după cum s-a menționat mai sus, această enzimă are activitate atât de ADN-polimerază ADN-dependentă, cât și de revers-transcriptază ARN-dependentă. A patra genă, X, codează o proteină mică, non-particulă, *antigenul x al hepatitei B* (AgHBx), capabilă să transactiveze transcripția genelor atât virale, cât și celulare (Fig. 95-3). În citoplasmă, AgHBx eliberează calciu (posibil din mitocondrii), ceea ce activează căile de semnalizare-transducție care duc la stimularea revers-transcripției VHB și a replicării ADN-ului VHB. O astfel de transactivare poate facilita replicarea VHB, ceea ce conduce la asocierea clinică observată dintre expresia AgHBx și anticorpii împotriva acestuia la pacienții cu hepatită cronică severă și carcinom hepatocelular. Transactivarea poate mări transcripția și replicarea și a altor virusuri în afară de VHB, precum HIV. Procesele celulare transactivate de gena X includ gena interferonului γ uman și genele complexului major de histocompatibilitate de clasa I; aceste efecte au potențialul de a contribui la creșterea sensibilității hepatocitelor infectate cu VHB la limfocitele T citolitice. Expresia genei X poate induce și moartea programată a celulelor (apoptoza).

Markerii serologici și virali

După ce o persoană este infectată cu VHB, primul marker viral detectabil în ser, în primele 1-12 săptămâni, de

obicei între săptămânile 8 și 12, este AgHBs (**Fig. 95-4**). Apariția AgHBs circulant precedă creșterile activității aminotransferazei serice și simptomele clinice cu 2-6 săptămâni și rămâne detectabil pe parcursul întregii faze icterice sau simptomatice a hepatitei acute B, precum și după aceea. În cazurile tipice, AgHBs devine nedetectabil la una-două luni după instalarea icterului și rareori persistă peste șase luni. După ce AgHBs dispare, anticorpii anti-HBs devin detectabili în ser și rămân detectabili apoi o perioadă nedefinită. Deoarece AgHBc este intracelular și, atunci când este în ser, este sechestrat în învelișul AgHBs, particulele *core* neînvelite nu circulă în ser, de aceea AgHBc nu este detectabil cu metode de rutină în serul pacienților cu infecție cu VHB. Pe de altă parte, anticorpii anti-HBc pot fi detectați ușor în ser începând din primele una-două săptămâni după apariția AgHBs și precedă cu câteva săptămâni sau luni nivelurile detectabile de anticorpi anti-HBs. Deoarece există variații în ce privește momentul apariției anticorpilor anti-HBs după infecția cu VHB, în unele situații dispariția AgHBs și apariția anticorpilor anti-HBs pot fi separate de o perioadă de câteva săptămâni sau mai mult. Pe parcursul acestei „găuri" (*gap*) sau „ferestre", anticorpii anti-HBc pot reprezenta unica dovadă serologică de infecție cu VHB actuală sau recentă, iar sângele cu anticorpi anti-HBc în absența AgHBs și a anticorpilor anti-HBs a fost implicat în apariția hepatitei B posttransfuzionale. Deoarece sensibilitatea testelor imunologice pentru AgHBs și pentru anticorpii anti-HBs a crescut această fereastră de timp este rareori întâlnită. La unele persoane anticorpii anti-HBc pot persista în circulație ani după infecția cu VHB, mai mult timp decât anticorpii anti-HBs. Ca urmare, existența izolată de anticorpi anti-HBc nu indică obligatoriu replicarea activă a virusului; în majoritatea cazurilor, anticorpii anti-HBc întâlniți în mod izolat reprezintă infecția cu VHB în trecutul îndepărtat. Totuși, rareori, prezența izolată a anticorpilor anti-HBc reprezintă o viremie slabă VHB, cu

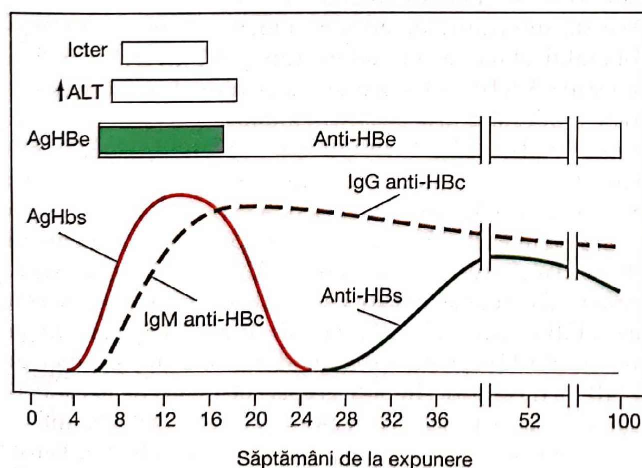


FIGURA 95-4
Schema caracteristicilor clinice și de laborator ale hepatitei acute B.

AgHBs sub pragul de detecție; ocazional, existența izolată de anticorpi anti-HBc reprezintă o specificitate imunologică de reacție încrucișată sau fals pozitivă. Infecțiile cu VHB recente și vechi pot fi diferențiate prin determinarea clasei de imunoglobuline anti-HBc. Anticorpii anti-HBc din clasa IgM (IgM anti-HBc) predomină în primele șase luni după infecția acută, pe când IgG anti-HBc este clasa de anticorpi anti-HBc predominantă după șase luni. De aceea pacienții cu hepatită acută B actuală sau recentă, inclusiv aceia din fereastra cu anticorpi anti-HBc, au IgM anti-HBc în ser. La pacienții care s-au vindecat după hepatită B în trecutul îndepărtat, precum și la cei cu infecție cronică cu VHB, anticorpii anti-HBc predominanți sunt din clasa IgG. Rareori, la 1-5% dintre pacienții cu infecție acută cu VHB, nivelurile AgHBs sunt prea scăzute pentru a fi detectate; în astfel de cazuri, prezența IgM anti-HBc stabilește diagnosticul de hepatită acută B. La rarii pacienți cu hepatită cronică B la care nivelul AgHBs este sub pragul de sensibilitate al testelor imunologice actuale (purtător cu nivel scăzut) și la care apar anticorpi izolați anti-HBc, aceștia sunt din clasa IgG. În general, la persoanele care s-au vindecat după hepatita B, anticorpii anti-HBs și anti-HBc persistă o perioadă nedefinită.

Asocierea temporală între apariția anticorpilor anti-HBs și rezoluția infecției cu VHB, precum și observația că persoanele cu anticorpi anti-HBs în ser sunt protejate împotriva reinfecției cu VHB, sugerează că *anticorpii anti-HBs sunt anticorpi protectori*. Prin urmare, strategiile de prevenire a infecției cu VHB sunt bazate pe asigurarea de anticorpi anti-HBs circulanți la persoanele sensibile (vezi mai jos). Ocazional, la 10-20% dintre pacienții cu hepatită cronică B pot fi detectați anticorpi anti-HBs la nivel redus și cu afinitate scăzută. Acești anticorpi sunt orientați împotriva unui determinant de subtip diferit de acela reprezentat de AgHBs existent la pacient; se consideră că prezența sa reflectă stimularea unei clone înrudite de celule formatoare de anticorpi, dar nu are nicio relevanță clinică și nici nu semnalează iminenta vindecare a hepatitei B. Acești pacienți cu AgHbs și cu astfel de anticorpi anti-HBs non-neutralizanți trebuie considerați cu infecție cronică cu VHB.

Celălalt marker serologic de infecție cu VHB detectabil cu ușurință, AgHBe, apare concomitent cu sau la scurt timp după AgHBs. Apariția sa coincide în timp cu replicarea virală masivă și reflectă prezența de virioni intacți în circulație și de ADN al VHB detectabil (cu excepția notabilă a pacienților cu mutații *precore*, care nu pot sintetiza AgHBe – vezi „Variante moleculare"). Proteinele pre-S1 și pre-S2 sunt de asemenea produse în timpul perioadei de replicare maximă, dar testele pentru aceste produse ale genelor nu sunt disponibile în mod obișnuit. În infecțiile cu VHB autolimitate, AgHBe devine nedectabil la scurt timp după creșterea maximă a activității aminotransferazei, înainte de dispariția AgHBs, iar anticorpii anti-Hbe devin apoi detectabili, ceea ce coincide cu o perioadă de contagiozitate relativ redusă (Fig. 95-4). Deoarece markerii replicării VHB apar tranzitoriu în timpul infecției acute, testele pentru detectarea acestora au utilitate clinică redusă în cazurile tipice de infecție acută cu VHB. În schimb,

markerii replicării VHB oferă informații valoroase la pacienții cu infecții prelungite.

Plecând de la modelul tipic de infecții acute cu VHB, în infecția cronică cu VHB, AgHBs rămâne detectabil mai mult de șase luni, anticorpii anti-HBc sunt în special din clasa IgG și anticorpii anti-HBs sunt fie nedetectabili, fie detectabili la niveluri reduse (vezi „Caracteristici de laborator" mai jos) **(Fig. 95-5)**. La debutul infecției cronice cu VHB, ADN-ul VHB poate fi detectat atât în ser, cât și în nucleii hepatocitelor, unde este prezent sub formă liberă sau epizomală. Această *fază de replicare* a infecției cu VHB este momentul de contagiozitate și de lezare hepatică maxime; AgHBe este un marker calitativ, iar ADN-ul VHB, un marker cantitativ al acestei faze de replicare, în timpul căreia circulă toate cele trei forme ale VHB, inclusiv virionii intacți. Cu timpul, faza replicativă a infecției cronice cu VHB lasă loc unei *faze* relativ *nonreplicative*. Aceasta se produce cu o rată de aproximativ 10% pe an și este însoțită de seroconversia de la AgHBe pozitiv la anticorpi anti-Hbe pozitivi. În majoritatea cazurilor, această seroconversie coincide cu creșterea tranzitorie, asemănătoare cu cea din hepatita acută, a activității aminotransferazei, despre care se crede că reflectă eliminarea imună mediată celular a hepatocitelor infectate cu virus. În faza nonreplicativă a infecției cronice, când ADN-ul VHB poate fi pus în evidență în nucleii hepatocitelor, acesta tinde să fie integrat în genomul gazdei. În această fază circulă doar formele sferice și tubulare ale VHB, *nu și virioni intacți*, iar lezarea ficatului tinde să se diminueze. Majoritatea acestor pacienți pot fi caracterizați ca *purtători de VHB inactivi*. În realitate, denumirile *replicativă* și *nonreplicativă* sunt doar relative; chiar și în faza așa-zis nonreplicativă se poate detecta replicarea VHB la niveluri de sub 10^3 virioni, cu sonde de amplificare foarte sensibile, precum reacția de polimerizare în lanț (PCR); sub acest prag de replicare, lezarea hepatică și contagiozitatea VHB sunt limitate spre neglijabile. Totuși, deosebirile sunt semnificative din punct de vedere fiziopatologic și clinic. Ocazional, infecția cu VHB nonreplicativă se transformă din nou în infecție replicativă. Astfel de reactivări spontane sunt însoțite de reexprimarea AgHBe și a ADN-ului VHB și uneori a IgM anti-HBc, precum și de exacerbări ale afectării ficatului. Deoarece în timpul acutizării hepatitei cronice B pot reapărea titruri mari de IgM anti-HBc, nu ne putem baza pe prezența IgM anti-HBc versus IgG anti-HBc pentru a distinge între infecția cu VHB acută și cea cronică; în astfel de cazuri, istoricul pacientului este extrem de valoros pentru a distinge între infecția hepatitică acută B *de novo* și acutizarea infecției hepatitice B cronice.

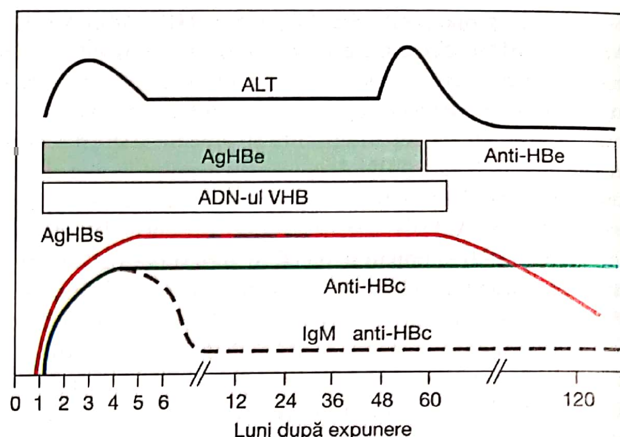


FIGURA 95-5
Schema caracteristicilor de laborator ale hepatitei cronice B de tip sălbatic. AgHBe și ADN-ul VHB pot fi detectate în ser în timpul *fazei replicative* a infecției cronice, care este asociată cu infecțiozitate și lezare hepatică. Seroconversia de la faza replicativă la *faza nonreplicativă* apare cu o rată de aproximativ 10% pe an și este marcată de creșterea activității ALT asemănător celei din hepatita acută; în faza nonreplicativă, contagiozitatea și afectarea ficatului sunt limitate. În hepatita cronică B AgHBe-negativă, asociată cu mutații ale regiunii *precore* a genomului VHB, hepatita cronică B replicativă apare în absența AgHBe.

Variante moleculare

Variația se manifestă în tot genomul VHB, iar tulpinile de VHB izolate în clinică ce nu exprimă proteinele virale tipice au fost atribuite mutațiilor izolate sau multiple din anumite gene. De exemplu, au fost descrise variante cărora le lipsesc proteinele nucleocapsidice, proteinele de înveliș sau ambele. Cel mai mult au atras atenția două variante de VHB apărute spontan. Una dintre ele a fost identificată inițial în țările mediteraneene la pacienți cu un profil serologic și clinic neobișnuit. Aceștia au infecție cronică severă cu VHB și ADN al VHB detectabil, dar cu anticorpi anti-HBe în loc de AgHBe. S-a constatat că acești pacienți sunt infectați cu un VHB mutant care conține o modificare în regiunea *precore* ce face virusul incapabil să codeze AgHBe. Deși există mai multe localizări potențiale ale mutațiilor în regiunea pre-C, regiunea genei C necesară pentru exprimarea AgHBe (vezi „Virusologie și etiologie" mai sus), mutația cel mai des întâlnită la asemenea pacienți este substituția unei singure baze, G cu A, care se petrece de la al doilea până la ultimul codon al genei pre-C la nucleotida 1896. Această substituție determină înlocuirea codonului triptofanului TGG cu un codon stop (TAG), care împiedică translația AgHBe. O altă mutație, la nivelul regiunii inițiatoare a miezului (*core-promoter*), împiedică transcripția regiunii de codare a AgHBe și produce un fenotip AgHBe-negativ. Pacienții cu astfel de mutații în regiunea *precore*, care nu pot secreta AgHBe, tind să aibă afecțiune hepatică severă care progresează mai rapid către ciroză sau sunt depistați clinic mai târziu în evoluția naturală a hepatitei cronice B, când boala este mai avansată. La același pacient pot coexista atât VHB de tip „sălbatic", cât și VHB cu mutația *precore* sau mutantul VHB poate apărea tardiv în timpul infecției cu VHB de tip sălbatic. În plus, grupări de cazuri de hepatită B fulminantă în Israel și în Japonia au fost atribuite infecției cu sursă comună cu un mutant *precore*. Totuși, hepatita B fulminantă din America de Nord și din Europa de Vest apare la pacienții infectați cu VHB de tip sălbatic, în absența mutanților *precore*, și atât mutanții *precore*, cât și alte mutații din genomul VHB apar în mod obișnuit, chiar și la

pacienții cu forme tipice, autolimitate, mai ușoare de infecție cu VHB. În prezent hepatita cronică AgHBe-negativă cu mutații în regiunea *precore* este forma de hepatită B cel mai frecvent întâlnită în țările mediteraneene și în Europa. În SUA, unde genotipul A al VHB (mai puțin predispus la mutații G1896A) este predominant, VHB mutant *precore* este mult mai rar; totuși, ca urmare a imigrării din Asia și din Europa, a crescut proporția indivizilor din SUA infectați cu virusul hepatitei B AgHBe-negativ, iar în prezent aceștia reprezintă aproximativ o treime din totalul pacienților cu hepatită cronică B. Caracteristice acestei hepatite cronice B AgHBe-negative sunt nivelurile scăzute de ADN al VHB (de obicei $\leq 10^5$ copii/mL) și unul dintre tiparele de activitate a aminotransferazei – creșteri persistente, fluctuații periodice peste limita normală și fluctuații periodice între nivelurile normal și crescut.

A doua categorie importantă de mutanți VHB sunt *mutanții de scăpare*, la care are loc substituția unui singur aminoacid, glicina cu arginina la poziția 145 a determinantului *a* imunodominant, comun tuturor subtipurilor de AgHBs. Această modificare a AgHBs conduce la o schimbare de conformație esențială ce determină pierderea activității neutralizante a anticorpilor anti-HBs. Acest mutant specific VHB/*a* a fost observat în două situații, imunizarea activă și cea pasivă, în care presiunea imunologică umorală poate favoriza modificarea evolutivă („de scăpare") a virusului – la un număr mic de subiecți vaccinați anti-hepatită B care au dobândit infecția cu VHB în ciuda apariției anterioare de anticorpi anti-HBs neutralizanți și la pacienții cu transplant hepatic, care au fost supuși procedurii în urma hepatitei B și care au fost tratați cu un preparat de anticorpi umani monoclonali anti-HBs cu eficacitate mare. Deși astfel de mutanți nu au fost depistați frecvent, existența lor produce îngrijorare deoarece poate complica strategiile de vaccinare și diagnosticul serologic.

Diferite tipuri de mutații apar în timpul terapiei antivirale a hepatitei cronice B cu analogi nucleozidici; în Cap. 96 sunt descrise mutații de tipul „YMDD" și similare ale regiunii care codează polimeraza VHB.

Localizările extrahepatice

Antigenii hepatitici B și ADN-ul VHB au fost identificați în localizări extrahepatice, inclusiv în ganglionii limfatici, măduva osoasă, limfocitele circulante, splină și pancreas. Deși virusul nu pare să fie asociat cu leziunea tisulară în niciuna dintre aceste localizări extrahepatice, prezența sa în aceste rezervoare „la distanță" a fost invocată (dar nu este necesară) pentru a explica recurența infecției cu VHB după transplantul de ficat ortotopic. Rămâne încă de înțeles mai bine relevanța clinică a localizărilor extrahepatice ale VHB.

Hepatita D

Agentul hepatitei delta sau virusul hepatitei D (VHD), singurul membru al genului *Deltavirus*, este un virus ARN defectiv, care infectează concomitent cu VHB și necesită funcția de ajutor (*helper*) a acestuia (sau a altor hepadnavirusuri) pentru replicare și exprimare. Puțin mai mic decât VHB, virusul delta este sensibil la formol, are 35-37 nm și o structură hibridă. Nucleocapsida sa exprimă antigenul delta, care nu este omolog din punct de vedere antigenic cu niciunul dintre antigenii VHB și conține genomul viral. Miezul său este „încapsidat" de un înveliș extern al AgHBs, care nu se poate deosebi de acela al VHB, cu excepția compozițiilor relative ale proteinelor majoră, medie și mare ale AgHBs. Genomul este ARN monocatenar, mic, cu 1 700 de nucleotide, circular, cu polaritate negativă, care nu este omolog ADN-ului VHB (cu excepția unei mici porțiuni din gena polimerazei), dar are caracteristicile și modelul de replicare de tip cerc rostogolit comun genomurilor virusurilor satelite plantelor sau viroizilor. ARN-ul VHD conține multe zone de complementaritate internă; prin urmare se poate plia pe el însuși prin împerecherea bazelor interne, formând o structură neobișnuită, foarte stabilă, asemănătoare unui bastonaș, care conține un ribozom foarte stabil, cu autoclivare și autolegare. ARN-ul VHD necesită ARN-polimeraza II a gazdei pentru replicarea sa prin intermediul sintezei de ARN orientate de ARN prin transcripția ARN-ului genomic într-un ARN complementar antigenomic (de sens pozitiv); la rândul său, ARN-ul antigenomic servește ca matriță pentru sinteza ulterioară a ARN-ului genomic. ARN-ul VHD are un singur cadru de citire deschis, iar antigenul delta (AgHD), produsul catenei antigenomice, este singura proteină cunoscută a VHD; AgHD există în două forme, o specie mică de 195 de aminoacizi, care joacă un rol în facilitarea replicării ARN-ului VHD, și o specie mare, de 214 aminoacizi, care pare a inhiba replicarea, dar este necesară pentru asamblarea antigenului în virioni. S-a demonstrat că antigenii delta se leagă direct de ARN-polimeraza II, stimulând transcripția. Deși existența virionilor hepatitei D compleți și lezarea hepatică necesită funcția *helper* de cooperare a VHB, replicarea intracelulară a ARN-ului VHD poate avea loc fără VHB. S-au descris tulpini de VHD eterogene din punct de vedere genomic; totuși, nu au fost recunoscute consecințele clinice sau fiziopatologice ale acestei diversități genetice. Spectrul manifestărilor clinice ale hepatitei D este comun tuturor celor șapte genotipuri de VHD identificate, predominant fiind genotipul 1.

VHD poate fie să infecteze o persoană simultan cu VHB (*coinfecție*), fie să suprainfecteze o persoană deja infectată cu VHB (*suprainfecție*); când infecția cu VHD este transmisă de la un donator cu un subtip AgHBs la un primitor AgHBs-pozitiv cu un subtip diferit, agentul VHD preia subtipul AgHBs al primitorului mai degrabă decât pe cel al donatorului. Deoarece VHD se bazează în mod absolut pe VHB, durata infecției cu VHD este determinată de (și nu poate depăși) durata infecției cu VHB. Antigenul VHD este exprimat în primul rând în nucleii hepatocitelor și este detectabil în ser ocazional. Pe parcursul infecției acute cu VHD predomină anticorpii anti-VHD din clasa IgM și pot trece 30-40 de zile de la apariția simptomelor înainte ca anticorpii VHD să poată fi detectați. În infecția autolimitată, anticorpii anti-VHD au un titru scăzut și sunt tranzitorii, rămânând rareori detectabili după eliminarea AgHBs și a antigenului VHD. În infecția cu VHD cronică, anticorpii anti-VHD sunt prezenți în circulație cu titruri mari și pot fi detectați atât IgM, cât și IgG anti-VHD. În timpul

replicării VHD pot fi detectați antigenul VHD în ficat și ARN-ul VHD în ser și în ficat.

Hepatita C

Virusul hepatitei C, care anterior identificării era denumit „non-A, non-B“, este un virus ARN liniar, monocatenar, cu polaritate pozitivă, alcătuit din 9 600 de nucleotide, al cărui genom este organizat similar cu cel al flavivirusurilor și al pestivirusurilor. VHC este singurul membru al genului *Hepacivirus* din familia Flaviviridae. Genomul VHC conține un singur cadru de citire, deschis (genă), mare, care codează o poliproteină virală de aproximativ 3 000 de aminoacizi, care este fragmentată după translație în 10 proteine virale. Capătul 5' al genomului este alcătuit dintr-o regiune netranslatată (conținând un sit de intrare ribozomală internă) adiacentă genelor pentru patru proteine structurale, proteina *core* nucleocapsidică, C; două glicoproteine de înveliș, E1 și E2; și o proteină membranară p7. Regiunea netranslatată de la capătul 5' și gena pentru miez sunt foarte bine conservate în genotipuri, dar proteinele învelișului sunt codate de regiunea hipervariabilă, care variază de la o tulpină la alta, putând permite virusului să evite mecanismele imunologice ale gazdei îndreptate împotriva proteinelor accesibile ale învelișului viral. Capătul 3' al genomului include și o regiune netranslatată și conține genele pentru șase proteine nonstructurale (NS) – NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B. Cistein-proteaza NS2 clivează NS3 din NS2, iar serin-proteaza NS3-4A clivează toate proteinele din aval din poliproteină. Proteinele NS importante implicate în replicarea virală sunt helicaza NS3, serin-proteaza NS3-NS4A și ARN-polimeraza ARN-dependentă NS5B **(Fig.95-6)**. Deoarece VHC nu se multiplică prin intermediul ADN, acesta nu se integrează în genomul gazdei. Deoarece VHC are tendința de a circula în titru relativ mic, 10^3-10^7 virioni/mL, vizualizarea particulelor virale, cu diametrul estimativ de 40-60 nm, este dificilă. Totuși, rata replicării VHC este foarte mare, 10^{12} virioni pe zi; timpul de înjumătățire este de 2,7 ore. Cimpanzeul s-a dovedit un model animal extrem de util, dar greoi. Deși lipsește un model animal robust, reproductibil, mic, replicarea VHC a fost documentată pe un model de șoarece cu imunodeficiență care conținea explanturi de ficat uman și pe modele de șobolani și șoareci transgenici. Deși replicarea *in vitro* a fost dificilă, s-au descris linii celulare derivate din carcinomul hepatocelular (sisteme replicon) care susțin replicarea manipulată genetic, trunchiată sau în totalitate a ARN-ului VHC (dar nu virioni intacți). Recent a fost descrisă replicarea completă a VHC și a virionilor intacți de 55 nm pe sisteme de culturi celulare. VHC reușește să intre în hepatocit prin intermediul receptorului nespecific ficatului CD81 și al proteinei joncțiunii strânse specifice ficatului, claudina 1. Bazându-se pe aceleași modele de asamblare și secreție ca lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), VHC se comportă ca o lipoproteină, ceea ce poate limita recunoașterea lui de sistemul imun adaptativ și poate explica abilitatea sa de a evita izolarea și eliminarea efectuate de sistemul imun.

Prin secvențierea nucleotidelor au fost identificate cel puțin șase genotipuri majore distincte ale VHC, precum și peste 50 de subtipuri în cadrul genotipurilor. Genotipurile diferă între ele în ceea ce privește omologia secvențelor cu ≥30%. Datorită divergenței puțin variate a tulpinilor izolate de VHC în cadrul genotipului sau a subtipului și la aceeași gazdă, care face imposibilă definirea unui genotip distinct, aceste diferențe intragenotipice sunt numite *cvasispecii* și diferă prin doar câteva procente în omologia secvenței. Diversitatea genotipurilor și a cvasispeciilor VHC, rezultând din rata mare de mutație a acestuia, influențează imunitatea umorală eficientă. Au fost puși în evidență anticorpi neutralizanți ai VHC, dar ei tind să aibă o viață scurtă și infecția cu VHC nu induce imunitate durabilă față de reinfecția cu diferite tulpini de virus sau chiar cu aceeași tulpină. Ca urmare, se pare că după infecția acută cu VHC nu se dezvoltă în mod obișnuit nici imunitatea *heterologă*, nici cea *omologă*. Unele genotipuri ale VHC au o răspândire

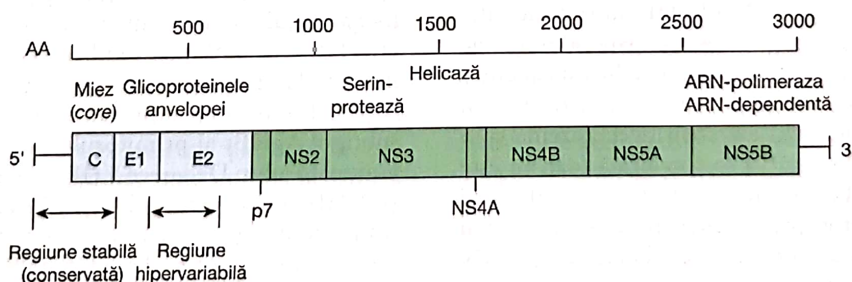


FIGURA 95-6

Organizarea genomului virusului hepatitei C și a proteinelor asociate, cu 3 000 de aminoacizi (AA). Cele trei gene structurale de la capătul 5' includ regiunea miez (*core*), C, care codează nucleocapsida, și regiunile anvelopei, E1 și E2, care codează glicoproteinele anvelopei. Regiunea 5' netranslatată și regiunea C sunt foarte bine conservate la diferite tulpini, în timp ce domeniul anvelopei E2 conține regiunea hipervariabilă. Adiacent proteinelor structurale se găsește p7, o proteină membranară care pare să funcționeze ca un canal ionic. La capătul 3' sunt șase regiuni nonstructurale (NS): NS2, care codează o cistein-protează; NS3, care codează o serin-protează și o ARN-helicază; NS4A și NS4B; NS5A; și NS5B, care codează o ARN-polimerază ARN-dependentă. După translația întregii proteine, proteinele individuale sunt clivate de proteaze, atât ale gazdei, cât și virale.

universală, în timp ce altele sunt limitate la anumite zone geografice (vezi „Epidemiologie și caracteristici globale"). În plus, au fost semnalate diferențe ale răspunsului genotipurilor la terapia antivirală; oricum, rapoartele recente privind diferențele de patogenitate în cadrul genotipurilor nu au fost coroborate încă.

În prezent sunt disponibile teste imunologice de a treia generație, conținând proteinele din miez NS3 și NS5, care detectează anticorpii anti-VHC în timpul infecției acute. Cel mai sensibil indicator al infecției cu VHC este prezența ARN-ului VHC, care necesită amplificare moleculară prin PCR sau amplificare mediată prin transcripție (*transcription-mediated amplification* – TMA) **(Fig. 95-7)**. Pentru a permite standardizarea cuantificării ARN-ului VHC între laboratoare și testele comerciale, ARN-ul VHC este raportat în unități internaționale (UI) pe mililitru; sunt disponibile teste cantitative care permit detecția ARN-ului VHC cu un prag de sensibilitate de 5 UI/mL. ARN-ul VHC poate fi detectat în câteva zile de la expunerea la VHC, cu mult înaintea apariției anticorpilor anti-VHC, și are tendința de a persista pe parcursul infecției cu VHC; totuși, ocazional, la pacienții cu infecție cu VHC cronică, ARN-ul VHC poate fi detectat doar intermitent. Utilizarea unor sonde moleculare sensibile pentru detectarea ARN-ului VHC a relevat prezența VHC replicativ în limfocitele din sângele periferic al persoanelor infectate; totuși, la fel ca în cazul prezenței VHB în limfocite, nu este cunoscută relevanța clinică a infectării limfocitelor cu VHC.

Hepatita E

Denumită anterior *hepatită epidemică* sau *cu transmitere enterală non-A, non-B*, VHE este un virus cu transmitere pe cale digestivă, prezent mai ales în India, Asia, Africa și America Centrală; în aceste regiuni geografice, VHE reprezintă cea mai frecventă cauză de hepatită acută. Acest agent, cu caracteristici epidemiologice asemănătoare celui al hepatitei A, este un virus cu genom ARN monocatenar cu sens pozitiv, asemănător VHA, de 32-34 nm, neanvelopat, cu 7 600 de nucleotide. VHE are trei cadre de citire deschise (*open reading frames* – ORF) (gene), dintre care cel mai mare, *ORF1*, codează proteinele nonstructurale implicate în replicarea virală. O genă de dimensiune medie, *ORF2*, codează proteina nucleocapsidei, proteina nonstructurală majoră, și cea mai mică, *ORF3*, codează o proteină structurală cu funcție încă necunoscută. Toate tulpinile de VHE par să aparțină unui singur serotip, în ciuda eterogenității genomice de până la 25% și a existenței a cinci genotipuri, dintre care patru detectate la om; genotipurile 1 și 2 par să fie mai virulente, în timp ce genotipurile 3 și 4 sunt mai atenuate și responsabile de infecții subclinice. Rezervoarele animale, mai ales porcinele, contribuie la perpetuarea acestui virus. Cu toate acestea, nu există omologie genomică sau antigenică între VHE și VHA sau alte picornavirusuri; și VHE, deși asemănător calicivirusurilor, pare destul de distinct de oricare agent cunoscut pentru a merita o nouă clasificare de sine stătătoare, ca un gen unic, *Hepevirus*, în cadrul familiei Hepeviridae. Virusul a fost detectat în fecale, în bilă și în ficat și este excretat în scaun în perioada de incubație tardivă; răspunsul imun la antigenii virali apare foarte precoce în cursul infecției acute. Pot fi detectate atât IgM anti-VHE, cât și IgG anti-VHE, dar ambele scad rapid după infecția acută, ajungând la niveluri reduse după 9-12 luni. În prezent testarea serologică pentru infecția cu VHE nu este disponibilă în mod curent.

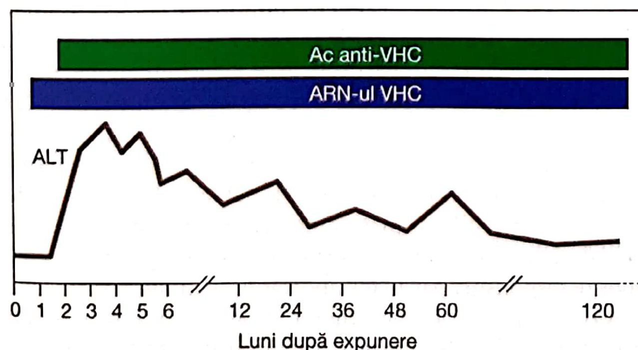


FIGURA 95-7
Schema caracteristicilor de laborator din cursul hepatitei acute C care progresează spre cronicizare. ARN-ul VHC este primul eveniment detectabil, precedând creșterea nivelului alanin-aminotransferazei (ALT) și apariția anticorpilor anti-VHC.

PATOGENEZĂ

În condiții obișnuite, niciunul dintre virusurile hepatice nu este cunoscut ca având efect citopatic direct asupra hepatocitelor. S-a demonstrat că manifestările clinice și prognosticul după lezarea hepatică acută asociată hepatitei virale sunt determinate de răspunsul imunologic al gazdei. Dintre hepatitele virale, imunopatogeneza hepatitei B și C a fost studiată pe larg.

Hepatita B

Pentru VHB, existența de purtători de VHB inactivi cu histologie și funcție hepatice normale sugerează că virusul nu este citopatic direct. În sprijinul rolului răspunsului imun celular în patogeneza leziunilor hepatice asociate cu hepatita B vine faptul că pacienții cu deficiența imunității celulare prezintă probabilitate mai mare de a rămâne infectați în mod cronic decât de a elimina virusul. Modelul cu cele mai multe dovezi experimentale implică limfocitele T citolitice, sensibilizate specific pentru a recunoaște antigenii gazdei și antigenii VHB de pe suprafața hepatocitelor. Proteinele nucleocapsidei (AgHBc și posibil AgHBe), prezente pe membrana celulară în cantități reduse, sunt antigenii virali țintă care, împreună cu antigenii gazdei, invită limfocitele T citolitice să distrugă hepatocitele infectate cu VHB. Pentru a explica diferențele de prognostic dintre cei care se vindecă după hepatita acută și cei care evoluează la hepatită cronică, sau dintre cei cu infecție acută cu VHB ușoară și cei cu infecție severă (fulminantă), au fost invocate diferențele privind intensitatea și caracterul policlonal al răspunsului limfocitelor T citolitice CD8+ și elaborarea citokinelor antivirale de către celulele T.

Deși în timpul hepatitei acute B apare un răspuns puternic al limfocitelor T citolitice, care elimină celulele hepatice infectate cu virus, s-a constatat că la cimpanzeii infectați experimental >90% din ADN-ul VHB dispare din ficat și din sânge înainte de infiltrarea hepatică maximală cu limfocite T și înainte de apariția majorității dovezilor biochimice și histologice de leziune hepatică. Această observație sugerează că la răspunsul imun precoce împotriva infecției cu VHB participă componente ale sistemului imun înnăscut și citokine inflamatorii, independent de mecanismele antivirale citopatice; s-a demonstrat că acest efect conduce la eliminarea intermediarilor de replicare a VHB din citoplasmă și a ADN-ului viral circular închis covalent din nucleul hepatocitelor infectate. În cele din urmă, se consideră că răspunsul VHB-HLA-specific al limfocitelor T citolitice din cadrul sistemului imun adaptativ este responsabil de recuperarea după infecția cu VHB.

Continuă dezbaterile privind importanța relativă a factorilor virali și a celor care țin de gazdă în patogeneza leziunilor hepatice asociate VHB și în prognosticul lor. După cum s-a menționat mai sus, mutanții genetici *precore* ai VHB au fost asociați cu prognostic mai sever al infecției cu VHB (hepatită cronică severă și fulminantă), sugerând că în anumite circumstanțe caracterul patogen relativ este o proprietate a virusului și nu a gazdei. Faptul că infecțiile concomitente cu VHD și VHB sunt asociate cu leziuni hepatice mai severe decât infecția cu VHB izolată și faptul că celulele transfectate *in vitro* cu gena pentru antigenul VHD (delta) exprimă antigenul VHD și apoi devin necrozate în absența oricăror influențe imunologice sunt de asemenea compatibile cu un efect viral asupra patogenității. În mod similar, la pacienții cărora li se efectuează transplant hepatic pentru hepatită cronică B în stadiu terminal apar ocazional leziuni hepatice rapid progresive în noul ficat. Acest model clinic este asociat cu un tipar histologic neobișnuit, *hepatită colestatică fibrozantă* în ficatul transplantat, care ultrastructural pare a reprezenta o sufocare a celulei cu cantități copleșitoare de AgHBs. Această observație sugerează că sub influența agenților imunosupresivi puternici, necesari pentru prevenirea respingerii alogrefei, VHB poate avea un efect citopatic direct asupra celulelor hepatice, independent de sistemul imunitar.

Deși mecanismul precis al lezării hepatice în infecția cu VHB rămâne neclar, studiile proteinelor nucleocapsidice au subliniat toleranța imunologică însemnată la VHB a copiilor născuți de mame cu infecție cu VHB cronică cu grad înalt de replicare (AgHBe-pozitive). La șoarecii transgenici care exprimă AgHBe, expunerea intrauterină la AgHBe, care este suficient de mic pentru a traversa placenta, induce toleranța limfocitelor T la ambele proteine nucleocapsidice. Acest fapt, la rândul său, poate explica de ce, când infecția se produce atât de precoce, nu apare eliminarea imunologică și rezultă infecția pe durata întregii vieți.

Trebuie făcută o distincție importantă între infecția cu VHB dobândită la naștere, frecventă în zonele endemice, precum Orientul Îndepărtat, și infecția cu VHB dobândită la maturitate, comună în Occident. Infecția în perioada neonatală este asociată cu dobândirea toleranței imunologice la VHB, absența bolii hepatice acute, dar aproape invariabil cu instalarea infecției cronice, de multe ori pe durata întregii vieți. Infecția cu VHB la nou-născut poate culmina, după câteva zeci de ani, cu ciroză și carcinom hepatocelular (vezi „Complicații și sechele"). În schimb, când infecția cu VHB se produce în adolescență sau la începutul maturității, răspunsul imun al gazdei împotriva hepatocitelor infectate cu VHB tinde să fie puternic, boala de tip hepatită acută este regula, iar eșecul recuperării este excepția. După infecția dobândită la maturitate, cronicizarea este rară, iar riscul de carcinom hepatocelular este foarte mic. Bazându-se pe aceste observații, unele autorități clasifică infecția cu VHB într-o fază „imunotolerantă", o fază „imunoreactivă" și o fază „inactivă". Această clasificare oarecum simplistă nu se aplică deloc adultului tipic occidental cu hepatită acută B autolimitată, la care nu există perioada de toleranță imunologică. Chiar și la cei cu infecție cu VHB dobândită neonatal, la care s-a instalat definitiv toleranța imunologică, există perioade scurte intermitente de creștere a activității necroinflamatorii hepatice în timpul primelor decade ale vieții, în care leziunile hepatice par latente (etichetate de unii ca faza de „imunotoleranță"). În plus, chiar în infecția evidentă clinic, leziunile hepatice și fibroza progresivă se produc în decadele mai tardive (fazele așa-zis imunoreactivă și imunotolerantă), nivelul toleranței imunologice la VHB rămânând ridicat. Mai precis, la pacienții cu infecție cu VHB dobândită neonatal există un echilibru dinamic între toleranță și intoleranță, al cărui rezultat determină expresia clinică a infecției cronice. Acei indivizi infectați ca nou-născuți tind să aibă o toleranță imunologică relativ mai mare în primele decenii de viață și un nivel mai scăzut al toleranței (doar rareori pierderea ei) în ultimele decenii de viață

Hepatita C

Răspunsul imun mediat celular și elaborarea de citokine antivirale de către limfocitele T contribuie la limitarea infecției și la patogeneza leziunilor hepatice asociate hepatitei C. De asemenea, este posibil ca infecția cu VHC a celulelor limfoide să joace un rol în modelarea răspunsului imun la virus. La pacienții cu hepatită cronică C s-a dovedit că există limfocite T citolitice intrahepatice restricționate de HLA clasa I îndreptate împotriva nucleocapsidei, a anvelopei și a antigenilor proteici nestructurali virali; totuși, astfel de răspunsuri specifice virusului ale celulelor citolitice T nu se corelează adecvat cu gradul leziunilor hepatice sau cu vindecarea. Cu toate acestea, în patogeneza leziunilor hepatice asociate VHC s-a ajuns la un consens ce susține rolul limfocitelor T helper CD4 activate de virus, care stimulează, prin intermediul citokinelor pe care le elaborează, limfocitele T citotoxice CD8 specifice VHC. Aceste răspunsuri par mai importante (mai numeroase, mai diverse în specificitatea antigenică virală, mai eficiente din punct de vedere funcțional și mai persistente) la cei care se vindecă de VHC decât la cei cu infecție cronică. Câteva alele HLA au fost asociate cu hepatita C autolimitată, cel mai convingător fiind haplotipul C/C al genei *IL28B*. Deși atenția a fost concentrată pe imunitatea dobândită (adaptativă), s-a demonstrat că proteinele VHC afectează

imunitatea înnăscută, blocând răspunsurile prin interferonul de tip 1 și inhibând semnalizarea interferonului și moleculele efectoare în cascada semnalizării interferonului. De asemenea, s-a demonstrat contribuția la limitarea infecției cu VHC a celulelor *natural killer* ale sistemului imun înnăscut, care funcționează cînd moleculele HLA de clasa I, necesare imunității înnăscute, sunt subexprimate. Se observă că diversitatea numeroaselor cvasispecii virale și variația secvențelor VHC permit virusului să evite încercările gazdei de limitare a infecției prin imunitatea umorală și cea celulară.

În cele din urmă, pentru a explica asocierea dintre hepatita C și un subgrup de pacienți cu hepatită autoimună și anticorpi împotriva antigenilor microzomali din ficat și din rinichi (*liver-kidney microsomal* – LKM) (anti-LKM) (Cap. 96) a fost invocată reactivitatea încrucișată între antigenii virali (VHC NS3 și NS5A) și autoantigenii gazdei (citocromul P450 2D6).

MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE

Leziunile tisulare mediate de complexele imune par să joace un rol patogenic major în manifestările extrahepatice ale hepatitei acute B. Sindromul prodromal asemănător bolii serului, observat ocazional în hepatita B acută, pare corelat cu depunerea de complexe imune circulante AgHBs/anticorpi anti-HBs în pereții vaselor sangvine tisulare, conducând la activarea sistemului complementului și la niveluri serice scăzute de complement.

La pacienții cu hepatită cronică B se pot întâlni și alte tipuri de afecțiuni cauzate de complexele imune. Ocazional se poate observa glomerulonefrită cu sindrom nefrotic; în membrana bazală glomerulară s-au evidențiat depuneri de AgHBs, imunoglobuline și C3. În timp ce la mult mai puțin de 1% dintre pacienții cu infecție cronică cu VHB se dezvoltă vasculită (poliarterită nodoasă), 20-30% dintre cei cu poliarterită nodoasă au AgHBs în ser. La acești pacienți s-a demonstrat că arteriolele mici și medii afectate conțin AgHBs, imunoglobuline și componente ale complementului. Altă manifestare extrahepatică a hepatitei virale, crioglobulinemia mixtă esențială (CME), a fost descrisă inițial în asociere cu hepatita B. Afecțiunea este caracterizată clinic prin artrită, vasculită cutanată (purpură palpabilă) și ocazional, cu glomerulonefrită, iar serologic, prin prezența de complexe imune crioprecipitabile circulante ale mai multor clase de imunoglobuline. Mulți pacienți cu acest sindrom au afectare hepatică cronică, dar asocierea cu infecția cu VHB este limitată; în schimb, o proporție semnificativă prezintă infecție cronică cu VHC, cu complexe imune circulante care conțin ARN al VHC. Glomerulonefrita cu complexe imune este o altă manifestare extrahepatică recunoscută a hepatitei cronice C.

MORFOPATOLOGIE

Leziunile morfologice tipice din toate tipurile de hepatită virală sunt similare și constau în infiltrare panlobulară cu celule mononucleare, necroza hepatocitelor, hiperplazia celulelor Kupffer și grade variabile de colestază. Este prezentă regenerarea celulelor hepatice, pusă în evidență de numeroase imagini de mitoză, celule multinucleate și „rozete" sau formațiuni „pseudoacinare". Infiltratul mononuclear constă în principal din limfocite mici, deși ocazional sunt prezente plasmocite și eozinofile. Lezarea hepatocitară constă în degenerarea și necroza, eliminarea, balonizarea celulelor și degenerarea acidofilă a acestora (formând așa-numiții corpi Councilman sau apoptotici). În infecția cronică cu VHB, nu și în cea acută, se pot întâlni hepatocite mari cu aspect de sticlă mată; aceste celule conțin AgHBs și pot fi identificate histochimic cu orceină sau aldehidă-fuxină. În hepatita virală necomplicată rețeaua de reticulină este păstrată.

În hepatita C lezarea histologică se remarcă adesea prin relativa paucitate a inflamației, creșterea marcată a activării celulelor sinusoidale marginale, agregate limfoide, prezența de lipide (mai frecvent în genotipul 3 și asociată cu fibroza avansată) și, ocazional, leziuni ale ductelor biliare în care celulele epiteliale biliare par înălțate, fără întreruperea membranei bazale. Ocazional, în hepatita D poate apărea steatoza microveziculară. În hepatita E o caracteristică histologică frecventă este colestaza marcată. A fost descrisă și o variantă colestatică a hepatitei acute A cu vindecare lentă.

O leziune histologică mai severă, *necroza hepatică în punte* (*bridging necrosis*), denumită și *necroză subacută* sau *confluentă*, ori *hepatită de interfață*, este observată ocazional în hepatita acută. „Punțile" dintre lobuli rezultă din zone mari de autoliză a hepatocitelor, cu colapsul rețelei de reticulină. În mod caracteristic, puntea constă din reticul condensat, debriuri inflamatorii și celule hepatice degenerate care trec spre zonele portale adiacente, de la vena portă la vena centrală sau de la o venă centrală la alta. S-a crezut că această leziune are semnificație prognostică; mulți dintre pacienții ce prezentau inițial această leziune au avut o evoluție subacută încheiată cu exitus în câteva săptămâni sau luni ori au dezvoltat hepatită cronică activă și ciroză; totuși, asocierea dintre necroza în punte și prognosticul rezervat la pacienții cu hepatită acută nu este susținută. De aceea, deși evidențierea acestei leziuni la pacienții cu hepatită cronică are semnificație prognostică (vezi Cap. 96), punerea sa în evidență în timpul hepatitei acute are o semnificație mai mică, iar biopsiile hepatice pentru a identifica această leziune nu se mai practică de rutină la pacienții cu hepatită acută. În *necroza hepatică masivă* (hepatita fulminantă, „atrofia galbenă acută"), caracteristica cea mai izbitoare la examinarea post-mortem este descoperirea unui ficat micșorat și moale. Examinarea histologică relevă necroză masivă și autoliza hepatocitelor din majoritatea lobulilor, cu colaps extins și condensarea rețelei de reticulină. Când se impune documentarea histologică pentru managementul hepatitei fulminante sau foarte severe, se poate efectua biopsie pe cale transjugulară, ghidată angiografic, ce permite efectuarea acestei proceduri invazive în prezența coagulopatiei severe.

Studiile imunohistochimice și de microscopie electronică au localizat AgHBs în citoplasma și pe membrana

celulelor hepatice infectate. În schimb, AgHBc predomină în nucleu, dar ocazional se observă cantități foarte mici și în citoplasmă și pe membrana celulară. Antigenul VHD este localizat în nucleul hepatocitelor, pe când antigenii VHA, VHC și VHE sunt localizați în citoplasmă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI CARACTERISTICI GLOBALE



Înainte de disponibilitatea testelor serologice pentru virusurile hepatitice, toate cazurile de hepatită virală erau catalogate fie drept hepatită „infecțioasă", fie „serică". Însă modalitățile de transmitere se suprapun și *distincția clară între diferitele tipuri de hepatită virală nu poate fi făcută numai pe baza caracteristicilor clinice sau epidemiologice* (Tabelul 95-2). Cele mai precise căi pentru a deosebi variatele tipuri de hepatită virală implică testarea serologică specifică.

Hepatita A

Acest agent este transmis aproape exclusiv pe cale fecal-orală. Răspândirea interumană a VHA este facilitată de igiena

TABELUL 95-2

CARACTERISTICILE CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ALE HEPATITELOR VIRALE

CARACTERISTICA	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Incubație (zile)	15-45, în medie 30	30-180, în medie 60-90	15-160, în medie 50	30-180, în medie 60-90	14-60, în medie 40
Debut	Acut	Insidios sau acut	Insidios	Insidios sau acut	Acut
Preferința de vârstă	Copii, adulți tineri	Adulți tineri (pe cale sexuală și percutanată), sugari, preșcolari	Orice vârstă, dar mai frecvent la adulți	Orice vârstă (similar VHB)	Adulți tineri (20-40 ani)
Transmitere					
Fecal-orală	+++	-	-	-	+++
Percutanată	Neobișnuit	+++	+++	+++	-
Perinatală	-	+++	±[a]	+	-
Sexuală	±	++	±[a]	++	-
Clinic					
Severitate	Ușoară	Ocazional severă	Moderată	Ocazional severă	Ușoară
Fulminantă	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progresie spre cronicizare	Nu	Ocazional (1-10%) (90% dintre nou-născuți)	Frecvent (85%)	Frecvent[d]	Nu
Purtător	Nu	0,1-30%[c]	1,5-3,2%	Variabil[f]	Nu
Cancer	Nu	+ (Infecție neonatală)	+	±	Nu
Prognostic	Excelent	Agravat cu vârsta, deficiențele	Moderat	Acută, bun Cronică, prost	Bun
Profilaxie	IG, vaccin inactivat	IGHB, vaccin recombinat	Fără	Vaccin anti-VHB (niciuna pentru purtătorii VHB)	Vaccin
Terapie	Fără	Interferon Lamivudină Adefovir Inferferon pegilat Entecavir Telbivudină Tenofovir	Interferon pegilat plus ribavirină, telaprevir, boceprevir	Interferon sau interferon pegilat (eficacitate moderată)	Fără

[a] Mai ales la coinfecția cu HIV și viremia mare la cazul index; risc ~5%.
[b] Până la 5% în coinfecția cu VHB/VHD; până la 20% în suprainfecția cu VHD a infecției cronice cu VHB.
[c] Variază considerabil în lume și la nivelul subpopulațiilor din aceeași țară; vezi textul.
[d] În infecția acută cu VHB/VHD, frecvența cronicizării este aceeași ca pentru VHB; în suprainfecția cu VHD, cronicizarea este invariabilă.
[e] 10-20% la femeile însărcinate.
[f] Frecvent în țările mediteraneene, rar în America de Nord și în Europa de Vest.
Abrevieri: IGHB, imunoglobuline împotriva hepatitei B.

personală deficitară și de suprapopulare; marile epidemii, precum și cazurile sporadice, au fost cauzate de alimente, apă, lapte, fragi și căpșuni înghețate, ceapă verde importată din Mexic și fructe de mare contaminate. Este frecventă și răspândirea intrafamilială și intrainstituțională. Observațiile epidemiologice mai vechi au sugerat că hepatita A apare cu predilecție la sfârșitul toamnei și la începutul iernii. În zonele temperate s-au înregistrat valuri epidemice la fiecare 5-20 de ani, pe măsura apariției de noi segmente de populație neimunizată; totuși, în țările dezvoltate incidența hepatitei de tip A a scăzut, probabil datorită îmbunătățirii condițiilor sanitare, și nu mai sunt observate aceste tipare ciclice. Nu s-a identificat starea de purtător de VHA după hepatita acută de tip A; se presupune că perpetuarea virusului în natură depinde de infecția subclinică inaparentă, nonepidemică, de ingestia de alimente și apă contaminate în sau importate din zonele endemice și/sau de contaminarea legată de rezervoarele din mediul înconjurător.

La nivelul populației generale, prevalența anticorpilor anti-VHA, markeri ai infecției anterioare cu VHA, crește odată cu înaintarea în vârstă și cu scăderea statutului socioeconomic. În anii 1970, în jur de 40% din populația urbană din SUA prezenta dovezi serologice de hepatită A în antecedente, majoritatea neamintindu-și că au avut hepatită simptomatică. Totuși, în deceniile următoare prevalența anticorpilor anti-VHA a scăzut în SUA. În țările în curs de dezvoltare, expunerea, infecția și imunitatea rezultată sunt aproape universale în copilărie. Pe măsură ce frecvența infecțiilor subclinice din copilărie scade în țările dezvoltate, ia proporții cohorta de adulți sensibili. Hepatita A tinde să fie mai simptomatică la adulți; de aceea, paradoxal, pe măsură ce frecvența infecțiilor cu VHA scade, probabilitatea afecțiunii cu VHA manifeste clinic, chiar severe, crește la populația adultă sensibilă. Călătoriile către zonele endemice sunt o sursă obișnuită de infecție pentru adulții din zonele neendemice. Focarele epidemiologice recunoscute mai recent de infecție cu VHA includ centrele de îngrijire a copiilor, unitățile de terapie intensivă neonatală, bărbații homosexuali ce trăiesc în promiscuitate și consumatorii de droguri injectabile. Deși hepatita A se transmite foarte rar pe cale sangvină, au fost semnalate câteva epidemii la cei ce au primit concentrate de factori de coagulare. În SUA, introducerea programelor de vaccinare în rândul copiilor din statele cu incidență mare a condus la reducerea cu peste 70% a incidenței anuale a infecțiilor noi cu VHA și a schimbat amploarea infecțiilor noi de la copii la adulții tineri.

Hepatita B

Inocularea percutanată este recunoscută de mult ca o cale importantă de transmitere a hepatitei B, dar denumirea demodată „hepatită serică" nu este o etichetă corectă pentru spectrul epidemiologic al infecției cu VHB recunoscut astăzi. După cum se detaliază în continuare, majoritatea cazurilor de hepatită transmisă prin transfuzie sangvină nu sunt cauzate de VHB; mai mult, la aproximativ două treimi dintre pacienții cu hepatită acută de tip B nu există istoric de expunere percutanată identificabilă. Acum se recunoaște că multe cazuri de hepatită de tip B rezultă din modalități mai puțin evidente de transmitere non-percutanată sau percutanată greu identificabilă. AgHBs a fost identificat în aproape toate lichidele corporale ale persoanelor infectate și cel puțin o parte dintre acestea – mai ales sperma și saliva – sunt infecțioase, deși mai puțin decât serul, atunci când sunt administrate percutanat sau non-percutanat la animalele de experiență. Printre modalitățile non-percutanate de transmitere a VHB, ingestia orală a fost documentată ca o cale de expunere potențială, dar ineficientă. La polul opus, cele două căi non-percutanate considerate cu impactul cel mai mare sunt contactul intim (în special sexual) și transmiterea perinatală.

În Africa subsahariană se consideră că la menținerea frecvenței mari a hepatitei B în rândul populației contribuie esențial contactul intim între copiii mici. Transmiterea perinatală are loc în special la copiii născuți de mame purtătoare de AgHBs sau cu hepatită acută B, în timpul trimestrului III de sarcină ori la începutul perioadei postpartum. Transmiterea perinatală este rară în America de Nord și în Europa de Vest, dar are loc cu frecvență crescută și este cea mai importantă cale de perpetuare a VHB în Orientul Îndepărtat și în țările în curs de dezvoltare. Deși modalitatea precisă de transmitere perinatală nu este cunoscută, iar aproximativ 10% dintre infecții pot fi dobândite intrauterin, dovezile epidemiologice sugerează că majoritatea infecțiilor sunt transmise aproximativ în momentul nașterii și nu sunt legate de alăptare. Probabilitatea transmiterii perinatale a VHB se corelează cu prezența AgHBe și cu nivelul crescut de replicare virală; 90% dintre mamele AgHBe-pozitive și doar 10-15% dintre cele cu anticorpi anti-HBe detectați transmit infecția cu VHB copiilor lor. În majoritatea cazurilor infecția acută la nou-născuți este asimptomatică clinic, dar foarte probabil copilul va rămâne infectat cronic.

Cele 350-400 de milioane de purtători de AgHBs din lume constituie principalul rezervor de hepatită B la oameni. În timp ce AgHBs seric este rar (0,1-0,5%) la populațiile normale din Statele Unite și din Europa de Vest, o prevalență de până la 5-20% a fost înregistrată în Orientul Îndepărtat și în unele țări tropicale; la persoane cu sindrom Down, lepră lepromatoasă, leucemie, boala Hodgkin, poliarterită nodoasă; la pacienți cu boală renală cronică hemodializați; și la consumatori de droguri injectabile.

Alte grupuri cu rate mari de infecție cu VHB includ: partenerii de viață ai persoanelor cu infecție acută, indivizii promiscui din punct de vedere sexual (în special bărbații homosexuali); personalul din domeniul asistenței sanitare expus la contactul cu sânge; persoanele care necesită transfuzii repetate, în special cu produse concentrate din sânge (de exemplu, hemofilicii); rezidenții și personalul instituțiilor de îngrijire a celor cu handicap mental; prizonierii; și, într-o măsură mai mică, membrii de familie ai pacienților infectați cronic. La donatorii de sânge voluntari prevalența anticorpilor anti-HBs, o reflectare a infecției anterioare cu VHB, este cuprinsă între 5% și 10%, dar este mai mare la persoanele cu statut socioeconomic mai scăzut, la

persoanele în vârstă și la cele expuse la produse din sânge, inclusiv cele menționate anterior. Datorită screeningului virusologic foarte sensibil al sângelui donatorilor, riscul de infectare cu VHB în urma transfuziei de sânge este de 1 la 230 000.

Prevalența infecției, modalitățile de transmitere și comportamentul uman contribuie la modelarea diferitelor tipare epidemiologice ale infecției cu VHB în funcție de zona geografică. În Orientul Îndepărtat și în Africa, hepatita B, o boală a nou-născuților și a copiilor mici, este perpetuată printr-un ciclu de răspândire materno-neonatal. În America de Nord și în Europa de Vest, hepatita B este în primul rând o boală a adolescenței și a perioadei de adult tânăr, în care se produc contactele sexuale, precum și expunerile percutanate recreative și profesionale. Într-o anumită măsură, totuși, această dihotomie dintre regiunile geografice cu prevalență mare și cele cu prevalență scăzută a fost redusă de imigrarea din zonele cu prevalență mare în cele cu prevalență mică a bolii. Introducerea vaccinului împotriva hepatitei B la începutul anilor 1980 și adoptarea politicilor de vaccinare universală în copilărie în multe țări a condus la scăderea dramatică de aproximativ 90% a incidenței infecțiilor noi cu VHB în țările respective, precum și a consecințelor grave ale infecției cronice, incluzând carcinomul hepatocelular. Grupurile de populație cărora le este recomandat screening pentru infecția cu VHB sunt enumerate în **Tabelul 95-3**.

Hepatita D

Infecția cu VHD are distribuție globală, dar există două modele epidemiologice. În țările mediteraneene (Africa de Nord, Europa de Sud și Orientul Mijlociu), infecția cu VHD este endemică printre cei cu hepatită B, fiind transmisă predominant prin mijloace non-percutanate, în special prin contact personal intim. În zonele non-endemice, precum SUA și Europa de Nord, infecția cu VHD este restrânsă la persoanele expuse frecvent la sânge și produse sangvine, în special consumatorii de droguri injectabile și hemofilicii. Infecția cu VHD poate fi adusă într-o populație de către utilizatorii de droguri sau prin migrarea persoanelor din zonele endemice în cele non-endemice. Astfel, tiparele de migrație a populației și comportamentul uman care facilitează contactul percutanat joacă un rol important în introducerea și amplificarea infecției cu VHD. Ocazional, epidemiologia migrantă a hepatitei D este exprimată prin epidemii explozive de hepatită severă, precum cele apărute în sate sud-americane îndepărtate, ca și în centrele urbane din SUA. În ultimul rând, astfel de focare de hepatită D – fie coinfecții cu hepatită acută B, fie suprainfecții la cei deja infectați cu VHB – pot estompa delimitările dintre zonele endemice și cele non-endemice. La scară globală infecția cu VHD a scăzut la finalul anilor 1990. Chiar și în Italia, o zonă endemică pentru VHD, măsurile de sănătate publică introduse pentru a controla infecția cu VHB au determinat în anii 1990 scăderea cu 1,5% pe an a prevalenței infecției cu VHD. Totuși, frecvența infecției cu VHD în prima decadă a secolului XXI nu a scăzut sub nivelul atins în anii 1990; rezervorul a fost întreținut de supraviețuitori infectați în anii 1970-1980 și de imigranții recenți din zonele încă endemice către cele cu endemie mai scăzută.

TABELUL 95-3

POPULAȚIILE CU RISC CRESCUT CĂRORA LE ESTE RECOMANDAT SCREENINGUL PENTRU INFECȚIA CU VHB
Persoane născute în țări/regiuni cu prevalență crescută (>8%) sau intermediară (>2%) a infecției cu VHB, incluzând imigranți, copii adoptați și persoane născute în SUA care nu au fost vaccinate în copilărie și ai căror părinți au imigrat din zone cu endemicitate mare a VHB.
Contacți domestici sau sexuali ai persoanelor cu hepatită B
Persoane care au folosit droguri injectabile
Persoane cu parteneri sexuali multipli sau cu istoric de boală cu transmitere sexuală
Bărbați homosexuali
Deținuți în centre de corecție
Persoane cu nivel crescut de alanin- sau aspartat-aminotransferază
Persoane cu infecție cu VHC sau HIV
Pacienți hemodializați
Femei însărcinate
Persoane care necesită terapie imunosupresivă sau citotoxică

Hepatita C

Screeningul uzual al donatorilor de sânge pentru AgHBs și eliminarea surselor de sânge din comerț la începutul anilor 1970 a redus frecvența hepatitei posttransfuzionale, dar nu a eliminat-o. În anii 1970, probabilitatea dobândirii hepatitei după o transfuzie de sânge donat voluntar, controlat pentru AgHBs, era de aproximativ 10% per pacient (până la 0,9% per unitate de sânge transfuzat); 90-95% dintre cazuri erau clasificate, prin excluderea serologică a hepatitelor A și B, ca hepatită „non-A, non-B“. Pentru pacienții necesitând transfuzii de produse sangvine concentrate, precum concentrate de factori de coagulare, riscul era și mai mare, până la 20-30%.

În anii 1980, autoexcluderea voluntară a donatorilor de sânge cu factori de risc pentru SIDA și apoi introducerea screeningului anti-HIV al donatorilor a redus și mai mult probabilitatea hepatitei posttransfuzionale, la sub 5%. La sfârșitul anilor 1980 și începutul anilor 1990, introducerea mai întâi a testelor „surogat“ de screening pentru hepatita non-A, non-B [alanin-aminotransferaza (ALT) și anticorpii anti-HBc, ambele capabile să identifice donatorii de sânge cu probabilitate mare de transmitere a hepatitei non-A, non-B la primitori] și ulterior, după descoperirea VHC, a primei generații de teste imunologice pentru anticorpii anti-VHC, a redus și mai mult frecvența hepatitei posttransfuzionale. O analiză prospectivă privind hepatita posttransfuzională efectuată între 1986 și 1990 a demonstrat că frecvența acesteia într-un spital universitar urban a

scăzut de la 3,8% per pacient (0,45% per unitate de sânge transfuzat) la 1,5% per pacient (0,19% per unitate de sânge transfuzat) în urma introducerii testării surogat și până la 0,6% per pacient (0,03% per unitate de sânge transfuzat) după introducerea testelor de primă generație pentru anticorpii anti-VHC. Introducerea testelor de a doua generație pentru anticorpii anti-VHC a redus frecvența hepatitei C posttransfuzionale până la niveluri aproape imperceptibile – 1 la 100 000 –, iar aceste avantaje au fost întărite de aplicarea testelor de generația a treia și de testarea automată a sângelui donat prin PCR pentru ARN al VHC, care a condus la reducerea riscului de infecție cu VHC posttransfuzională la 1 din 2,3 milioane de transfuzii.

Pe lângă transfuzie, hepatita C poate fi transmisă și pe alte căi percutanate, precum injectarea intravenoasă de droguri. În plus, acest virus poate fi transmis prin expunerea profesională la sânge, probabilitatea infecției fiind mare în secțiile de hemodializă. Deși frecvența hepatitei C posttransfuzionale a scăzut ca urmare a screeningului donatorilor de sânge, frecvența globală a hepatitei C a rămas aceeași până la începutul anilor 1990, când a scăzut cu 80%, în paralel cu reducerea cazurilor noi de consumatori de droguri injectabile. După excluderea unităților de plasmă pozitive pentru anticorpii anti-VHC din sângele donat, au fost semnalate cazuri rare, sporadice de hepatită C printre primitorii de preparate de imunoglobuline (IG) cu administrare intravenoasă (dar nu și intramusculară).

Dovezi serologice ale infecției cu VHC se obțin la: peste 90% dintre pacienții cu istoric de hepatită posttransfuzională (aproape toate înainte de 1992, când au fost introduse testele pentru anticorpii anti-VHC de a doua generație); hemofilici și alți tratați cu factori de coagulare; utilizatori de droguri injectabile; 60-70% dintre pacienții cu hepatită „non-A, non-B" fără factori de risc cunoscuți; 0,5% dintre donatorii voluntari de sânge; și în studiul efectuat recent în SUA, între 1999 și 2000, la 1,6% din populația generală a țării, adică 4,1 milioane de persoane (3,2 milioane cu viremie). Frecvențele infecției cu VHC sunt comparabile în majoritatea țărilor, 170 de milioane de persoane fiind infectate pe glob, dar o prevalență foarte mare a infecției cu VHC este regăsită în anumite țări precum Egipt, unde peste 20% din populația anumitor orașe este infectată. Frecvența crescută din Egipt este atribuită echipamentului contaminat utilizat pentru manevrele medicale și practicile de injectare nesigure din anii 1970. În SUA, frecvența infecției cu VHC este mai mare la afro-americani și la americanii mexicani decât la albi. Între anii 1988 și 1994, cea mai mare prevalență a infecției cu VHC a fost întâlnită la bărbații cu vârste între 30 și 40 de ani; totuși, într-un studiu efectuat între 1999 și 2000, maximul incidenței s-a plasat în grupa de vârstă 40-49 de ani; în paralel cu această tendință a crescut mortalitatea legată de hepatita C, din 1995 predominant în grupa de vârstă 55-64 de ani. Astfel, în ciuda reducerii cu 80% a infecțiilor cu VHC noi în anii 1990, prevalența infecției cu VHC în populație a fost susținută de o cohortă îmbătrânită care fusese infectată cu două-trei decenii înainte, în anii 1960-1970, predominant ca rezultat al autoinjectării de droguri recreative. Hepatita C reprezintă 40% dintre bolile hepatice cronice, este cea mai frecventă indicație de transplant hepatic și se estimează că e responsabilă de 8 000-10 000 de decese pe an în SUA.

Distribuția genotipurilor VHC variază în diverse părți ale lumii. Global, genotipul 1 este cel mai frecvent. În SUA genotipul 1 este responsabil de 70% dintre infecțiile cu VHC, iar genotipurile 2 și 3, de restul de 30%; în rândul afro-americanilor frecvența genotipului 1 este și mai mare (90%). Genotipul 4 predomină în Egipt; genotipul 5 se întâlnește în Africa de Sud, iar genotipul 6, în Hong Kong.

Marea majoritate a donatorilor de sânge asimptomatici la care s-au pus în evidență anticorpi anti-VHC și 20-30% dintre persoanele cu hepatită acută C nu aparțin grupelor de risc recunoscute; totuși, la o anamneză riguroasă, mulți donatori de sânge își amintesc comportamente riscante.

Fiind o infecție cu transmitere pe cale sangvină, VHC se poate transmite pe cale sexuală sau perinatal; în orice caz, aceste moduri de transmitere sunt ineficiente pentru hepatita C. Deși 10-15% dintre pacienții cu hepatită acută C au raportat potențiale surse sexuale de infecție, majoritatea studiilor nu au reușit să identifice transmiterea sexuală a acestui agent. Riscul de transmitere sexuală și perinatală a fost estimat la 5%, mult sub rata pentru infecțiile cu HIV și VHB. Mai mult, transmiterea sexuală pare limitată la subgrupuri precum persoanele cu parteneri sexuali multipli și boli cu transmitere sexuală; transmiterea infecției cu VHC este rară între partenerii sexuali stabili monogami. Alăptarea nu crește riscul de infecție cu VHC între mama infectată și sugarul său. Infecția personalului sanitar nu este mult mai mare decât în populația generală; totuși, personalul din domeniul sanitar este mai predispus să dobândească infecția cu VHC prin înțeparea accidentală cu ace, a cărei eficiență este de circa 3%. Infecția contacților domestici este de asemenea rară.

Alte grupuri cu frecvență crescută a infecției cu VHC includ pacienții care necesită hemodializă și transplant de organe, cei care necesită transfuzii în contextul chimioterapiei din cancer, persoanele infectate cu HIV și cele cu

TABELUL 95-4

POPULAȚIILE CU RISC CRESCUT CĂRORA LE ESTE RECOMANDAT SCREENINGUL PENTRU INFECȚIA CU VHC
Persoane care au utilizat droguri injectabile sau care au folosit droguri ilegale pe căi neinjectabile
Persoane cu infecție cu HIV
Hemofilici tratați cu concentrate de factori de coagulare înainte de 1987
Pacienți cu hemodializă
Persoane cu creșteri nejustificate ale nivelurilor aminotransferazei
Primitori de transfuzii sau transplant înainte de iulie 1992
Copii născuți de mame cu hepatită C
Personalul din asistența sanitară, siguranța publică și medicina de urgență, după expunerea la sânge contaminat cu VHC, prin înțepătură de ac sau contact cu mucoasa
Partenerii sexuali ai persoanelor cu hepatită C

creșteri nejustificate ale aminotransferazei serice. La indivizii imunodeprimați nivelul de anticorpi anti-VHC poate fi nedetectabil, iar diagnosticul necesită testarea ARN-ului VHC. Deși cazurile noi de hepatită C acută sunt rare, cazurile nou diagnosticate sunt frecvente în rândul persoanelor fără alte boli care au utilizat scurt timp droguri i.v., după cum s-a precizat mai sus, cu două-trei decenii anterior. De obicei astfel de situații rămân necunoscute mulți ani, până când sunt dezvăluite de screeningul de laborator din cadrul examinărilor medicale de rutină, al cererilor pentru asigurare și al încercărilor de donare de sânge. Grupele de populație cărora le este recomandat screeningul pentru infecția cu VHC sunt enumerate în **Tabelul 95-4**.

Hepatita E

Acest tip de hepatită, identificat în India, Asia, Africa și Orientul Mijlociu și America Centrală, seamănă cu hepatita A în ce privește modalitatea de transmitere, în principal enterală. Cazurile identificate în mod obișnuit apar după contaminarea surselor de apă, ca în cazul inundațiilor musonice, dar sporadic apar și cazuri izolate. Caracteristica epidemiologică prin care VHE se deosebește de alți agenți enterici este raritatea transmiterii interpersonale secundare de la persoanele infectate la contacții lor apropiați. Infecțiile apar la populațiile imune la VHA, mai ales la adulții tineri. În zonele endemice prevalența anticorpilor anti-VHE este ≤40%. În zonele nonendemice ale globului, precum SUA, hepatita E manifestă clinic este extrem de rară; totuși, în aceste zone prevalența anticorpilor anti-VHE poate fi de până la 20%. În zonele nonendemice, VHE nu a determinat niciun caz sporadic de hepatită „non-A, non-B"; cu toate acestea, în SUA au fost diagnosticate cazuri importate din zonele endemice. Câteva rapoarte sugerează că suinele sunt un rezervor zoonotic pentru VHE.

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR

Simptome și semne

Hepatita virală acută se declanșează după o perioadă de incubație care variază în funcție de agentul etiologic. În general perioada de incubație pentru hepatita A este între 15 și 45 de zile (în medie 4 săptămâni), pentru hepatitele B și D este de 30-180 de zile (în medie 8-12 săptămâni), pentru hepatita C este de 15-160 de zile (în medie 7 săptămâni) și pentru hepatita E, de 14-60 de zile (în medie 5-6 săptămâni). *Simptomele prodromale* de hepatită virală acută sunt sistemice și destul de variabile. Simptomele importante – anorexie, greață și vărsături, astenie fizică, stare generală alterată, artralgii, mialgii, cefalee, fotofobie, faringită, tuse și coriză – pot precede instalarea icterului cu una-două săptămâni. Greața, vărsăturile și anorexia sunt asociate frecvent cu alterările olfacției și gustului. Febra de 38-39°C (100-102°F) este mai frecventă în hepatitele A și E decât în hepatitele B sau C, cu excepția cazului în care hepatita B este marcată de un sindrom asemănător bolii serului; rareori, simptomele constituționale pot fi însoțite de febră de 39,5-40°C (103-104°F). Urina închisă la culoare și scaunele decolorate pot fi observate de pacient cu 1-5 zile înainte de apariția icterului clinic.

Odată cu instalarea *icterului clinic*, de obicei simptomele prodromale generale se estompează, dar la unii pacienți scăderea ușoară în greutate (2,5-5 kg) este frecventă și poate continua toată perioada icterică. Ficatul este mărit și sensibil la palpare, putându-se asocia și durere sau disconfort în hipocondrul drept. Rareori pacienții prezintă un tablou clinic de colestază, sugerând obstrucția biliară extrahepatică. La 10-20% dintre pacienții cu hepatită acută sunt prezente splenomegalia și adenopatia cervicală. Rareori câteva angioame stelate apar în timpul fazei icterice și dispar pe parcursul convalescenței. În timpul *fazei de recuperare* simptomele importante dispar, dar de obicei rămân evidente o oarecare hepatomegalie și anomalii ale analizelor biochimice hepatice. Durata fazei posticterice este variabilă (2-12 săptămâni), de obicei mai prelungită în hepatitele acute B și C. Recuperarea completă clinică și biochimică este de așteptat în una-două luni după toate cazurile de hepatită A și E, și în 3-4 luni după debutul icterului la trei sferturi dintre cazurile necomplicate, autolimitate de hepatită B și C (în rândul adulților sănătoși hepatita acută B este autolimitată în 95-99% dintre cazuri, iar hepatita C, în doar 15%). La restul se poate constata întârzierea recuperării biochimice. Mulți dintre pacienții cu hepatită virală nu sunt icterici niciodată.

Infecția cu VHD poate apărea în prezența infecției cu VHB acute sau cronice; durata infecției cu VHB determină durata infecției cu VHD. Când infecțiile acute cu VHD și VHB au loc simultan, caracteristicile clinice și biochimice nu se pot deosebi de cele ale infecției izolate cu VHB, deși ocazional ele sunt mai severe. În contrast cu pacienții cu infecție *acută* cu VHB, la cei cu infecție *cronică* cu VHB, VHD se poate replica un timp nedefinit. Aceasta se poate întâmpla când infecția acută cu VHD are loc în prezența unei infecții acute cu VHB în evoluție. Mai frecvent, infecția acută cu VHD devine cronică atunci când este supraadăugată unei infecții cronice cu VHB preexistente. În astfel de cazuri, suprainfecția cu VHD apare ca o exacerbare clinică sau ca un episod asemănător cu hepatita virală acută la o persoană deja infectată cronic cu VHB. Suprainfecția cu VHD la un pacient cu hepatită cronică B conduce adesea la deteriorarea clinică (vezi mai jos).

Pe lângă suprainfecțiile cu alți agenți etiologici ai hepatitei, evenimentele clinice asemănătoare hepatitei acute la pacienții cu hepatită cronică B pot însoți seroconversia spontană de la AgHBe la anticorpi anti-HBe sau reactivarea spontană (inversarea de la infecție nereplicativă la replicativă). Astfel de reactivări pot avea loc și la pacienții cu infecție cronică cu VHB imunodeprimați terapeutic, când sunt oprite medicamentele citotoxice/imunosupresive; în aceste cazuri se crede că redobândirea competenței imunitare permite reluarea citolizei mediate celular a hepatocitelor infectate cu VHB, vizată anterior. Ocazional, exacerbările clinice ale hepatitei cronice B pot reprezenta apariția unui mutant *precore* (vezi „Virusologie și etiologie" mai sus), iar evoluția ulterioară a bolii acestor pacienți poate fi caracterizată de exacerbări periodice.

Caracteristici de laborator

Aminotransferazele serice AST și ALT (anterior denumite GOT și GPT) prezintă o creștere variabilă în timpul fazei prodromale a hepatitei virale acute și precedă creșterea nivelului bilirubinei (vezi Fig. 95-2 și 95-4). Însă nivelul acut al acestor enzime nu se corelează bine cu gradul lezării hepatocitare. Nivelurile maxime variază de la 400 la 4 000 UI sau mai mult; aceste niveluri sunt atinse de obicei când pacientul este clinic icteric și se diminuează progresiv în timpul convalescenței din hepatita acută. Diagnosticul hepatitei anicterice se bazează pe caracteristicile clinice și pe creșterile aminotransferazelor.

Icterul este vizibil de obicei la sclere sau tegument când valoarea bilirubinei serice depășește 43 μmol/L(2,5 mg/dL). Când apare icterul, bilirubina serică crește tipic până la niveluri cuprinse între 85 și 340 μmol/L (5-20 mg/dL). Bilirubina serică poate continua să crească, în ciuda scăderii nivelurilor aminotransferazelor serice. În majoritatea cazurilor bilirubina totală este egal divizată în fracțiunile conjugată și neconjugată. Nivelurile de peste 340 μmol/L (20 mg/dL) prelungite și persistente tardiv în evoluția hepatitei virale sunt asociate mult mai probabil cu afectarea severă. Totuși, la anumiți pacienți cu anemie hemolitică preexistentă, precum deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și siclemia, nivelul crescut al bilirubinei serice, rezultat din hemoliza supraadăugată, este frecvent. La astfel de pacienți s-au observat niveluri de peste 513 μmol/L (30 mg/dL), nu neapărat asociate cu un prognostic nefavorabil.

Neutropenia și limfopenia sunt tranzitorii și urmate de limfocitoză relativă. În timpul fazei acute pot fi întâlnite adesea limfocite atipice (variind între 2% și 20%). La pacienții cu hepatită acută virală este importantă măsurarea timpului de protrombină (TP) deoarece prelungirea acestuia poate să reflecte un deficit sever de sinteză hepatică, să semnifice necroză hepatocelulară extinsă și să indice un prognostic și mai nefavorabil. Ocazional apar prelungirea TP și creșteri ușoare ale nivelurilor bilirubinei serice și aminotransferazelor. Greața și vărsăturile prelungite, aportul inadecvat de glucide și rezervele scăzute de glicogen hepatic pot contribui la hipoglicemia observată ocazional la pacienții cu hepatită virală severă. Fosfataza alcalină serică poate fi normală sau doar ușor crescută, în timp ce scăderea albuminei serice este neobișnuită în hepatita acută virală necomplicată. La unii pacienți s-a observat și steatoree moderată și tranzitorie, precum și ușoară hematurie microscopică și proteinurie minimă.

În cursul hepatitei virale acute este obișnuită creșterea difuză, dar ușoară a fracțiunii γ-globulinice. Nivelurile IgG și IgM serice sunt crescute la aproximativ o treime dintre pacienți în faza acută a hepatitei virale, dar creșterea IgM este mai caracteristică hepatitei acute A. În timpul fazei acute a hepatitei virale pot fi prezenți anticorpii anti-mușchi neted și împotriva altor constituenți celulari, precum și, ocazional, titruri scăzute de factor reumatoid, anticorpi antinucleari și heterofili. În hepatitele C și D pot apărea anticorpi anti-microzomii din ficat și rinichi (LKM); însă speciile de anticorpi anti-LKM în cele două tipuri de hepatită sunt diferite unul de altul, precum și de speciile de anticorpi anti-LKM caracteristice hepatitei autoimune de tip 2 (vezi Cap. 96). Autoanticorpii din hepatita virală sunt nespecifici și pot fi asociați și cu alte boli virale și sistemice. În schimb anticorpii specifici virusului, care apar pe parcursul infecției virale hepatitice și după aceasta, sunt markeri serologici de importanță diagnostică.

După cum s-a descris mai sus, există teste serologice prin care se poate stabili diagnosticul de hepatită A, B, D și C. Testele pentru VHA din fecale sau din ser nu sunt disponibile în mod obișnuit. Ca urmare, diagnosticul de hepatită A se bazează pe detectarea IgM anti-VHA în timpul fazei acute **(Fig. 95-2)**. Factorul reumatoid poate determina rezultate fals pozitive ale acestui test.

Diagnosticul infecției cu VHB poate fi pus de obicei prin detectarea AgHBs în ser. Rareori, nivelurile AgHBs sunt prea mici pentru a fi detectate în timpul infecției acute cu VHB, chiar cu testele imunologice actuale, foarte sensibile. În astfel de cazuri diagnosticul poate fi pus prin evidențierea IgM anti-HBc.

Titrul AgHBs este slab corelat cu severitatea bolii clinice. Într-adevăr, concentrația serică a AgHBs este invers proporțională cu gradul de lezare hepatocitară. De exemplu, titrurile cele mai mari se întâlnesc la pacienții imunodeprimați, mai mici, la cei cu afecțiune hepatică cronică (dar mai mari în hepatita cronică ușoară decât în cea cronică severă) și foarte scăzute, la cei cu hepatită acută fulminantă. Aceste observații sugerează că în hepatita B gradul de lezare hepatocitară și evoluția clinică sunt corelate mai degrabă cu variațiile răspunsului imun al pacientului la VHB decât cu cantitatea de AgHBs circulant. La indivizii imunocompetenți există însă o corelație între markerii *replicării* VHB și afectarea hepatică (vezi mai jos).

Alt marker serologic ce poate fi util la pacienții cu hepatită B este AgHBe. Utilitatea sa clinică principală este aceea de indicator al contagiozității relative. Deoarece AgHBe este invariabil prezent la debutul hepatitei B acute, testarea AgHBe este indicată în primul rând pentru urmărirea infecției cronice.

La pacienții cu antigenemie de suprafață hepatitică B de durată necunoscută (donatori de sânge descoperiți AgHBs-pozitivi și trimiși la medic pentru evaluare), testarea pentru IgM anti-HBc poate fi utilă pentru a deosebi infecția cu VHB acută sau recentă (IgM anti-HBc-pozitivă) de cea cronică (IgM anti-HBc negativă, IgG anti-HBc-pozitivă). Un test fals pozitiv pentru IgM anti-HBc poate fi întâlnit la pacienții cu titru ridicat de factor reumatoid.

Anticorpii anti-HBs sunt detectabili rareori în prezența AgHBs la pacienții cu hepatită B *acută*, dar 10-20% dintre cei cu infecție cu VHB *cronică* îi pot avea la nivel redus. Acești anticorpi nu sunt îndreptați împotriva determinantului comun de grup, *a*, ci împotriva determinantului heterotipic de subtip (respectiv AgHBs de subtip *ad* cu anticorpi anti-HBs de subtip *y*). În majoritatea cazurilor acest model serologic nu poate fi atribuit infecției cu două subtipuri diferite de VHB, iar prezența acestor anticorpi nu este un semn al eliminării iminente a AgHBs. Când sunt detectați astfel de anticorpi, prezența lor nu are semnificație clinică recunoscută (vezi „Virusologie și etiologie“, mai sus).

TABELUL 95-5

TIPARELE SEROLOGICE FRECVENTE ÎN HEPATITA B

AgHBs	ANTI-HBs	ANTI-HBc	AgHBe	ANTI-HBe	INTERPRETARE
+	-	IgM	+	-	Hepatită acută B, infecțiozitate mare
+	-	IgG	+	-	Hepatită cronică B, infecțiozitate mare
+	-	IgG	-	+	1. Hepatită cronică sau acută tardivă, infecțiozitate redusă 2. Hepatită B (cronică sau, rar, acută) AgHBe-negativă („mutant *precore*")
+	+	+	+/-	+/-	1. AgHBs de un subtip și anticorpi anti-HBs heterotipici (frecvent) 2. Proces de seroconversie de la AgHBs la anticorpi anti-HBs (rar)
-	-	IgM	+/-	+/-	1. Hepatită acută B 2. „Fereastră" serologică a Ac anti-HBc
-	-	IgG	-	+/-	1. Purtător de hepatită B cu nivel scăzut 2. Hepatită B în trecutul îndepărtat
-	+	IgG	-	+/-	Convalescență după hepatita B
-	+	-	-	-	1. Imunizare cu AgHBs (după vaccinare) 2. Hepatită B în trecutul îndepărtat (?) 3. Fals pozitiv

După imunizarea cu vaccinul împotriva hepatitei B, care constă numai din AgHBs, anticorpii anti-HBs sunt singurii markeri serologici care apar. Modelele serologice de hepatită B mai des întâlnite și interpretarea lor sunt rezumate în **Tabelul 95-5**. Acum sunt disponibile teste pentru detectarea ADN-ului VHB în ficat și în ser. Ca și AgHBe, ADN-ul VHB seric este un indicator al replicării VHB, dar testele pentru ADN-ul VHB sunt mai sensibile și cantitative. Testele de hibridizare de primă generație pentru detectarea ADN-ului VHB au o sensibilitate de 10^5-10^6 virioni/mL, un prag relativ sub care infecțiozitatea și leziunile renale sunt limitate, iar AgHBe este nedetectabil de obicei. În prezent testarea pentru ADN-ul VHB a trecut de la testele de hibridizare insensibile la testele de amplificare (de exemplu, testul bazat pe PCR, care poate detecta chiar și 10-100 virioni/mL); dintre testele PCR disponibile în comerț, cele mai utile sunt acelea cu cea mai mare sensibilitate (5-10 UI/mL) și cu cel mai mare spectru dinamic (10^0-10^9 UI/mL). Având sensibilitate crescută, testele de amplificare sunt valide mult sub pragul de infecțiozitate și lezare hepatică. Acești markeri sunt utili în urmărirea evoluției replicării VHB la pacienții cu hepatită cronică B care primesc chimioterapie antivirală (interferon sau analogi nucleozidici) (Cap. 96). La persoanele imunocompetente cu hepatită cronică B pare să existe o corelație generală între nivelul replicării VHB, reflectat de nivelul ADN-ului VHB din ser, și gradul lezării hepatice. Nivelurile serice crescute de ADN al VHB, expresia crescută a antigenilor virali și activitatea necroinflamatorie din ficat sunt corelate, cu excepția cazului în care imunosupresia interferează cu răspunsul limfocitelor T citolitice la celulele infectate cu virus; reducerea replicării VHB cu medicamente antivirale tinde să fie însoțită de ameliorarea histologiei hepatice. În rândul pacienților cu hepatită cronică B, nivelul crescut de ADN al VHB crește riscul de ciroză, decompensare hepatică și carcinom hepatocelular (vezi „Complicații și sechele").

La pacienții cu hepatită C este frecvent modelul episodic de creștere a aminotransferazelor. Diagnosticul serologic specific de hepatită C poate fi pus prin demonstrarea prezenței anticorpilor anti-VHC în ser. Când se folosesc testele imunologice actuale, anticorpii anti-VHC pot fi detectați în hepatita acută C în timpul fazei inițiale de activitate crescută a aminotransferazelor. Acești anticorpi pot să nu fie detectabili niciodată la 5-10% dintre pacienții cu hepatită acută C, iar nivelurile anti-VHC pot deveni nedetectabile după recuperarea (deși rară) din hepatita acută C. La pacienții cu hepatită cronică C, anticorpii anti-VHC sunt detectabili în peste 95% dintre cazuri. Nespecificitatea poate modifica testele imunologice pentru anticorpii anti-VHC, în special la persoanele cu probabilitate anterioară scăzută de infecție, precum donatorii de sânge sau persoanele cu factor reumatoid circulant, care se poate lega nespecific la reactivii testului; testarea pentru ARN-ul VHC poate fi folosită în astfel de cazuri pentru a face distincția între determinările de anticorpi anti-VHC adevărat pozitive și cele fals pozitive. Testele pentru ARN-ul VHC sunt cele mai sensibile teste pentru infecția cu VHC și reprezintă „standardul de aur" pentru punerea diagnosticului de hepatită C. ARN-ul VHC poate fi detectat chiar înainte de creșterea acută a activității aminotransferazelor și de apariția anticorpilor anti-VHC la pacienții cu hepatită acută C. În plus, ARN-ul VHC rămâne detectabil un timp nedefinit, continuu, la cei mai mulți, și în mod intermitent la unii dintre pacienții cu hepatită cronică C (și detectabil la unii cu teste funcționale hepatice normale, adică purtători asimptomatici). La minoritatea de pacienți cu hepatită C fără anticorpi anti-VHC, diagnosticul de hepatită C poate fi susținut de detectarea ARN-ului VHC. Dacă toate aceste teste sunt negative și pacientul este un caz de hepatită bine definit, ulterior unei expuneri percutanate la sânge sau produse sangvine, poate fi susținut diagnosticul de hepatită cauzată de alt agent etiologic neidentificat.

Pentru a detecta ARN-ul VHC sunt necesare tehnicile de amplificare, fiind disponibile două tipuri. Unul este un test cu ADN complementar cu catena ramificată (ADNb), în care semnalul de detectare (o enzimă detectabilă colorimetric legată de o sondă de ADN complementar) este amplificat. Celălalt implică amplificarea țintei (de exemplu, sinteza de copii multiple ale genomului viral). Aceasta poate fi realizată prin PCR sau TMA, în care ARN-ul viral este revers-transcris în ADN complementar și apoi amplificat prin cicluri repetate de sinteză a ADN. Ambele pot fi folosite ca teste cantitative pentru a măsura „încărcătura virală" relativă; PCR și TMA, cu o sensibilitate de $10\text{-}10^2$ UI/mL, sunt mai sensibile decât ADNb, cu sensibilitate de 10^3 UI/mL; sunt disponibile teste cu un spectru dinamic larg ($10\text{-}10^7$ UI/mL). Determinarea nivelului de ARN al VHC nu este un marker de încredere al severității sau al prognosticului bolii, dar este util pentru prezicerea capacității de răspuns la terapia antivirală. Același lucru este valabil și pentru determinarea genotipului VHC (Cap. 96).

O parte dintre pacienții cu hepatită C au anticorpi anti-HBc izolați în sânge, o reflectare a riscului obișnuit la anumite populații de expunere la multipli agenți ai hepatitei transmiși prin sânge. Anticorpii anti-HBc din astfel de cazuri sunt aproape invariabil din clasa IgG și semnifică de obicei fie infecția cu VHB în trecutul îndepărtat (ADN-ul VHB nedetectabil), fie, rareori, infecția actuală cu VHB, cu portajul virusului la nivel redus.

Infecția cu VHD poate fi identificată prin depistarea intrahepatică a antigenului VHD sau, mai practic, prin seroconversia anticorpilor anti-VHD (creșterea titrului anticorpilor anti-VHD sau apariția *de novo* de anticorpi anti-VHD). AgVHD din circulație, de asemenea diagnostici pentru infecția acută, sunt detectabili doar pentru scurt timp, posibil chiar deloc. Deoarece anticorpii anti-VHD sunt adesea nedetectabili, odată ce AgHBs dispare, serodiagnosticul retrospectiv al infecției acute simultane autolimitate cu VHB și VHD este dificil. Diagnosticul precoce al infecției acute poate fi limitat de întârzierea apariției anticorpilor anti-VHD de până la 30-40 de zile.

Când un pacient cu hepatită acută are AgHBs și anticorpi anti-VHD în ser, determinarea clasei de anticorpi anti-HBc este utilă în stabilirea relației dintre infecția cu VHB și cea cu VHD. Deși IgM anti-HBc nu fac distincție *absolută* între infecția cu VHB acută și cea cronică, prezența lor este un indicator de încredere al infecției recente, iar absența lor – al infecției din trecutul îndepărtat. În infecțiile acute simultane cu VHB și VHD sunt detectabili IgM anti-HBc, pe când în infecția acută cu VHD supraadăugată infecției cronice cu VHB, anticorpii anti-HBc sunt din clasa IgG.

Testarea prezenței ARN-ului VHD este utilă pentru determinarea prezenței replicării continue a VHD și a infecțiozității relative. Testele diagnostice pentru hepatita E sunt disponibile în câteva țări din afara Statelor Unite; în SUA testele diagnostice pot fi realizate la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC).

Biopsia hepatică este rareori necesară sau indicată în hepatita virală acută, cu excepția cazurilor în care diagnosticul este incert sau dovezile clinice sugerează diagnosticul de hepatită cronică.

În evaluarea cazurilor de hepatită acută virală poate fi aplicat un algoritm de diagnostic. Pacientului cu hepatită acută ar trebui să i se efectueze patru teste serologice, AgHBs, IgM anti-VHA, IgM anti-HBc și anticorpii anti-VHC (**Tabelul 95-6**). Prezența AgHBs, cu sau fără IgM anti-HBc, reprezintă infecția cu VHB. Dacă IgM anti-HBc sunt prezente, infecția cu VHB este considerată acută; dacă IgM anti-HBc sunt absente, infecția cu VHB este considerată cronică. Diagnosticul de hepatită acută B poate fi pus în absența AgHBs atunci când sunt detectabile IgM anti-HBc. Diagnosticul de hepatită acută A se bazează pe prezența IgM anti-VHA. Dacă IgM anti-VHA coexistă cu AgHBs, poate fi pus diagnosticul de hepatită A și B simultană; dacă IgM anti-HBc (cu sau fără AgHBs) sunt detectabile, pacientul are simultan hepatită acută A și B, iar dacă IgM anti-HBc sunt nedetectabile, pacientul are hepatită acută A supraadăugată infecției cronice cu VHB. Prezența de anticorpi anti-VHC susține diagnosticul

TABELUL 95-6

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ SIMPLIFICATĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ ACUTĂ

TESTELE SEROLOGICE DIN SERUL PACIENTULUI				
AgHBs	**IgM ANTI-VHA**	**IgM ANTI-HBc**	**ANTI-VHC**	**INTERPRETAREA DIAGNOSTICĂ**
+	-	+	-	Hepatită B acută
+	-	-	-	Hepatită B cronică
+	+	-	-	Hepatită A acută suprapusă peste hepatita B cronică
+	+	+	-	Hepatită A și B acute
-	+	-	-	Hepatită A acută
-	+	+	-	Hepatită A și B acute (AgHBs sub pragul de detecție)
-	-	+	-	Hepatită B acută (AgHBs sub pragul de detecție)
-	-	-	+	Hepatită C acută

de hepatită acută C. Ocazional, pentru a pune diagnosticul sunt necesare testări pentru ARN-ul VHC sau testări repetate pentru anticorpii anti-VHC, efectuate tardiv pe parcursul bolii. Absența tuturor markerilor serologici este compatibilă cu diagnosticul de hepatită „non-A, non-B, non-C", în situația epidemiologică adecvată.

La pacienții cu hepatită cronică, inițial ar trebui testați AgHBs și anticorpii anti-VHC. Anticorpii anti-VHC susțin și testarea ARN-ului VHC stabilește diagnosticul de hepatită cronică C. Dacă se pune diagnosticul serologic de hepatită cronică B, este indicată testarea pentru AgHBe și anticorpii anti-HBe pentru a evalua contagiozitatea relativă. Testarea ADN-ului VHB la astfel de pacienți oferă o măsură cantitativă și sensibilă a nivelului replicării virale și de aceea este foarte utilă în timpul terapiei antivirale (Cap. 96). La pacienții cu hepatită B cronică și activitatea aminotransferazelor normală, în absența AgHBe, este necesară adesea testarea seriată în timp pentru a face diferența între portajul inactiv și hepatita cronică B AgHBe-negativă cu activitate virusologică și necroinflamatorie fluctuantă. La pacienții cu hepatită B testarea pentru anticorpii anti-VHD este utilă la cei cu boală severă și fulminantă, boală cronică gravă, cu hepatită cronică B și exacerbări asemănătoare hepatitei acute, cu expuneri percutanate frecvente și la cei din zonele unde infecția cu VHD este endemică.

PROGNOSTIC

Practic toți pacienții cu hepatită A anterior sănătoși se recuperează complet după boală, fără sechele clinice. În mod similar, în hepatita acută B, 95-99% dintre adulții sănătoși anterior au evoluție favorabilă și recuperare completă. Totuși, anumite caracteristici clinice și de laborator sugerează evoluție mai complicată și mai prelungită. Pacienții vârstnici și cu afecțiuni medicale preexistente grave pot avea o evoluție prelungită și sunt mai predispuși la hepatită severă. Caracteristicile prezente inițial, precum ascita, edemele periferice și simptomele de encefalopatie hepatică, sugerează un prognostic mai nefavorabil. În plus, prelungirea timpului de protrombină, nivelul scăzut al albuminei serice, hipoglicemia și valorile foarte mari ale bilirubinei serice sugerează afecțiune hepatocelulară severă. Pacienții cu aceste caracteristici clinice și de laborator trebuie internați în spital imediat. Rata mortalității în hepatitele A și B este foarte scăzută (0,1%), dar crește odată cu înaintarea în vârstă și cu afecțiunile debilitante subiacente. Printre pacienții cu hepatită B destul de bolnavi care necesită spitalizare, rata fatalității este de 1%. Hepatita C este mai puțin severă în timpul fazei acute decât hepatita B și este mai degrabă anicterică; decesele sunt rare, dar rata precisă a mortalității nu este cunoscută. În epidemiile de hepatită E cu transmitere hidrică din India și din Asia rata mortalității este de 1-2% și de până la 10-20% la gravide. Pacienții cu hepatită acută B și D simultană nu prezintă obligatoriu o rată a mortalității mai mare decât cei doar cu hepatită B acută; totuși, în câteva epidemii recente de infecție acută simultană cu VHB și VHD în rândul utilizatorilor de droguri injectabile, mortalitatea a fost de aproximativ 5%. În cazul suprainfectării cu VHD a unei persoane cu hepatită B cronică, este crescută substanțial probabilitatea hepatitei fulminante și a decesului. Deși rata mortalității pentru hepatita D nu a fost definită adecvat, în epidemiile de suprainfecție cu VHD severă la populațiile izolate cu un procentaj mare de purtători de hepatită B s-a înregistrat o rată a mortalității cu 20% mai mare.

COMPLICAȚII ȘI SECHELE

O mică parte dintre pacienții cu hepatită A prezintă *hepatită recidivantă* la săptămâni sau luni după recuperarea aparentă. Recăderile sunt caracterizate prin recurența simptomelor, creșterea aminotransferazelor, ocazional icter și excreția VHA în fecale. Altă variantă neobișnuită de hepatită acută A este *hepatita colestatică*, cu icter colestatic prelungit și prurit. În rare cazuri, anomaliile testelor funcționale hepatice persistă mai multe luni, chiar și un an. Chiar și când apar asemenea complicații, hepatita A rămâne autolimitată și nu progresează spre boală hepatică cronică. În timpul fazei prodromale a hepatitei acute B, la 5-10% dintre pacienți se poate dezvolta un sindrom asemănător bolii serului, caracterizat prin artralgii sau artrită, rash, angioedem și, rar, hematurie și proteinurie. Acesta se manifestă anterior debutului icterului clinic și pacienții sunt diagnosticați adesea eronat cu afecțiuni reumatologice. Diagnosticul poate fi stabilit prin dozarea aminotransferazelor serice, care sunt aproape invariabil crescute, precum și a AgHBs seric. Așa cum s-a menționat mai sus, CME este o boală cu complexe imune care poate complica hepatita C și face parte din spectrul de boli limfoproliferative cu limfocite B, care rareori pot evolua ca limfom cu limfocite B. Atenția s-a concentrat și asupra asocierilor hepatitei C cu unele afecțiuni cutanate precum porfiria cutanată tardivă și lichenul plan. Mecanismul acestor asocieri este necunoscut. În final, în ceea ce privește legătura dintre VHC și căile de secreție și asamblare a lipoproteinelor și interacțiunea VHC cu metabolismul glucozei, infecția cu VHC se poate complica cu steatoză hepatică, hipercolesterolemie, rezistență la insulină (și alte manisfestări ale sindromului metabolic) și diabet zaharat de tip 2; și steatoza hepatică, și rezistența la insulină par să accelereze fibroza hepatică și să diminueze capacitatea de răspuns la terapia antivirală (Cap. 96).

Complicația cea mai periculoasă a hepatitei virale este *hepatita fulminantă* (necroza hepatică masivă); din fericire, acesta este un eveniment rar. Hepatita fulminantă se întâlnește în principal în hepatitele B și D, precum și în hepatita E, iar rarele cazuri fulminante de hepatită A apar mai ales la vârstnici și la persoanele cu boală hepatică cronică preexistentă, inclusiv, conform unor rapoarte, hepatita cronică B și C. Hepatita B reprezintă peste 50% dintre cazurile de hepatită virală fulminantă, dintre care o proporție destul de mare se asociază cu infecție cu VHD și altă proporție, cu hepatită cronică C subiacentă. Hepatita fulminantă este întâlnită rareori în cazul hepatitei C, dar hepatita E, după cum s-a menționat mai sus, poate fi complicată cu hepatită fulminantă fatală în 1-2% dintre toate cazurile și în până la 20% dintre cele la gravide. Pacienții prezintă de obicei semne și simptome de encefalopatie care pot evolua până la comă profundă. Ficatul este de obicei mic și timpul de

protrombină (PT), extrem de prelungit. Combinația dintre micșorarea rapidă a ficatului, creșterea rapidă a nivelului bilirubinei și prelungirea marcată a timpului de protrombină, chiar și nivelul aminotransferazelor scăzut, împreună cu semne clinice de confuzie, dezorientare, somnolență, ascită și edeme, indică faptul că pacientul are insuficiență hepatică însoțită de encefalopatie. Edemul cerebral este frecvent; compresiunea trunchiului cerebral, sângerările gastrointestinale, sepsisul, insuficiența respiratorie, colapsul cardiovascular și insuficiența renală sunt evenimente terminale. Mortalitatea este deosebit de crescută (>80% dintre pacienții cu comă profundă), dar pacienții care supraviețuiesc pot avea recuperare completă biochimică și histologică. Dacă se poate găsi în timp util un donator de ficat, transplantul hepatic poate fi salvator pentru viața pacientului cu hepatită fulminantă.

Dovedirea dispariției AgHBs după însănătoșirea clinică evidentă în urma hepatitei acute B este foarte importantă. Înainte de a fi disponibile metodele de laborator pentru a deosebi hepatita acută de exacerbările hepatitei cronice B cu aspect de hepatită acută (*reactivări spontane*), observațiile sugerau că aproximativ 10% dintre pacienții sănătoși anterior rămâneau AgHBs-pozitivi peste 6 luni după debutul hepatitei acute B evidente clinic. Jumătate dintre aceste persoane eliminau antigenul din circulație în următorii câțiva ani, dar 5% rămâneau AgHBs-pozitivi în mod cronic. Observațiile mai recente sugerează că rata reală a infecției cronice după hepatita B acută manifestă clinic este de 1% la adulții tineri, normali, imunocompetenți. Anterior, estimările care indicau valori mai mari tindeau să fie influențate de includerea nepotrivită a exacerbărilor de la pacienții infectați cronic; în cazul acestor pacienți, AgHBs-pozitivi în mod cronic înaintea exacerbării, era improbabilă seroconversia ulterioară la AgHBs-negativi. Fie că rata cronicizării este de 10% sau de 1%, astfel de pacienți prezintă anticorpi anti-HBc în ser; anticorpii anti-HBs sunt fie nedetectați, fie detectați cu un titru scăzut împotriva specificității subtipului opus al antigenului (vezi mai sus „Caracteristici de laborator"). Acești pacienți (1) pot fi purtători asimptomatici; (2) pot avea hepatită cronică ușoară cu afectare minimă; (3) pot avea hepatită cronică moderată sau severă, cu sau fără ciroză. Probabilitatea de a rămâne infectat cronic după infecția acută cu VHB este mare, îndeosebi în rândul nou-născuților, al persoanelor cu sindrom Down, al pacienților hemodializați cronic și al celor imunodeprimați, inclusiv al celor cu infecție cu HIV.

Hepatita cronică este o complicație majoră tardivă a hepatitei acute B, apărând la o proporție mică dintre cazurile acute, dar mult mai frecvent la cei cu infecție cronică ce nu au avut boala acută, cum se întâmplă în mod tipic după infecția neonatală sau după infecția la gazda imunodeprimată (Cap. 96). Anumite caracteristici clinice și de laborator sugerează evoluția hepatitei acute către hepatita cronică activă: (1) lipsa remisiunii complete a următoarelor simptome clinice: anorexie, scădere ponderală și astenie fizică, precum și persistența hepatomegaliei; (2) prezența necrozei hepatice în punte/de interfață sau multilobulare la biopsia hepatică pe parcursul hepatitei virale acute severe prelungite; (3) lipsa revenirii la normal a nivelurilor aminotransferazelor serice, bilirubinei și globulinelor în decurs de 6-12 luni după boala acută; și (4) persistența AgHBe timp de peste 3 luni și a AgHBs peste 6 luni după hepatita acută.

Deși infecția acută cu virusul hepatitei D nu crește probabilitatea cronicizării hepatitei acute B simultane, hepatita D are potențialul de a contribui la severitatea hepatitei cronice B. Suprainfecția cu virusul hepatitei D poate transforma o hepatită cronică B asimptomatică sau ușoară în hepatită cronică activă progresivă severă și în ciroză; de asemenea, poate să accelereze evoluția hepatitei cronice active B. Unele suprainfecții cu VHD la pacienți cu hepatită cronică B conduc la hepatită fulminantă. După cum s-a stabilit în studiile longitudinale în ultimele trei decenii, ratele anuale ale cirozei și ale carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatită cronică D sunt de 4%, respectiv de 2,8%. Deși infecțiile cu VHD și VHB sunt asociate cu boală hepatică severă, la unii pacienți s-au identificat hepatita ușoară și chiar portajul inactiv, iar boala poate deveni indolentă după primii ani de infecție.

După infecția acută cu VHC, probabilitatea de a rămâne *infectat* cronic este de 85-90%. Deși mulți dintre pacienții cu hepatită cronică nu au simptome, ciroza se poate dezvolta la 20% dintre ei în următorii 10-20 de ani după boala acută; în unele serii de cazuri raportate de centre de referință, ciroza a fost prezentă la 50% dintre pacienții cu hepatită cronică C. Deși hepatita cronică C se întâlnește la cel puțin 40% dintre cazurile de hepatită cronică și dintre pacienții care suportă transplant hepatic pentru boală hepatică în stadiu terminal în SUA și în Europa, la majoritatea pacienților cu hepatită cronică C morbididatea și mortalitatea sunt limitate în următorii 20 ani de la debutul infecției. Progresia hepatitei cronice C poate fi influențată de vârsta la care s-a produs infecția, de durata infecției, de imunosupresie, de coexistența abuzului de alcool, de steatoza hepatică simultană, de infecția cu alte virusuri hepatitice sau coinfecția cu HIV. De fapt, formele de hepatită cronică B și C severe, rapid progresive sunt întâlnite frecvent la pacienții cu infecție cu HIV (Cap. 93). În schimb, nici VHA și nici VHE nu determină boală hepatică cronică.

Complicațiile rare ale hepatitei virale includ pancreatita, miocardita, pneumonia atipică, anemia aplastică, mielita transversă și neuropatia periferică. Persoanele cu hepatită cronică B, în special cele infectate la începutul copilăriei și mai ales cele cu AgHBe și/sau nivel crescut de ADN al VHB, au risc crescut de carcinom hepatocelular. Acest risc este crescut și la pacienții cu hepatită cronică C, aproape exclusiv la pacienții cu ciroză și aproape întotdeauna după cel puțin câteva decenii de boală, de obicei trei. La copii hepatita B se poate prezenta rareori ca hepatită anicterică, cu rash papulos nepruriginos al feței, feselor și membrelor și cu limfadenopatie (acrodermatita papuloasă a copilăriei sau sindromul Gianotti-Crosti).

Rareori, hepatita autoimună (Cap. 96) poate fi declanșată de un episod de hepatită acută în mod normal autolimitată, cum s-a raportat după hepatita acută A, B și C.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Bolile virale precum mononucleoza infecțioasă, cele cauzate de citomegalovirus, de virusul herpes simplex și de

virusurile Coxsackie, precum și toxoplasmoza pot avea anumite caracteristici clinice comune cu hepatita virală și pot determina creșteri ale nivelurilor aminotransferazelor și, mai rar, ale bilirubinei serice. Testele precum cele de diferențiere heterofile și serologice pot fi utile pentru diagnosticul diferențial dacă determinările AgHBs, ale anticorpilor anti-HBc, IgM anti-VHA și ale anticorpilor anti-VHC sunt negative. Creșterile aminotransferazelor pot însoți aproape orice infecție virală sistemică; alte cauze rare de afectare hepatică posibil confundate cu hepatitele virale sunt infecțiile cu *Leptospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* și *Pneumocystis* spp. Istoricul complet al medicamentelor administrate este foarte important, deoarece multe medicamente și anumiți agenți anestezici pot produce un tablou de hepatită acută sau colestază. La fel de important este istoricul de „episoade repetate" neexplicate de hepatită acută. Acesta ar trebui să alerteze medicul în legătură cu posibilitatea ca afecțiunea preexistentă să fie hepatita cronică. De asemenea, trebuie avută în vedere și hepatita alcoolică, dar de obicei nivelurile aminotransferazelor serice nu sunt atât de mult crescute și pot fi prezente alte stigmate ale alcoolismului. Demonstrarea la biopsia hepatică a infiltrării grase, a reacției inflamatorii neutrofilice și a „hialinului alcoolic" ar putea fi compatibilă mai degrabă cu lezarea hepatică indusă de alcool decât cu cea virală. Deoarece hepatita acută se poate manifesta cu durere în hipocondrul drept, greață și vărsături, febră și icter, este confundată frecvent cu colecistita acută, cu calculul de duct biliar comun sau cu colangita ascendentă. Pacienții cu hepatită virală acută pot tolera greu intervenția chirurgicală; prin urmare, este important să se excludă acest diagnostic, iar în cazurile neclare, înaintea laparotomiei poate fi necesară biopsia hepatică percutanată. Hepatita virală la vârstnici este adesea diagnosticată greșit ca icter obstructiv cauzat de un calcul pe ductul comun sau de un carcinom de pancreas. Deoarece hepatita acută la vârstnici poate fi destul de severă, iar mortalitatea în cazul intervențiilor chirurgicale poate fi ridicată, ar putea fi necesară evaluarea riguroasă incluzând teste biochimice, investigații radiografice ale arborelui biliar și chiar biopsia hepatică, pentru a exclude afectarea hepatică parenchimatoasă primară. Alte constelații clinice care pot mima hepatita acută sunt insuficiența ventriculară dreaptă cu congestie hepatică pasivă sau sindroamele de hipoperfuzie, cum ar fi cele asociate cu șoc, hipotensiune severă și insuficiență ventriculară stângă severă. De asemenea, în această categorie generală sunt incluse toate afecțiunile care afectează întoarcerea venoasă la inimă, precum mixomul atrial drept, pericardita constrictivă, ocluzia venelor hepatice (sindromul Budd-Chiari) sau boala venoocluzivă. De obicei caracteristicile clinice sunt suficiente pentru a face distincția între aceste afecțiuni vasculare și hepatita virală. Steatoza hepatică acută din sarcină, colestaza din sarcină, eclampsia și sindromul HELLP (hemoliză, creșterea testelor hepatice și trombocitopenie) pot fi confundate cu hepatita virală pe parcursul sarcinii. Foarte rar, afecțiunile maligne care metastazează în ficat pot mima hepatita virală acută sau chiar fulminantă. Ocazional afecțiunile hepatice genetice sau metabolice (de exemplu, boala Wilson, deficiența de α_1-antitripsină) sunt confundate cu hepatita virală.

TRATAMENT Hepatita virală acută

Hepatita B la adulții anterior sănătoși cu hepatită acută manifestă clinic se vindecă în 99% dintre cazuri, așadar este puțin probabil ca terapia antivirală să îmbunătățească rata recuperării și nu este necesară. În cazurile rare de hepatită B acută severă, tratamentul cu un analog nucleozidic în doze orale a fost folosit cu succes pentru hepatita B cronică (Cap. 96). Deși nu s-au efectuat studii clinice pentru a stabili eficacitatea acestei abordări, deși hepatita acută B severă nu are indicație de terapie și cu toate că durata terapiei nu a fost încă stabilită, cei mai mulți experți în domeniu recomandă totuși instituirea tratamentului antiviral cu un analog nucleozidic pentru hepatita acută B severă, dar nu și pentru cea moderat-ușoară. În cazurile tipice de hepatită acută C vindecarea este rară, evoluția către hepatita cronică fiind regula, iar metaanaliza unor studii clinice mici sugerează că monoterapia antivirală cu interferon alfa (3 milioane de unități s.c. de trei ori pe săptămână) este utilă, reducând rata de cronicizare considerabil prin inducerea răspunsului susținut la 30-70% dintre pacienți. Într-un studiu multicentric german pe 44 de pacienți cu hepatită acută C simptomatică, inițierea terapiei cu interferon alfa (5 milioane de unități s.c. zilnic, timp de 4 săptămâni, apoi de trei ori pe săptămână, alte 20 de săptămâni), efectuată în primele trei luni de la infecție, a avut o rată de răspuns virusologic susținut de 98%. Deși este recomandat tratamentul hepatitei acute C, regimul optim, durata terapiei si momentul inițierii acesteia rămân să fie stabilite. Mulți experți în domeniu optează în prezent pentru o cură de 24 de săptămâni (începând în primele două-trei luni după debutul bolii) cu cel mai bun tratament descoperit până în prezent pentru hepatita cronică C, interferon pegilat cu durată lungă de acțiune plus analogul nucleozidic ribavirină, deși valoarea adăugării ribavirinei nu a fost demonstrată încă (vezi dozele în Cap. 96). Datorită reducerii marcate a frecvenței hepatitei acute C în ultimele două decenii, ocaziile de a identifica și de a trata pacienți cu hepatită C acută sunt rare, cu excepția utilizatorilor de droguri injectabile. Totuși, epidemiologii din spitale vor întâlni lucrători în domeniul sanitar care declară că s-au înțepat în ace contaminate de la pacienți cu hepatită C; când monitorizarea ALT și a ARN-ului VHC după astfel de incidente identifică hepatita acută C (risc de doar 3%), trebuie inițiată terapia.

În ciuda acestor considerații terapeutice specifice, în majoritatea cazurilor de hepatită virală acută tipică nu este necesar în general tratament specific. Deși spitalizarea poate fi obligatorie în cazul bolii clinic severe, majoritatea pacienților nu necesită asistență în spital. Repausul forțat și prelungit în pat nu este esențial pentru însănătoșirea completă, dar mulți pacienți se simt mai bine după limitarea activității fizice. Este recomandată o dietă hipercalorică, aportul caloric major fiind cel mai bine tolerat dimineața, deoarece mulți pacienți pot prezenta greață mai târziu în timpul zilei. Dacă pacientul

are vărsături persistente și nu se mai poate alimenta pe cale orală, în stadiul acut este necesară alimentația intravenoasă. Trebuie evitate medicamentele ce pot produce reacții adverse, precum colestaza și medicamentele metabolizate de ficat. Dacă apare pruritul sever, este utilă folosirea colestiraminei, o rășină fixatoare de săruri biliare. Terapia cu glucocorticoizi nu are valoare în hepatita acută virală, nici măcar în cazurile severe asociate cu *necroză în punte*, și poate fi chiar nocivă, crescând riscul de cronicizare (al hepatitei acute B).

Izolarea fizică a pacienților cu hepatită într-o cameră separată cu baie proprie este necesară rareori, exceptând cazurile de incontinență fecală la hepatitele A și E sau de sângerare masivă, necontrolată la hepatitele B (cu sau fără hepatită D concomitentă) și C. Deoarece majoritatea pacienților cu hepatită A spitalizați excretă VHA în cantități foarte reduse sau deloc, probabilitatea transmiterii VHA de la acești pacienți în timpul spitalizării lor este mică. De aceea, astfel de *protecție împotriva transmiterii enterice* împovărătoare *nu mai este recomandată*. Deși trebuie purtate mănuși la manipularea ploștilor sau a materiilor fecale ale pacienților cu hepatită A, aceste precauții nu reprezintă o îndepărtare de la procedurile obișnuite și de la precauțiile universale pentru toți pacienții spitalizați. În cazul pacienților cu hepatită B sau C accentul trebuie pus pe precauțiile legate de sânge (evitarea contactului direct și fără mănuși al mâinilor cu sângele sau alte lichide ale organismului). Nu sunt necesare precauțiile enterice. Importanța mijloacelor de protecție igienice simple, precum spălatul mâinilor, nu mai trebuie subliniată. Precauțiile universale adoptate pentru toți pacienții se aplică și la cei cu hepatită virală.

Pacienții spitalizați pot fi externați după ameliorarea simptomatică substanțială, tendința semnificativă de scădere a valorilor aminotransferazelor și bilirubinei serice și revenirea la normal a timpului de protrombină. Creșterile ușoare ale nivelurilor aminotransferazelor nu trebuie să constituie contraindicații ale reluării gradate a activității normale.

În *hepatita fulminantă* scopul terapiei este susținerea pacientului prin menținerea echilibrului hidric, susținerea circulației și a respirației, controlul sângerărilor, corectarea hipoglicemiei și tratamentul altor complicații ale stării comatoase, în așteptarea regenerării și a refacerii hepatice. Trebuie restrâns aportul proteic și administrată lactuloză sau neomicină pe cale orală. Terapia cu glucocorticoizi s-a dovedit ineficientă în studiile controlate. Asemănător, exsangvinotransfuzia, plasmafereza, circulația încrucișată umană, perfuzia încrucișată cu ficat porcin, hemoperfuzia și dispozitivele de asistare hepatică extracorporală nu au demonstrat prelungirea supraviețuirii. Terapia intensivă riguroasă, ce include antibioprofilaxia adecvată, este singurul factor care pare să amelioreze supraviețuirea. Transplantul hepatic ortotopic este utilizat cu frecvență în creștere, cu rezultate excelente, la pacienții cu hepatită fulminantă.

PROFILAXIE

Deoarece nu există terapie pentru hepatita virală acută și deoarece terapia antivirală pentru hepatita virală cronică este anevoioasă și costisitoare, dar eficace doar la o parte dintre pacienți (Cap. 96), accentul se pune pe prevenirea prin imunizare. Abordarea profilactică diferă pentru fiecare tip de hepatită virală. În trecut imunoprofilaxia se baza exclusiv pe imunizarea pasivă cu preparate de globuline conținând anticorpi, purificate prin fracționare cu etanol la rece, obținute din plasma a sute de donatori normali. Actualmente, pentru hepatita A și B abordarea preferată pentru prevenire este imunizarea activă cu vaccinuri.

Hepatita A

Sunt disponibile atât imunizarea pasivă, cu imunoglobuline (IG), cât și imunizarea activă, cu vaccinuri atenuate. Toate preparatele de imunoglobuline (IG) conțin anticorpi anti-VHA în concentrație suficientă pentru a oferi protecție. Când sunt administrate înaintea expunerii sau la începutul perioadei de incubație, IG sunt eficiente în prevenirea hepatitei A manifeste clinic. Pentru profilaxia postexpunere a contacților apropiați (domestici, sexuali sau instituționali) ai persoanelor cu hepatită A este recomandată administrarea de 0,02 mL/kgc cât mai repede posibil după expunere. Pot fi eficace chiar și la administrarea la două săptămâni după expunere. Profilaxia nu este necesară pentru cei deja vaccinați împotriva hepatitei A, pentru contactele întâmplătoare (la birou, în fabrică, la școală sau în spital), pentru majoritatea vârstnicilor, care foarte probabil sunt imuni, sau pentru cei cunoscuți cu anticorpi anti-VHA în ser. În centrele de îngrijire de zi, recunoașterea hepatitei A la copii sau la personal ar trebui să determine efectuarea imunoprofilaxiei persoanelor din instituție și membrilor familiilor copiilor. În momentul recunoașterii majorității epidemiilor de hepatită A cu sursă comună, este adesea prea târziu, în perioada de incubație, ca IG să fie eficiente; totuși, profilaxia poate limita frecvența cazurilor secundare. Pentru călătorii în țări tropicale, în țări în curs de dezvoltare și în alte zone din afara rutelor turistice standard se recomanda profilaxia cu IG înainte ca vaccinul să fie disponibil. Când astfel de călătorii durau mai puțin de 3 luni, se administrau 0,02 mL/kgc; pentru călătoriile mai lungi sau pentru rezidența în aceste zone se recomanda doza de 0,06 mL/kgc la fiecare 4-6 luni. Administrarea de globulină derivată din plasmă este sigură; în prezent toate loturile de IG sunt supuse etapelor de inactivare virală și nu trebuie să conțină ARN al VHC la testarea PCR. Administrarea de IG i.m. nu a fost asociată cu transmiterea VHB, VHC sau HIV.

Vaccinurile inactivate cu formol, obținute din tulpini de VHA atenuate în culturi de țesuturi, s-au dovedit sigure, imunogenice și eficace în prevenirea hepatitei A. Sunt aprobate pentru utilizarea la persoane în vârstă de cel puțin un an și par să asigure protecția adecvată începând cu 4 săptămâni după inocularea primară. Dacă poate fi administrat cu 4 săptămâni înaintea expunerii probabile, ca în cazul călătoriei într-o zonă endemică, vaccinul contra hepatitei A reprezintă abordarea preferată ca imunoprofilaxie *preexpunere*. În cazul unei călătorii mai apropiate trebuie administrată IG (0,02 mL/kgc) într-un loc diferit de injectare, împreună cu

prima doză de vaccin. Deoarece vaccinarea asigură protecție de durată (nivelurile protective de IG anti-VHA trebuie să se mențină 20 ani după vaccinare), persoanele care rămân cu risc (de exemplu, cele care călătoresc frecvent sau cele care rămân în zone endemice perioade foarte lungi) trebuie vaccinate, iar vaccinarea va suplini nevoia de injectări repetate de IG. La puțin timp după introducerea sa, vaccinul împotriva hepatitei A a fost recomandat copiilor care locuiesc în comunitățile cu incidență mare a infecției cu VHA; în 1999 această recomandare a fost extinsă la copiii care locuiesc în statele, districtele și comunitățile cu incidență mare a infecției cu VHA. Din 2006, Comitetul Consultativ privind Practicile de Imunizare din cadrul Departamentului de Sănătate Publică al SUA a recomandat *vaccinarea de rutină împotriva hepatitei A a tuturor copiilor*. Alte grupuri considerate cu risc crescut de infecție cu VHA și care sunt candidate la vaccinarea pentru hepatita A includ personalul militar, populațiile cu epidemii ciclice de hepatită A (de exemplu, nativii din Alaska), angajații din centrele de îngrijire de zi, persoanele care îngrijesc primate, personalul din laboratoare expus la hepatita A sau la probe de fecale și pacienții cu boală hepatică cronică. Din cauza riscului crescut de hepatită fulminantă A – observat în unele cazuri, dar neconfirmat în altele – în rândul pacienților cu hepatită cronică C, aceștia sunt candidați la vaccinarea anti-hepatită A, ca și persoanele cu hepatită cronică B. Ar trebui să fie vaccinate și alte populații cu risc crescut de hepatită A, inclusiv bărbații homosexuali, utilizatorii de droguri injectabile, persoanele cu tulburări de coagulare care necesită administrarea frecventă de concentrate de factori de coagulare, persoanele care călătoresc din SUA în țări endemice pentru hepatita A, și ca profilaxie postexpunere pentru contacții persoanelor cu hepatită A și membrii familiei sau contacții apropiați ai copiilor adoptați din țări cu endemicitate crescută sau moderată a hepatitei A. Recomandările privind dozele și frecvența administrării diferă pentru cele două tipuri de vaccinuri aprobate (**Tabelul 95-7**); toate injecțiile sunt i.m. Vaccinul anti-hepatită A s-a dovedit eficient în prevenirea cazurilor secundare domestice de hepatită A, dar rolul său în alte cazuri de profilaxie postexpunere rămâne să fie stabilit. În SUA mortalitatea raportată ca urmare a hepatitei A a scăzut în paralel cu reducerea incidenței anuale a infecțiilor noi, asociată vaccinului anti-hepatită A.

TABELUL 95-7

CALENDARUL VACCINĂRII ÎMPOTRIVA HEPATITEI A

VÂRSTA, ANI	NR. DE DOZE	DOZA	CALENDARUL, LUNI
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1–18	2	720 ELU[b] (0,5 mL)	0, 6–12
≥19	2	1440 ELU (1 mL)	0, 6–12
VAQTA (Merck)			
1–18	2	25 de unități (0,5 mL)	0, 6–18
≥19	2	50 de unități (1 mL)	0, 6–18

[a] Combinația acestui vaccin împotriva hepatitei A cu unul împotriva hepatitei B, TWINRIX, este aprobată pentru protecția simultană împotriva ambelor virusuri la adulți (vârsta ≥18 ani). Fiecare doză de 1 mL conține 720 ELU de vaccin anti-hepatită A și 20 µg de vaccin anti-hepatită B. Aceste doze sunt recomandate la 0, 1 și 6 luni.
[b] Unități ale testului imunoenzimatic (*enzyme-linked immunoassay units* – ELU).

Hepatita B

Până în 1982 prevenirea hepatitei B se baza pe imunoprofilaxia *pasivă*, fie cu IG standard, conținând niveluri modeste de anticorpi anti-HBs, fie cu imunoglobulina specifică hepatitei B (IGHB), conținând titruri mari de anticorpi anti-HBs. Eficacitatea IG standard nu a fost stabilită niciodată și rămâne discutabilă; chiar și eficacitatea IGHB, demonstrată în mai multe studii clinice, a fost contestată, iar contribuția sa pare a fi la reducerea frecvenței *bolii* clinice, și nu la prevenirea *infecției*. Primul vaccin pentru imunizarea *activă*, introdus în 1982, a fost preparat din forme sferice de 22 nm, purificate, neinfecțioase de AgHBs, obținute din plasma purtătorilor sănătoși de AgHBs. În 1987 vaccinul derivat din plasmă a fost înlocuit cu un vaccin obținut prin inginerie genetică din drojdie recombinată. Acest vaccin constă din particule de AgHBs neglicozilate, dar altfel nediferențiabile de AgHBs natural; în Statele Unite sunt aprobate pentru utilizare două vaccinuri recombinate. Recomandările actuale sunt divizate în două, pentru profilaxia preexpunere și cea postexpunere.

Pentru profilaxia *preexpunere* împotriva hepatitei B în condiții de expunere frecventă (personal medical expus la sânge; pacienții și personalul din secțiile de hemodializă; personalul și rezidenții din instituțiile pentru persoanele cu handicap de dezvoltare; consumatorii de droguri intravenoase; deținuții pe termen lung din instituțiile corecționale; persoanele cu parteneri sexuali multipli; persoanele precum hemofilicii, care necesită terapii pe termen lung cu cantități importante de derivate din sânge; contacții domestici și sexuali ai purtătorilor de AgHBs; persoanele care locuiesc sau călătoresc frecvent în zonele endemice; copiii nevaccinați cu vârsta sub 18 ani; copiii nevaccinați nativi din Alaska, din insulele Pacificului sau rezidenți în locuințe ale primei generații de imigranți din țări endemice) se recomandă trei injecții i.m. (în mușchiul deltoid și nu în gluteal) de vaccin antihepatitic B la 0, 1 și 6 luni (alte calendare opționale sunt listate în **Tabelul 95-8**). Sarcina *nu* este o contraindicație a vaccinării. În zonele cu endemicitate scăzută a VHB, precum SUA, în ciuda disponibilității unor vaccinuri sigure și eficiente împotriva hepatitei B, strategia de vaccinare a persoanelor din grupele de risc crescut nu a fost eficientă. Incidența cazurilor noi de hepatită B a continuat să crească în SUA după introducerea vaccinurilor; sub 10% dintre toate persoanele vizate din grupurile cu risc crescut au fost de fapt vaccinate, iar 30% dintre persoanele cu hepatită acută B sporadică nu intră în nicio categorie de grup cu risc crescut. Prin urmare, pentru a avea impact asupra frecvenței infecției cu VHB într-o zonă cu endemicitate scăzută precum SUA, a fost recomandată vaccinarea universală anti-hepatită B în copilărie. Pentru copiii nevaccinați născuți după introducerea vaccinării universale la sugari a fost recomandată vaccinarea la debutul adolescenței, la vârsta de 11-12 ani, iar această recomandare a fost extinsă la toți copiii nevaccinați cu vârsta între 0 și 19 ani. În zonele hiperendemice pentru VHB (de exemplu, Asia), vaccinarea universală a copiilor a

TABELUL 95-8
CALENDARUL VACCINĂRII PREEXPUNERE ÎMPOTRIVA HEPATITEI B

GRUPUL ȚINTĂ	NR. DE DOZE	DOZA	CALENDARUL, LUNI
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Sugari, copii (<1-10 ani)	3	5 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6
Adolescenți (11-19 ani)	3 sau 4	5 µg (0,5 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *sau* 0, 12, 24 *sau* 0, 1, 2, 12
	sau 2	10 µg (1 mL)	0, 4-6 (11-15 ani)
Adulți (≥20 ani)	3	10 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6
Pacienți hemodializați[b]			
<20 ani	3	5 µg (0.5 mL)	0, 1, 6
≥20 ani	3	40 µg (4 mL)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)[c]			
Sugari, copii (<1-10 ani)	3 sau 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *sau* 0, 1, 2,12
Adolescenți (10-19 ani)	3 sau 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *sau* 0, 12, 24 *sau* 0, 1, 2, 12
Adulți (≥20 ani)	3 sau 4	20 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6, *sau* 0, 1, 2, 12
Pacienți hemodializați[b]			
<20 ani	4	10 µg (0,5 mL)	0, 1, 2, 6
≥20 ani	4	40 µg (2 mL)	0, 1, 2, 6

[a] Acest producător realizează o combinație aprobată de vaccin împotriva hepatitei B și vaccinuri împotriva *Haemophilus influenzae* de tip b și *Neisseria meningitidis*, Comvax, pentru utilizarea la sugari și la copiii mici. Vă rugăm să consultați prospectul produsului pentru doze și calendarul administrării.
[b] Acest grup cuprinde și alte persoane imunocompromise.
[c] Acest producător realizează două combinații aprobate de vaccin împotriva hepatitei B: (1) Twinrix, vaccin recombinat anti-hepatită B plus vaccin inactivat anti-hepatită A, este aprobat pentru protecția împotriva ambelor virusuri la adulți (vârsta ≥18 ani). Fiecare doză de 1 mL conține 720 ELU de vaccin anti-hepatită A și 20 µg de vaccin anti-hepatită B. Aceste doze sunt recomandate la 0, 1 și 6 luni. (2) Pediatrix, vaccinul recombinat anti-hepatita B plus toxoidele difterică și tetanică, pertussis și poliovirus inactivat, este aprobat pentru utilizarea la sugari și la copiii mici. Vă rugăm să consultați prospectul produsului pentru doze și calendarul administrării.

condus la reducerea marcată la 10-15 ani a hepatitei B și a complicațiilor sale, inclusiv a carcinomului hepatocelular.

Există două vaccinuri recombinate anti-hepatită B, comparabile, unul conținând 10 µg de AgHBs (Recombivax-HB), iar celălalt 20 µg de AgHBs (Engerix-B), iar dozele recomandate pentru fiecare injecție variază în funcție de preparat (Tabelul 95-8). Sunt disponibile și combinații ale vaccinului anti-hepatita B cu alte vaccinuri ale copilăriei (Tabelul 95-8).

Pentru persoanele nevaccinate care suferă o expunere la VHB se recomandă profilaxia *postexpunere* cu o combinație de IGHB (pentru obținerea rapidă de titru mare de anticorpi anti-HBs circulanți) și vaccin anti-hepatita B (pentru dobândirea imunității durabile, precum și pentru evidenta sa eficacitate în atenuarea bolii clinice după expunere). Pentru expunerea *perinatală* a copiilor născuți de mame AgHBs-pozitive trebuie administrată o singură doză de IGHB, 0,5 mL, i.m., în coapsă, *imediat după naștere*, urmată de schema completă de trei injecții cu vaccin recombinat anti-hepatită B (vezi mai sus dozele), care să înceapă în primele 12 ore de viață. Pentru cei cu inoculare percutanată directă sau cu expunere transmucoasă la sânge ori lichide corporale AgHBs-pozitive (de exemplu, înțepături accidentale cu *ace de seringă*, alte penetrări ale mucoaselor sau ingestie), o singură doză i.m. de IGHB, 0,06 mL/kgc, administrată cât mai repede posibil după expunere va fi urmată de schema completă de vaccinare anti-hepatita B, care trebuie începută în prima săptămână. Pentru cei expuși prin contact *sexual* la un pacient cu hepatită acută B, trebuie administrată o singură doză i.m. de IGHB, 0,06 mL/kgc, în decurs de 14 zile de la expunere, urmată de schema completă de vaccinare anti-hepatita B. Când sunt recomandate atât IGHB, cât și vaccinul anti-hepatita B, acestea pot fi administrate simultan, dar în locuri diferite ale corpului.

Durata exactă a protecției oferite de vaccinul anti-hepatită B este necunoscută; totuși, 80-90% dintre vaccinații imunocompetenți au niveluri protectoare de anticorpi anti-HBs cel puțin 5 ani, iar 60-80%, 10 ani. Ulterior, și chiar după ce anticorpii anti-HBs devin nedetectabili, persistă protecția împotriva hepatitei B clinice, a antigenemiei cu AgHBs și a infecției cronice cu VHB. În prezent imunizările *booster* (de *rapel*) nu sunt recomandate de rutină, cu excepția persoanelor imunodeprimate care și-au pierdut anticorpii anti-HBs detectabili sau a persoanelor imunocompetente care suferă inoculări percutanate AgHBs-pozitive după pierderea anticorpilor detectabili. În mod specific, la pacienții hemodializați se recomandă testarea anuală a anticorpilor anti-HBs după vaccinare; rapelurile sunt recomandate când nivelurile de anticorpi anti-HBs scad sub 10 mUI/mL. După cum s-a menționat anterior, pentru persoanele cu risc de hepatită A și B este disponibil un vaccin combinat care conține 720 de unități ale testului imunoenzimatic (ELU) de VHA inactivat și 20 µg de AgHBs recombinat (la 0, 1 și 6 luni).

Hepatita D

Infecția cu VHD poate fi prevenită prin vaccinarea persoanelor sensibile cu vaccin anti-hepatită B. Pentru imunoprofilaxie nu este disponibil niciun produs pentru prevenirea suprainfecției cu VHD la purtătorii de AgHBs; lor li se recomandă evitarea expunerilor percutanate și limitarea contactului intim cu persoanele care au infecție cu VHD.

Hepatita C

IG sunt ineficiente în prevenirea hepatitei C și nu mai sunt recomandate pentru profilaxia postexpunere perinatală, prin înțepături cu ace sau sexuală. Deși s-au perfecționat vaccinuri prototip care induc anticorpi împotriva proteinei

de înveliș a VHC, în prezent vaccinarea anti-hepatită C nu este fezabilă practic. Eterogenitatea virală a genotipurilor și a cvasispeciilor, precum și sustragerea rapidă a acestui virus rapid mutant de la acțiunea anticorpilor neutralizanți fac ca VHC să fie o țintă dificilă pentru imunoprofilaxia cu vaccin. Prevenirea hepatitei C posttransfuzionale a fost obținută prin introducerea succesivă a următoarelor măsuri: excluderea donatorilor de sânge comerciali și susținerea donărilor voluntare; screeningul sângelui donatorilor cu markeri surogat precum ALT (care nu mai este recomandat) și anticorpii anti-HBc, markeri care identifică segmentele de populație de donatori de sânge cu risc crescut de infecții transmise pe cale sangvină; excluderea donatorilor din grupurile cu risc mare de SIDA și introducerea testelor de screening pentru anticorpii anti-HIV; și introducerea testelor de screening serologice și virusologice din ce în ce mai sensibile pentru infecția cu VHC.

În absența imunizării active sau pasive, prevenirea hepatitei C include modificări de comportament și precauții pentru a limita expunerea la persoanele infectate. Recomandările menite să identifice pacienții cu hepatită nemanifestă clinic candidați la managementul medical adecvat au și avantajul că pot identifica persoanele ai căror contacți au risc de infectare. A fost recomandat un așa-zis program de analiză retrospectivă pentru a identifica persoanele transfuzate înainte de 1992 cu sânge de la un donator care s-a dovedit apoi cu hepatită C. În plus, testarea anticorpilor anti-VHC este recomandată tuturor persoanelor care au primit transfuzie sangvină sau transplant de organ înainte de 1992, când au fost introduse testele de screening de a doua generație, celor care au utilizat vreodată droguri injectabile (sau alte droguri ilegale pe alte căi decât cea injectabilă), pacienților cu tulburări de coagulare care au primit factori de coagulare extrași din produse sangvine de la multipli donatori înainte de 1987, persoanelor cu nivelul aminotransferazelor crescut, personalului sanitar expus la sânge cu VHC sau la ace contaminate, celor cu infecție cu HIV, lucrătorilor din domeniul sanitar sau de sănătate publică după înțeparea în ac sau după altă expunere nonpercutanată la material infectat cu VHC, partenerilor sexuali ai persoanelor cu hepatită C și copiilor născuți din mame cu VHC (Tabelul 95-4).

Pentru partenerii monogami stabili transmiterea sexuală a hepatitei C este improbabilă și nu sunt recomandate mijloace de protecție sexuală mecanică. Pentru persoanele cu multipli parteneri sexuali sau cu boli cu transmitere sexuală, riscul de transmitere sexuală a hepatitei C este crescut și este recomandată protecția mecanică (prezervative de latex). O persoană cu hepatită C trebuie să evite utilizarea aparatelor de ras, a periuțelor de dinți și a unghierelor la comun cu partenerii sexuali și membrii familiei. Pentru copiii născuți de mame cu hepatită C nu sunt recomandate precauții speciale, iar alăptarea nu trebuie restricționată.

Hepatita E

Rămâne să se stabilească dacă IG previn hepatita E. A fost dezvoltat un vaccin recombinat sigur și eficient, disponibil în zonele endemice, dar nu și în SUA.

CAPITOLUL 96
HEPATITA CRONICĂ

Jules L. Dienstag

Hepatita cronică cuprinde o serie de afecțiuni hepatice de cauze și severitate variate, în care inflamația și necroza hepatică durează cel puțin 6 luni. Formele mai ușoare nu progresează sau progresează lent, în timp ce formele mai severe pot fi asociate cu cicatrizare și reorganizare arhitecturală care, în stadiu avansat, conduc în final la ciroză. Se cunosc mai multe categorii de hepatită cronică. Acestea includ hepatita cronică virală, hepatita cronică indusă de medicamente și hepatita cronică autoimună. În multe cazuri, caracteristicile clinice și de laborator sunt insuficiente pentru încadrarea în una dintre aceste trei categorii; despre aceste cazuri „idiopatice“ se crede că reprezintă tot hepatită cronică autoimună. În cele din urmă, la pacienții cu afecțiuni ereditare/metabolice, precum boala Wilson (supraîncărcarea cu cupru) și ficatul gras non-alcoolic, și ocazional chiar la pacienții cu afectare hepatică alcoolică

se pot observa elemente clinice și de laborator caracteristice hepatitei cronice. Deși toate tipurile de hepatită cronică au anumite caracteristici clinice, histopatologice și de laborator comune, hepatita virală cronică și cea autoimună cronică sunt destul de distincte pentru a fi abordate separat. Pentru detalii despre hepatita acută, vezi Cap. 95.

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE

Diferențierile histopatologice bazate pe localizarea și amploarea leziunilor hepatice sunt comune tuturor formelor de hepatită cronică. Acestea variază de la formele ușoare, numite anterior *hepatita cronică persistentă* și *hepatita cronică lobulară*, la forma mai severă, numită în trecut *hepatita cronică activă*. Când au fost definite prima dată, aceste denumiri păreau a avea implicații prognostice, fapt contestat de observațiile mai recente. Clasificarea hepatitelor bazată în principal pe caracteristicile histopatologice a fost înlocuită cu una mai documentată, bazată pe o combinație de variabile clinice, serologice și histologice. Clasificarea hepatitelor cronice se bazează pe: (1) *etiologie*; (2) activitatea histologică sau *grad*; și (3) gradul de progresie sau *stadiu*. Astfel, luate izolat, nici caracteristicile clinice și nici cele histologice – necesitând biopsie hepatică – nu sunt suficiente pentru a caracteriza și a diferenția diversele categorii de hepatită cronică.

CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE CAUZĂ

Trăsăturile clinice și serologice permit stabilirea diagnosticului de: *hepatită cronică virală*, determinată de virusurile B, B și D, sau C; *hepatită autoimună*, incluzând subtipurile I, II (posibil III), subcategorii bazate pe diferențele serologice; *hepatită cronică indusă medicamentos*; și o categorie de cauză necunoscută, *hepatită cronică criptogenă* (**Tabelul 96-1**). Ele sunt detaliate în continuare.

CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE GRAD

Gradul, o apreciere histologică a activității necroinflamatorii, se bazează pe examinarea biopsiei hepatice. Evaluarea celor mai importante caracteristici histologice hepatice include: gradul *necrozei periportale* și distrugerea limitantei hepatocitelor periportale de către celulele inflamatorii (așa-numita *necroză parcelară* sau *hepatită de interfață*); gradul necrozei confluente care unește sau formează punți între structurile vasculare – porto-portale sau, mai importante, punți între tractul portal și vena centrală –, numită *necroză în punte*; gradul degenerării hepatocitare și al necrozei focale intralobulare; și gradul *inflamației portale*. Au fost propuse câteva sisteme de apreciere (scor) care iau în calcul aceste caracteristici histologice, dar cele mai folosite sunt indicele de activitate histologică (IAH, *en.* HAI), utilizat frecvent în SUA, și scorul METAVIR, utilizat în Europa (**Tabelul 96-2**). Având la bază prezența și gradul acestor caracteristici de activitate histologică, hepatita cronică poate fi clasificată drept: ușoară, moderată și severă.

CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE STADIU

Stadiul hepatitei cronice, ce reflectă nivelul progresiei bolii, se bazează pe gradul fibrozei hepatice. Când fibroza

TABELUL 96-1

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE HEPATITELOR CRONICE

TIPUL DE HEPATITĂ	TEST(E) DIAGNOSTIC(E)	AUTOANTICORPI	TERAPIE
Hepatită cronică B	AgHBs, IgG anti-HBc, AgHBe, ADN VHB	Neobișnuit	IFN-α, IFN-α PEG, lamivudină, adefovir, entecavir, telbivudină, tenofovir
Hepatită cronică C	Anti-VHC, ARN VHC	Anti-LKM[a]	PEG IFN-α plus ribavirină Telaprevir[d] Boceprevir[d]
Hepatită cronică D	Anti-VHD, ARN VHD, AgHBs, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, IFN-α PEG[c]
Hepatită autoimună	ANA[b] (omogen), anti-LKM1 (±) hiperglobulinemie	ANA, anti-LKM1, anti-SLA[e]	Prednison, azatioprină
Asociată medicamentelor (indusă medicamentos)	-	Neobișnuit	Stoparea medicamentului
Criptogenă	Toate negative	Fără	Prednison (?), azatioprină (?)

[a] Anticorpi împotriva microzomilor de tip 1 din ficat și rinichi (hepatită autoimună de tip II și unele cazuri de hepatită C).
[b] Anticorpi antinucleari (hepatită autoimună de tip I).
[c] Studiile clinice sugerează beneficii ale terapiei cu IFN-α; IFN-α PEG este la fel de eficient sau chiar mai eficient.
[d] Data aprobării: 2011.
[e] Anticorpi împotriva antigenului hepatic solubil (hepatită autoimună de tip III).
Abrevieri: HBc, miezul (*core*) hepatitic B; AgHBe, antigenul e hepatitic B; AgHBs, antigenul de suprafață hepatitic B; VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; VHD, virusul hepatitei D; IFN-α, interferon-α; IgG, imunoglobuline G; LKM, microzom din ficat și rinichi; IFN-α PEG, interferon-α pegilat; SLA, antigenul hepatic solubil.

TABELUL 96-2

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ ȘI IDENTIFICAREA STADIULUI HEPATITEI CRONICE

CARACTERISTICA HISTOLOGICĂ	INDICELE DE ACTIVITATE HISTOLOGICĂ (IAH)[a] SEVERITATE	SCOR	METAVIR[b] SEVERITATE	SCOR
Activitatea necroinflamatorie (gradul)				
Necroză periportală, incluzând necroza parcelară și/sau necroza în punte	Absentă	0	Absentă	0
	Slabă	1	Slabă	1
	Slabă/moderată	2	Moderată	2
	Moderată	3	Severă	3
	Severă	4		
			Necroză în punte	Da
				Nu
Necroză intralobulară confluentă	Absentă	0	Deloc sau ușoară	0
	Focală	1	Moderată	1
	Zona 3 parțial	2	Severă	2
	Majoritatea zonei 3	3		
	Zona 3 + necroză în punte rară	4		
	Zona 3 + necroză în punte multiplă	5		
	Panacinară/multiacinară	6		
Focală	Absentă	0		
	≤1 focar/câmp 10×	1		
	2-4 focare/câmp 10×	2		
	5-10 focare/câmp 10×	3		
	>10 focare/câmp 10×	4		
Inflamație portală	Absentă	0		
	Ușoară	1		
	Moderată	2		
	Moderată/marcată	3		
	Marcată	4		
	Total	0–18		A0–A3[c]
Fibroză (stadiul)				
Absentă		0		F0
Fibroză portală – parțială		1		F1
Fibroză portală – majoritară		2		F1
Fibroză în punte – parțială		3		F2
Fibroză în punte – majoritară		4		F3
Ciroză incompletă		5		F4
Ciroză		6		F4
	Total	6		4

[a] J Hepatol 22:696, 1995.
[b] Hepatology 24:289, 1996.
[c] Gradul necroinflamator: A0 = absent; A1 = ușor; A2 = moderat; A3 = sever.

este atât de extinsă încât septurile fibroase înconjoară nodulii parenchimatoși și alterează arhitectura normală a lobulului hepatic, leziunea histologică este numită *ciroză*.

Identificarea stadiului se bazează pe gradul fibrozei, clasificat pe o scală numerică de la 0 la 6 (IAH) sau de la 0 la 4 (METAVIR) (**Tabelul 96-2**).

HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ

Ambele forme transmise pe cale enterică, hepatitele virale A și E, sunt autolimitate și nu produc hepatită cronică (există rare mențiónări totuși în care hepatita acută A acționează ca declanșator al debutului hepatitei autoimune la pacienți susceptibili genetic). În schimb, se poate observa întregul spectru clinico-patologic al hepatitei cronice la pacienții cu hepatită cronică virală B și C, precum și la cei cu hepatită cronică D suprapusă peste hepatita cronică B.

HEPATITA CRONICĂ B

Probabilitatea cronicizării după hepatita acută B variază în funcție de vârstă. Infecția la naștere este asociată cu infecția acută nemanifestă clinic, dar și cu riscul de 90% de

infecție cronică, în timp ce infecția în perioada de adult tânăr la persoanele imunocompetente se asociază tipic cu hepatita acută manifestă clinic, dar cu risc de cronicizare de numai aproximativ 1%. Totuși, majoritatea cazurilor de hepatită cronică B la adulți apar la pacienții care nu au prezentat niciodată un episod recunoscut de hepatită virală acută manifestă clinic. Gradul de lezare hepatică la pacienții cu hepatită cronică B variază, de la absența sa la purtătorii asimptomatici până la ușoară, moderată sau severă. La adulții cu hepatită cronică B caracteristicile histologice au valoare prognostică. Într-un studiu pe termen lung cu pacienți cu hepatită cronică B, cercetătorii au relevat o rată de supraviețuire la 5 ani de 97% printre pacienții cu hepatită cronică ușoară, de 86% la pacienții cu hepatită cronică moderată sau severă și de numai 55% la cei cu hepatită cronică și ciroză postnecrozantă. Supraviețuirea la 15 ani în aceste cohorte a fost de 77%, 66%, respectiv 40%. Pe de altă parte, observațiile mai recente nu ne permit să fim atât de optimiști în privința prognosticului pacienților cu hepatită cronică ușoară; printre aceștia, urmăriți timp de 1-13 ani, progresia spre hepatită cronică mai severă și ciroză a fost observată la peste un sfert dintre cazuri.

La pacienții cu hepatită cronică B, mai important de luat în considerare decât doar histologia este gradul de replicare a virusului hepatitic B (VHB). După cum s-a menționat în Cap. 95, hepatita cronică cu VHB poate apărea în prezența sau în absența antigenului seric e al hepatitei B (AgHBe), și în general, atât pentru hepatita cronică AgHBe-reactivă, cât și pentru cea AgHBe-negativă, nivelul ADN-ului VHB se corelează cu nivelul leziunii hepatice și cu riscul de progresie. În *hepatita cronică B AgHBe-reactivă* se disting două faze, în funcție de nivelul relativ al replicării VHB. *Faza* relativ *replicativă* este caracterizată prin prezența în ser a AgHBe și niveluri de ADN al VHB de peste 10^5-10^6 virioni/mL, prezența în ficat a antigenilor nucleocapsidici intrahepatocitari detectabili [în principal antigenul *core* („miez“) al hepatitei B (AgHBc)], contagiozitate crescută și leziuni hepatice concomitente. În schimb, *faza* relativ *nonreplicativă* este caracterizată prin absența markerului seric convențional al replicării VHB (AgHBe), apariția de anticorpi anti-HBe, niveluri de ADN al VHB sub pragul de circa 10^3 virioni/mL, absența AgHBc intrahepatocitar, infecțiozitate limitată și afectare hepatică minimă. Pacienții în faza replicativă tind să aibă hepatită cronică mai severă, în timp ce aceia în faza nonreplicativă tind să aibă hepatită cronică minimă sau ușoară ori să fie purtători asimptomatici de hepatită B; cu toate acestea, deosebirile în replicarea VHB și în clasificarea histologică nu coincid întotdeauna. Probabilitatea ca hepatita cronică B AgHBe-reactivă a unui pacient să se convertească spontan din infecție relativ replicativă în infecție nonreplicativă este de aproximativ 10-15% pe an. Pacienții cu infecție cronică cu VHB AgHBe-reactivă, în special cea dobândită la naștere sau în copilăria timpurie, frecvent întâlnită în țările asiatice, se împart în două categorii: cei cu nivel ridicat de replicare a VHB și cei cu nivel neglijabil de lezare hepatică. În ciuda caracterului relativ imediat, aparent benign al bolii hepatice timp de multe decenii, pacienții cu infecție cu VHB dobândită în copilărie au risc crescut de a dezvolta mai târziu în viață ciroză și carcinom hepatocelular (CHC). Discuția despre patogeneza afectării hepatice la pacienții cu hepatită cronică B este prezentată în Cap. 95.



Hepatita cronică B AgHBe-negativă [infecția cronică cu VHB cu replicare virală activă, ADN al VHB detectabil ușor, dar fără AgHBe (anti-HBe-reactivă)] este mai frecventă decât hepatita cronică B AgHBe-reactivă în țările mediteraneene și europene și în Asia (și, prin analogie, în genotipurile de VHB diferite de A). Față de pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă, cei cu hepatită cronică B AgHBe-negativă au niveluri de ADN al VHB cu câteva ordine de mărime mai mici (nu depășesc 10^5-10^6 virioni/mL). Majoritatea acestor cazuri reprezintă mutații *precore* sau *core-promoter* dobândite târziu în evoluția naturală a bolii (majoritatea au debut precoce; grupa de vârstă 40-55 de ani, mai mare decât pentru cei cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă); aceste mutații previn translația AgHBe din componenta *precore* a genomului VHB (mutanți *precore*) sau sunt caracterizate de transcripția subreglată a ARNm *precore* (mutanți *core-promoter*; vezi Cap. 95). Deși la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă nivelurile de ADN al VHB tind să fie mai scăzute decât la cei cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă, în cazul primilor pot exista leziuni hepatice progresive (complicate de ciroză și CHC) și reactivări periodice ale bolii hepatice, reflectate în niveluri fluctuante ale activității aminotransferazelor („acutizări“). Activitatea bolii AgHBe-negative din punct de vedere biochimic și histologic tinde să se coreleze strâns cu nivelul de replicare a VHB, spre deosebire de cazurile menționate anterior ale pacienților asiatici cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă în primele decenii de infecție cu VHB. Un aspect demn de reamintit este observația că nivelul replicării VHB este cel mai important factor de risc pentru progresia ulterioară spre ciroză și CHC atât la pacienții AgHBe-reactivi, cât și la cei AgHBe-negativi. Deși nivelul ADN al VHB este mai mic și mai ușor de redus spre niveluri nedetectabile prin terapie în hepatita cronică B AgHBe-negativă (comparativ cu AgHBe-reactivă), obținerea răspunsului susținut care să permită întreruperea terapiei antivirale este mai puțin probabilă la pacienții AgHBe-negativi (vezi mai jos). Purtătorii inactivi sunt pacienți cu antigenul de suprafață al hepatitei B (AgHBs) circulant, nivel normal al aminotransferazelor serice, AgHBe nedetectabil și nivelul ADN al VHB fie nedetectabil, fie prezent, dar $\leq 10^3$ virioni/mL. Acest profil serologic poate fi prezent nu numai în cazul purtătorilor inactivi, ci și la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă în perioadele de inactivitate relativă; distincția dintre cele două necesită monitorizare secvențială biochimică și virusologică pe parcursul mai multor luni.

Spectrul *caracteristicilor clinice* ale hepatitei cronice B este larg, de la infecție asimptomatică la afecțiune debilitantă sau chiar la insuficiență hepatică fatală, în stadiu terminal. După cum s-a menționat mai sus, debutul bolii tinde să fie insidios la majoritatea pacienților, cu excepția celor foarte puțini la care boala cronică urmează după eșecul rezoluției hepatitei acute B manifeste clinic. Caracteristicile clinice și de laborator asociate cu evoluția de la hepatita B acută la cea cronică sunt discutate în Cap. 95.

Astenia fizică este un simptom frecvent, iar *icterul* persistent ori intermitent este comun în cazurile severe sau avansate. Intensificarea intermitentă a icterului și recurența stării de rău general și a anorexiei, precum și oboseala progresivă amintesc de hepatita acută; astfel de exacerbări pot avea loc spontan, adesea coincizând cu dovada reactivării

virale; pot conduce la leziune hepatică progresivă; și atunci când sunt supraadăugate cirozei deja existente, pot determina decompensare hepatică. Complicațiile cirozei au loc în hepatita cronică în stadiu terminal și includ ascită, edeme, sângerarea varicelor gastroesofagiene, encefalopatie hepatică, coagulopatie sau hipersplenism. Ocazional, aceste complicații determină pacientul să solicite pentru prima oară asistența medicală. Complicațiile extrahepatice ale hepatitei cronice B, similare celor observate în faza prodromală a hepatitei acute B, sunt asociate cu depunerea de complexe imune circulante antigen-anticorp hepatitic B. Acestea includ artralgii și artrită frecvente și, mai rar, leziuni cutanate purpurice (vasculită leucocitoclastică), glomerulonefrită cu complexe imune și vasculită generalizată (poliarterită nodoasă) (Cap. 95).

Caracteristicile de laborator ale hepatitei cronice B nu fac distincția adecvată între hepatita ușoară și cea severă din punct de vedere histologic. Creșterile aminotransferazelor tind să fie modeste în hepatita cronică B, dar pot fluctua între 100 și 1 000 de unități. La fel de valabil ca și în hepatita virală acută B, alanin-aminotransferaza (ALT) tinde să fie mai crescută decât aspartat-aminotransferaza (AST); totuși, odată instalată ciroza, nivelurile AST tind să le depășească pe cele ale ALT. Nivelurile activității fosfatazei alcaline tind să fie normale sau doar ușor crescute. În cazurile severe au loc creșteri moderate ale bilirubinei serice [51,3-171 μmol/L (3-10 mg/dL)]. În cazurile severe sau terminale se întâlnesc hipoalbuminemia și prelungirea timpului de protrombină. Hiperglobulinemia și autoanticorpii circulanți detectabili sunt absenți mai ales în hepatita cronică B (în contrast cu hepatita autoimună). Markerii virali ai infecției cronice cu VHB sunt discutați în Cap. 95.

TRATAMENT Hepatita cronică B

Deși evoluția către ciroză este mult mai probabilă în hepatita cronică severă decât în cea ușoară sau moderată, toate formele de hepatită cronică virală pot fi evolutive, în primul rând la pacienții cu replicarea activă a VHB. Mai mult, la populațiile de pacienți cu hepatită cronică B cu risc de CHC, riscul este cel mai mare la cei cu replicare continuă, crescută a VHB și mai mic la persoanele la care nivelul ADN al VHB, inițial ridicat, scade spontan în timp. Așadar, managementul hepatitei cronice B este orientat spre suprimarea nivelului de replicare virală. Deși studiile clinice se concentrează pe concluzii obținute după 1-2 ani (de exemplu, scăderea ADN-ului VHB până la niveluri nedetectabile, dispariția AgHBe/AgHBs, ameliorarea histologiei, normalizarea ALT), aceste reușite pe termen scurt se traduc în scăderea riscului de progresie clinică, decompensare hepatică și deces. Până la momentul tipăririi cărții, pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB au fost aprobate șapte medicamente: interferon-α (IFN) injectabil, interferon pegilat [IFN cu acțiune lungă legat de polietilenglicol (PEG), cunoscut drept *IFN PEG*]; și agenții orali lamivudină, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudină și tenofovir.

Terapia antivirală pentru hepatita B a evoluat rapid de la mijlocul anilor 1990, la fel ca și sensibilitatea testelor pentru ADN-ul VHB. Când IFN și lamivudina erau evaluate în studii clinice, ADN-ul VHB era măsurat prin teste de hibridizare puțin sensibile, cu limita de detecție 10^5-10^6 virioni/mL; când adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir și IFN PEG au fost studiate în teste clinice, ADN-ul VHB era măsurat prin teste de amplificare sensibile [reacția de polimerizare în lanț (PCR)], cu pragul de detecție de 10^1-10^3 virioni/mL. Recunoașterea acestor diferențe este utilă în compararea rezultatelor studiilor clinice care stabilesc eficacitatea acestor terapii (enumerate în continuare în ordinea cronologică a publicării studiilor de eficacitate).

INTERFERON IFN-α a fost primul medicament aprobat pentru tratamentul hepatitei cronice B. Deși nu mai este folosit pentru a trata hepatita B, IFN standard are importanță istorică, oferind lecții importante despre terapia antivirală în general. La pacienții adulți imunocompetenți cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă [cu tendința spre niveluri ridicate de ADN al VHB (10^5-10^6 virioni/mL) și dovezi histologice de hepatită cronică la biopsia hepatică], o cură de 16 săptămâni de IFN administrat subcutanat, în doză zilnică de 5 milioane de unități, sau de trei ori pe săptămână în doză de 10 milioane de unități, conduce la dispariția AgHBe și a nivelurilor detectabile de ADN VHB (reducerea nivelurilor sub 10^5-10^6 virioni/mL) la circa 30% dintre pacienți, cu ameliorarea simultană a histologiei hepatice. Seroconversia de la AgHBe la anticorpi anti-HBe are loc la aproximativ 20% dintre cazuri, iar în studiile clinice inițiale, la circa 8% a dispărut AgHBs. Terapia cu succes cu IFN și seroconversia sunt însoțite frecvent de creșterea activității aminotransferazelor, ca în hepatita acută, pusă pe seama accelerării eliminării hepatocitelor infectate cu VHB de către limfocitele T citotoxice. Recăderea după terapia eficientă este rară (1-2%). Probabilitatea de a răspunde la terapia cu IFN este mai mare la pacienții cu niveluri mai mici de ADN al VHB și cu creșteri importante ale ALT. Deși copiii pot răspunde la fel ca adulții, terapia cu IFN nu a fost eficientă la copiii foarte mici infectați la naștere. Similar, terapia cu IFN nu a fost eficientă la persoanele imunocompromise, la pacienții asiatici cu creșteri ale ALT mici sau moderate sau la cei cu hepatită cronică B decompensată (la care astfel de terapie poate fi dăunătoare, uneori precipitând decompensarea, frecvent asociată cu reacții adverse severe). Urmărirea pe termen lung a demonstrat că la 80% dintre pacienții cu eliminarea AgHBe în timpul terapiei are loc și dispariția AgHBs (adică a tuturor markerilor serologici de infecție) și normalizarea ALT de-a lungul a 9 ani postterapie. Mai mult, la pacienții care au răspuns la terapia cu IFN s-a observat ameliorarea supraviețuirii pe termen lung și fără complicații, precum și reducerea frecvenței CHC, susținând ideea că terapia eficientă cu interferon ameliorează evoluția naturală a hepatitei cronice B.

Studiile inițiale ale tratamentului cu IFN de durată scurtă la pacienții cu *hepatită cronică B AgHBe-negativă* au fost dezamăgitoare, el suprimând replicarea

VHB temporar pe parcursul tratamentului, dar aproape niciodată cu obţinerea răspunsului virusologic susţinut. Totuşi, în studii ulterioare privind tratamentul cu IFN la pacienţii cu hepatită cronică B AgHBE-negativă s-a raportat că administrarea prelungită până la un an şi jumătate are ca efect remisii susţinute, documentate persistente câţiva ani, cu supresia ADN-ului VHB şi a activităţii aminotransferazelor în 20% dintre cazuri.

Complicaţiile terapiei cu interferon includ simptome sistemice de tip gripal, supresie medulară, labilitate emoţională (iritabilitate, depresie, anxietate), reacţii autoimune (în special tiroidită autoimună) şi diverse alte efecte secundare precum alopecie, rash, diaree şi amorţeli sau parestezii în extremităţi. Cu posibila excepţie a tiroiditei autoimune, toate aceste efecte secundare sunt reversibile la scăderea dozei sau la încetarea terapiei.

Deşi necompetitiv cu noile generaţii de agenţi antivirali, IFN a reprezentat prima abordare antivirală de succes şi a stabilit un standard faţă de care să fie comparate următoarele terapii, în ce priveşte: răspunsurile persistente virusologic, serologic, biochimic şi histologic; consolidarea beneficiului virusologic şi biochimic în anii următori terapiei; şi îmbunătăţirea evoluţiei naturale a hepatitei cronice B. IFN standard a fost înlocuit cu IFN PEG cu durată de acţiune lungă (vezi mai departe), iar pacienţii care nu au răspuns la IFN sunt trataţi în prezent cu unul dintre noii analogi nucleozidici.

LAMIVUDINA Primul analog nucleozidic aprobat, lamivudina didezoxinucleozidă, inhibă activitatea revers-transcriptazei HIV şi VHB şi este un agent potent şi eficient la pacienţii cu hepatită cronică B. Deşi în general este înlocuită de agenţi mai noi şi mai puternici, lamivudina este utilizată încă în regiunile în care agenţii noi nu au fost aprobaţi sau nu sunt accesibili. Studiile clinice în rândul pacienţilor cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă, terapia cu lamivudină în doze zilnice de 100 mg, timp de 48-52 săptămâni, a scăzut ADN-ul VHB în medie cu aproximativ 5,5-$\log_{10}$ copii/mL şi la niveluri nedetectabile, măsurate prin teste de amplificare PCR, la aproximativ 40% dintre pacienţi. Terapia a fost asociată cu dispariţia AgHBe la 32-33%; seroconversia AgHBe (conversia de la AgHBe-reactivi la anticorpi anti-HBe-reactivi) la 16-21%; normalizarea ALT la 40-75%; ameliorarea histologică la 50-60%; întârzierea fibrozei la 20-30%; şi prevenirea progresiei spre ciroză. Răspunsul AgHBe poate avea loc chiar şi în subgrupurile de pacienţi rezistenţi la IFN (cei cu nivel crescut de ADN al VHB) sau care nu au răspuns la IFN în trecut. Ca şi în cazul terapiei cu IFN a hepatitei cronice B, pacienţii cu activitate ALT cvasinormală au tendinţa să nu prezinte răspuns AgHBe (în ciuda supresiei ADN-ului VHB), iar cei cu niveluri ale ALT care depăşesc de cinci ori limita superioară a normalului se pot aştepta la rate de seroconversie a AgHBe la un an de 50-60%. În general seroconversia AgHBe este caracteristică pacienţilor la care are loc supresia ADN-ului VHB la $<10^4$ genomuri/mL. Dintre pacienţii cu răspuns AgHBe pe parcursul unei cure de terapie de un an şi la care răspunsul este susţinut 4-6 luni după încetarea terapiei, acest răspuns este durabil ulterior la marea majoritate, >80%; aşadar obţinerea răspunsului AgHBe reprezintă un punct viabil de oprire a terapiei. Durabilitatea redusă a fost raportată în unele studii asiatice; totuşi, în majoritatea studiilor pe populaţiile occidentale şi asiatice, regula este răspunsul AgHBe de durată mare care, cel puţin la pacienţii occidentali, este însoţit de o rată de seroconversie AgHBs posttratament comparabilă cu cea observată după răspunsul AgHBe indus de IFN. Pentru a susţine durabilitatea răspunsului AgHBe, pacienţii primesc o perioadă terapie de consolidare (cel puţin 6 luni la pacienţii occidentali, cel puţin un an la asiatici) după seroconversia AgHBe; monitorizarea riguroasă posttratament este necesară pentru a identifica prompt reactivarea VHB şi a relua terapia. Dacă AgHBe este neinfluenţat de terapia cu lamivudină, abordarea actuală este continuarea terapiei până la apariţia răspunsului AgHBe, dar poate să fie necesară terapia de lungă durată pentru a suprima replicarea VHB şi, ulterior, a limita leziunile hepatice; seroconversia AgHBe poate creşte până la 50% după 5 ani de terapie. Ameliorarea histologică continuă în prezenţa terapiei după primul an; după o cură cumulativă de 3 ani de terapie cu lamivudină, activitatea necroinflamatorie este redusă la majoritatea pacienţilor şi chiar ciroza regresează la stadii precirotice.

Dispariţia AgHBs a fost rară în primul an de terapie cu lamivudină, iar această observaţie a fost citată ca un avantaj al terapiei bazate pe IFN faţă de cea cu lamivudină; totuşi, în comparaţii directe între terapia cu IFN standard şi monoterapia cu lamivudină, dispariţia AgHBs a fost rară în ambele categorii. Studiile în care au fost asociate IFN şi lamivudină nu au demonstrat beneficiul terapiei combinate faţă de monoterapia cu lamivudină nici la pacienţii care nu au mai primit tratament, nici la cei care nu au răspuns anterior la IFN.

La pacienţii cu *hepatită cronică B AgHBe-negativă* (mai exact, la cei cu mutaţii ale regiunilor *precore* şi *core-promoter* ale VHB), terapia cu lamivudină timp de un an duce la supresia ADN şi normalizarea ALT la trei sferturi dintre pacienţi şi la ameliorarea histologică la aproximativ două treimi. S-a demonstrat că terapia suprimă ADN-ul VHB cu aproximativ 4,5-$\log_{10}$ copii/mL (nivelul bazal de ADN VHB este mai mic decât în cazul pacienţilor cu hepatită B AgHBe-reactivă) şi la niveluri nedetectabile la aproximativ 70% dintre pacienţi, demonstrate prin testele sensibile de amplificare PCR. Întrucât AgHBe lipseşte la început, pacienţii cu hepatită cronică B AgHBe-negativă nu pot obţine răspuns AgHBe – un punct de oprire a tratamentului la pacienţii AgHBe-reactivi; aproape invariabil, dacă terapia este întreruptă, reactivarea este regula. Aşadar aceşti pacienţi necesită terapie pe termen lung; de-a lungul anilor creşte proporţia pacienţilor cu supresia ADN al VHB şi ALT normală.

Efectele adverse clinice şi de laborator ale lamivudinei sunt neglijabile, fără diferenţe faţă de cele la pacienţii care au primit placebo. Totuşi, dozele de lamivudină trebuie reduse la pacienţii cu clearance-ul creatininei

scăzut. În timpul terapiei cu lamivudină au loc creşteri tranzitorii ale nivelului ALT, asemănătoare celor din timpul terapiei cu IFN sau din timpul seroconversiei spontane de la AgHBe la anticorpi anti-HBe, la un sfert dintre pacienţi. Aceste creşteri ale ALT pot fi rezultatul reactivării limfocitelor T citolitice, permisă de supresia replicării VHB. Creşteri similare ale ALT au loc însă cu aceeaşi frecvenţă şi la pacienţii care primesc placebo, dar cele asociate seroconversiei AgHBe sunt limitate la pacienţii trataţi cu lamivudină. Când terapia este oprită după un an, apare creşterea de două-trei ori a ALT la 20-30% dintre pacienţii trataţi cu lamivudină, ceea ce reprezintă reapariţia leziunii hepatice odată cu reactivarea replicării VHB. Deşi aceste creşteri posttratament sunt aproape întotdeauna tranzitorii şi uşoare, au fost observate exacerbări severe rare, mai ales la pacienţii cirotici, ceea ce impune monitorizarea clinică şi virusologică riguroasă după oprirea tratamentului. Mulţi experţi în domeniu se pronunţă împotriva opririi tratamentului la pacienţii cu ciroză hepatică, la care exacerbările posttratament pot precipita decompensarea.

Monoterapia pe termen lung cu lamivudină e asociată cu mutaţii metionină-valină (M204V) sau metionină-izoleucină (M204I), în primul rând la aminoacidul 204 din motivul tirozină-metionină-aspartat-aspartat (YMDD) al ADN-polimerazei VHB, mutaţii analoge celor de la pacienţii cu HIV trataţi cu acest medicament. În decursul unui an de tratament au loc mutaţii YMDD la 15-30% dintre pacienţi; frecvenţa creşte cu fiecare an de terapie, ajungând la 70% la 5 ani. În final, pacienţii cu mutaţii YMDD prezintă deteriorarea răspunsurilor clinic, biochimic şi histologic; aşadar, dacă tratamentul este început cu lamivudină în monoterapie şi apare rezistenţa la lamivudină, reflectată clinic prin creşterea ADN-ului VHB şi a ALT, se adaugă alt antiviral la care variantele YMDD sunt sensibile (de exemplu, adefovir, tenofovir; vezi mai jos).

În prezent, deşi lamivudina este foarte sigură şi încă mult utilizată în alte părţi ale lumii, în SUA şi în Europa a fost eclipsată de antivirale mai potente, cu profiluri de rezistenţă superioare (vezi mai jos). Totuşi, ca primul agent antiviral oral folosit pentru hepatita B, lamivudina a oferit dovezi că inhibitorii polimerazei pot aduce beneficii virusologice, serologice, biochimice şi histologice. În plus, lamivudina s-a dovedit eficientă în tratamentul pacienţilor cu hepatită B decompensată (la care IFN este contraindicat), la unii dintre ei decompensarea putând fi inversată. Mai mult, la pacienţii cu ciroză sau fibroză avansată s-a demonstrat că lamivudina e eficientă în reducerea riscului de progresie spre decompensare hepatică şi, pe lângă aceasta, şi a riscului de CHC.

Deoarece monoterapia cu lamivudină are ca rezultat apariţia rapidă a variantelor YMDD la persoanele infectate cu HIV, pacienţii cu hepatită cronică B trebuie testaţi pentru HIV înainte de iniţierea terapiei; dacă este diagnosticată infecţia cu HIV, monoterapia cu lamivudină în doză de 100 mg pe zi este contraindicată. Aceşti pacienţi trebuie trataţi atât pentru HIV, cât şi pentru VHB cu o schemă de terapie anti-HIV, care include sau este suplimentată cu cel puţin două medicamente active împotriva VHB; terapia antivirală extrem de activă (*highly active antiretroviral therapy* – HAART) cuprinde, de obicei, două medicamente cu activitate antivirală împotriva VHB (de exemplu, tenofovir şi emtricitabină), dar dacă lamivudina face parte din schemă, doza sa zilnică trebuie să fie 300 mg (Cap. 93). Siguranţa lamivudinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită; totuşi, medicamentul nu este teratogen la rozătoare şi a fost folosit în siguranţă la gravidele cu infecţie cu HIV şi VHB. Date limitate sugerează chiar că administrarea de lamivudină în timpul ultimelor luni de sarcină la mamele cu viremie VHB crescută (≥10^8 UI/mL) poate reduce probabilitatea de transmitere perinatală a hepatitei B.

ADEFOVIR DIPIVOXIL La o doză zilnică de 10 mg p.o., analogul nucleotidic aciclic adefovir dipivoxil, promedicamentul adefovirului, reduce ADN-ul VHB cu aproximativ 3,5-4-$\log_{10}$ copii/mL şi este la fel de eficient în tratamentul atât al pacienţilor care nu au mai primit tratament, cât şi al celor care nu au răspuns la IFN. În hepatita cronică B AgHBe-reactivă, s-a demonstrat că o cură de 48 de săptămâni de adefovir dipivoxil are ca efect ameliorarea histologică (şi reducerea progresiei fibrozei) şi normalizarea ALT la doar jumătate dintre pacienţi, seroconversie AgHBe la 12%, dispariţia AgHBe la 23% şi supresia până la nivel nedetectabil a ADN-ului VHB la 13-21%, măsurat prin PCR. Similar interferonului şi lamivudinei, adefovir dipivoxil are ca rezultat răspunsul AgHBe mai probabil la pacienţii cu un nivel de ALT înalt (de exemplu, la pacienţii trataţi cu adefovir cu nivel ALT mai mare de cinci ori faţă de limita superioară a normalului), seroconversia AgHBe a avut loc la 25% dintre pacienţi. Durabilitatea răspunsului AgHBe indus de adefovir este mare (91% într-un studiu), aşadar ne putem baza pe răspunsul AgHBe pentru momentul opririi terapiei cu adefovir, după o perioadă de terapie de consolidare, aşa cum s-a subliniat mai devreme. Deşi datele legate de impactul terapiei suplimentare după un an sunt limitate, rezultatele biochimice, serologice şi virusologice se ameliorează progresiv odată cu continuarea terapiei.

La pacienţii cu *hepatită cronică B AgHBe-negativă*, o cură de 48 de săptămâni cu adefovir dipivoxil 10 mg/zi are ca rezultat ameliorarea histologică la două treimi dintre pacienţi, normalizarea ALT la trei sferturi dintre ei şi supresia ADN al VHB la nivel nedetectabil prin metode PCR la 50-75% dintre pacienţi. Aşa cum este aplicabil în cazul lamivudinei, deoarece răspunsul AgHBe – un potenţial punct de oprire a terapiei – nu poate fi obţinut la acest grup, reactivarea este regula dacă terapia cu adefovir este stopată şi este necesară terapia pe termen lung, nedefinit. Tratamentul dincolo de primul an consolidează rezultatele obţinute în primul an; după 5 ani de terapie, ameliorarea inflamaţiei hepatice şi reducerea fibrozei au fost observate la trei pătrimi dintre pacienţi, ALT s-a normalizat la 70%, iar ADN-ul VHB a fost nedetectabil la aproape 70% dintre ei.

Adefovir conține un ligand flexibil aciclic în locul inelului L-nucleozidic al lamivudinei, evitând obstrucția sterică de către aminoacizii mutanți. În plus, structura moleculară a adefovir fosforilat este asemănătoare substratului său natural; așadar, mutațiile la adefovir ar afecta și legarea de substratul său natural, ATPd. Ipotetic, acestea sunt o parte dintre motivele pentru care rezistența la adefovir dipivoxil este mult mai puțin probabilă decât cea la lamivudină; nu a fost întâlnită rezistență în studiile clinice ale terapiei timp de un an. În anii următori, totuși, începe să apară rezistența la adefovir[asparagină la treonină în aminoacidul 236 (N236T) și alanină la valină sau treonină la aminoacidul 181 (A18V/T), în primul rând], la 2,5% dintre pacienți după 2 ani și la 29% dintre ei după 5 ani de terapie (raportată la pacienții AgHBe-negativi). În rândul pacienților coinfectați cu VHB și HIV și care au numărul de celule CD4+ normal, adefovir dipivoxil este eficient în a suprima substanțial VHB (cu 5-$\log_{10}$ într-un studiu). Mai mult, adefovir dipivoxil este eficient pentru VHB rezistent la lamivudină, YMDD-mutant și poate fi utilizat când apar astfel de variante induse de lamivudină. Când apare rezistența la lamivudină, adăugarea de adefovir (adică menținerea lamivudinei pentru a preveni apariția rezistenței la adefovir) este superioară înlocuirii lamivudinei cu adefovir. Aproape invariabil, pacienții cu VHB adefovir-mutant răspund la tratamentul cu lamivudină (sau cu agenți mai noi, precum entecavir, vezi mai jos). În momentul în care adefovir a fost evaluat ca tratament pentru infecția cu HIV, au fost necesare doze de 60-120 mg pentru a suprima HIV, iar la aceste doze era nefrotoxic. Chiar la doza de 30 mg/zi se produce creșterea creatininei cu 44 μmol/L (0,5 mg/dL) la 10% dintre pacienți; totuși, la doza de 10 mg/zi, eficientă asupra VHB, asemenea creșteri ale creatininei sunt rar întâlnite. Dacă apare, nefrotoxicitatea se instalează rareori înainte de primele 6-8 luni de tratament. Deși leziunea tubulară renală este un efect advers posibil și deși monitorizarea creatininei este recomandată pe parcursul terapiei, indicele terapeutic al adefovir dipivoxil este mare, iar nefrotoxicitatea observată în studiile clinice la doze mai mari a fost reversibilă. Pentru pacienții cu boală renală subiacentă, frecvența administrării de adefovir dipivoxil ar trebui redusă la 48 de ore pentru clearance al creatininei de 20-49 mL/min; la 72 de ore pentru clearance al creatininei de 10-19 ml/min; și la o dată pe săptămână, după dializă, la pacienții hemodializați. Adefovir dipivoxil este foarte bine tolerat, iar creșterile ALT în timpul sau după încheierea terapiei sunt similare cu cele descrise anterior în studiile clinice cu lamivudină. Un avantaj al adefovir este profilul de rezistență relativ favorabil; totuși, acesta nu este la fel de potent ca alți agenți orali aprobați, nu suprimă ADN-ul VHB la fel de rapid și uniform ca ceilalți, are rata cea mai mică de seroconversie AgHBe și 20-50% dintre pacienți nu reușesc supresia ADN-ului VHB cu 2-$\log_{10}$ („nonresponderi primari"). Din aceste motive, în terapia atât a pacienților care nu au primit tratament, cât și a celor rezistenți la lamivudină, adefovir a fost înlocuit cu analogul nucleotidic tenofovir, mai puternic și mai puțin susceptibil de a crea rezistență (vezi mai jos).

INTERFERON PEGILAT După ce s-a demonstrat eficiența IFN PEG cu durată mare de acțiune în tratamentul hepatitei C (vezi mai jos), acest medicament mai convenabil a fost evaluat și pentru tratamentul hepatitei cronice B. IFN PEG administrat o dată pe săptămână este mai eficient decât IFN standard administrat mai frecvent și s-au efectuat câteva studii pe scară largă de comparare a IFN PEG versus analogii nucleozidici orali la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă și AgHBe-negativă.

La pacienții cu hepatită cronică AgHBe-reactivă, au fost efectuate două studii extinse, unul cu α-IFN PEG 2b (100 μg săptămânal, timp de 32 de săptămâni, apoi 50 μg săptămânal, încă 20 de săptămâni, în total 52 de săptămâni, cu un braț comparativ cu terapia combinată IFN PEG și lamivudină oral) la 307 pacienți; celălalt a inclus α-IFN PEG 2a (180 μg săptămânal, timp de 48 de săptămâni) la 814 pacienți asiatici, dintre care trei sferturi aveau ALT≥2× limita superioară a normalului, cu două brațe care au comparat monoterapia cu lamivudină cu terapia combinată IFN PEG plus lamivudină. La finalul terapiei (48-52 de săptămâni), în brațele cu IFN PEG în monoterapie a avut loc eliminarea AgHBe la aproximativ 30% dintre pacienți, seroconversia AgHBe, la 22-72%, ADN-ul VHB a devenit nedetectabil (<400 copii/mL prin PCR) la 10-25%, ALT normală la 34-39% și reducerea medie a ADN-ului VHB cu 2 $\log_{10}$ copii/mL (α-IFN PEG 2b) până la 4,5 $\log_{10}$ copii/mL (α-IFN PEG 2a). La 6 luni după terminarea monoterapiei cu IFN PEG în aceste studii, pierderea AgHBe a fost prezentă la aproximativ 35%, seroconversia, la 30%, niveluri nedetectabile de ADN al VHB, la 7-14%, normalizarea ALT, la 32-41% și reducerea medie a ADN al VHB cu 2-2,4 $\log_{10}$ copii/mL. Deși combinația IFN PEG cu lamivudină a fost superioară la finalul terapiei din unul sau mai multe dintre rezultatele serologic, virusologic sau biochimic, niciunul dintre brațele cu terapie combinată (din ambele studii) și nici cel cu monoterapia cu lamivudină nu s-au dovedit superioare brațelor cu monoterapie cu IFN PEG la 6 luni de la terapie. Mai mult, seroconversia AgHBs s-a produs la 3-7% dintre cei care au primit IFN PEG (cu sau fără lamivudină); o parte dintre aceste seroconversii au fost observate înainte de sfârșitul terapiei, dar multe au fost identificate în perioada de urmărire posttratament. Probabilitatea de eliminare a AgHBe la pacienții AgHBe-reactivi tratați cu IFN PEG este asociată cu genotipul VHB A>B>C>D (demonstrat pentru α-IFN PEG 2b, dar nu și pentru α-2a).

Pe baza acestor rezultate, unele autorități în domeniu au concluzionat că monoterapia cu IFN PEG ar trebui să fie tratamentul de elecție de primă linie la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-reactivă; totuși, această concluzie a fost contestată. Deși o cură de terapie completă de un an cu IFN PEG se soldează cu o rată mai mare de răspuns susținut (6 luni după tratament) decât după tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici orali, comparația este viciată de faptul că tratamentul cu

agenți orali nu e întrerupt la finalul unui an. În schimb, administrată p.o. și fără efecte adverse, terapia cu agenți orali se poate extinde nedefinit sau până la apariția răspunsului AgHBe. Rata răspunsului AgHBe după doi ani de tratament cu analogi nucleozidici orali este la fel de mare, dacă nu chiar mai mare decât cea după tratamentul cu IFN PEG timp de un an; în favoarea agenților orali vin absența injecțiilor și a efectelor adverse greu de tolerat, precum și costurile medicale directe și indirecte mai mici și inconvenientele mai puține. Asocierea răspunsului AgHBs cu terapia cu IFN PEG apare la un procent atât de mic dintre pacienți, încât este discutabilă administrarea IFN PEG tuturor doar pentru câștigul minor al răspunsului AgHBs în timpul tratamentului sau imediat după acesta. În plus, răspunsul AgHBs apare într-o proporție comparabilă la pacienții tratați cu analogi nucleozidici/nucleotidici de generație veche în anii de după tratament, iar în cazul tratamentului cu analogi nucleozidici mai noi, mai puternici, frecvența eliminării AgHBs este egală cu cea dată de IFN PEG în primul an de tratament și depășită în al doilea an (vezi mai jos). Desigur, rezistența la tratament nu este o problemă în cazul IFN PEG, dar riscul de rezistență este mult mai mic în cazul agenților noi (≤1% până la 3-5 ani la pacienții netratați anterior care primesc entecavir sau tenofovir; vezi mai jos). În final, nivelul inhibării ADN-ului VHB care poate fi obținut prin tratamentul cu noii agenți sau chiar cu lamivudină îl depășește pe cel care poate fi obținut cu IFN PEG, uneori cu câteva ordine de mărime.

La pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă, un studiu pentru α-IFN PEG 2a (180 µg săptămânal, timp de 48 de săptămâni versus brațe comparative cu lamivudină în monoterapie și o terapie combinată) pe 564 de pacienți a constatat la finalul monoterapiei cu IFN PEG suprimarea ADN-ului VHB cu o medie de 4,1 $\log_{10}$ copii/mL, niveluri nedetectabile de ADN VHB (<400 copii/mL prin PCR) la 63%, ALT normală la 38% și eliminarea AgHBs la 4%. Deși monoterapia cu lamivudină și terapia combinată lamivudină cu IFN PEG au fost ambele superioare terapiei cu IFN PEG la finalul terapiei, la 6 luni după terapie nu s-a regăsit niciun avantaj al monoterapiei cu lamivudină sau al terapiei combinate față de monoterapia cu IFN PEG – supresia ADN-ului VHB cu o medie de 2,3 $\log_{10}$ copii/mL, nivel nedetectabil de ADN VHB la 19%, ALT normal la 59%. La subiecții incluși în studiu urmăriți 5 ani, dintre cei două treimi tratați inițial cu IFN PEG, 17% au menținut supresia ADN-ului VHB <400 copii/mL, dar ALT a rămas normal la doar 22%; eliminarea AgHBs a crescut gradual la 12%. Din jumătate urmăriți tratați inițial cu lamivudină în monoterapie, ADN-ul VHB a rămas <400 copii/mL la 7% și ALT normal la 16%; până în anul 5, 3,5% au pierdut AgHBs. Ca și în cazul terapiei cu IFN standard la pacienții AgHBe-negativi, la mult timp după terapia cu IFN PEG, deși la un subgrup mic de pacienți răspunsul a persistat, proporția care a beneficiat de tratament a fost foarte mică, ridicând semne de întrebare asupra utilității relative a unui tratament finit cu IFN PEG față de o cură mai lungă cu un analog nucleozidic oral puternic, cu risc mic de rezistență la acești pacienți.

ENTECAVIR Entecavir, un analog ciclopentil-guanozinic inhibitor de polimerază oral, pare a fi cel mai puternic antiviral VHB, la fel de bine tolerat ca lamivudina. Într-un studiu clinic cu 709 subiecți AgHBe-reactivi, entecavir oral, 0,5 mg zilnic, a fost comparat cu lamivudina, 100 mg zilnic. La 48 de săptămâni, entecavir s-a dovedit superior lamivudinei în suprimarea ADN-ului VHB, în medie 6,9 $\log_{10}$ versus 5,5 $\log_{10}$ copii/mL, și în privința procentajului de ADN VHB nedetectabil (<300 copii/mL prin PCR), 67% versus 36%; în ameliorarea histologică (≥2 puncte ameliorare în scorul IAH de activitate necroinflamatorie), 72% versus 62%; și în normalizarea ALT (68% *vs.* 60%). Cele două tipuri de tratament nu s-au diferențiat procentual în ce privește eliminarea AgHBs (22% *vs.* 20%) și seroconversia (21% *vs.* 18%). Dintre pacienții tratați cu entecavir 96 de săptămâni, ADN-ul VHB a fost nedetectabil cumulativ în 80% dintre cazuri (*vs.* 39% pentru lamivudină), iar rata de seroconversie AgHBe a fost 31% (*vs.* 26% pentru lamivudină); rata de seroconversie AgHBe după 3 ani de tratament cu entecavir în această cohortă a fost 39%. Similar, într-un studiu clinic pe 638 de subiecți AgHBe-negativi în săptămâna 48 de tratament oral cu entecavir 0,5 mg zilnic, el s-a dovedit superior lamivudinei, 100 mg zilnic, în supresia ADN-ului VHB (media 5 $\log_{10}$ față de 4,5 $\log_{10}$ copii/mL) și în ceea ce privește procentajul pacienților cu ADN VHB nedetectabil (90% *vs.* 72%), ameliorarea histologică (70% *vs.* 61%), normalizarea ALT (78% *vs.* 71%). Nu au fost întâlnite mutații de rezistență la pacienții anterior fără tratament, tratați cu entecavir pe parcursul celor 96 de săptămâni de terapie, iar într-o cohortă de subiecți tratați până la 5 ani a apărut rezistență la 1,2%. Rata mică de rezistență combinată cu potența crescută transformă entecavir într-un medicament de primă linie la pacienții cu hepatită cronică B.

Entecavir este eficient și în infecțiile cu VHB rezistente la lamivudină. Într-un studiu pe 286 de pacienți cu rezistență la lamivudină, entecavir în doză mai mare, 1mg zilnic, s-a dovedit superior lamivudinei, după dozările din săptămâna 48, în: supresia ADN-ului VHB (media 5,1 $\log_{10}$ *vs.* 0,48 $\log_{10}$ copii/mL); nivelul de ADN VHB nedetectabil (72% *vs.* 19%); normalizarea ALT (61% *vs.* 15%); eliminarea AgHBe (10% *vs.* 3%), seroconversia AgHBe (8% *vs.* 3%). În această populație de pacienți care primiseră lamivudină, totuși rezistența la entecavir a apărut la 7% la 48 de săptămâni. Deși rezistența la entecavir necesită atât o mutație YMDD, cât și a doua mutație la unul dintre celelalte câteva situri (de exemplu, T184A, S202G/I sau M250V), la pacienții cu hepatită cronică B rezistentă la lamivudină, ea a înregistrat o creștere progresivă până la 43% la 4 ani; așadar entecavir nu este o alegere la fel de atractivă ca adefovir sau tenofovir pentru pacienții cu hepatită B rezistentă la lamivudină.

În studiile clinice pe pacienții AgHBe-reactivi, la finalul a doi ani de tratament cu entecavir s-a observat seroconversia AgHBs la 5% dintre ei (≤2% în timpul primului

an). În plus, creșterile tranzitorii ale ALT în timpul tratamentului și posttratament sunt relativ rare și reduse la pacienții tratați cu entecavir. În studiile clinice entecavir a dovedit un profil de siguranță excelent; la pacienții cu clearance al creatininei scăzut, dozele trebuie ajustate. Entecavir are activitate antivirală redusă împotriva HIV și nu poate fi utilizat ca monoterapie pentru a trata infecția cu VHB la pacienții coinfectați cu HIV.

TELBIVUDINA Telbivudina, un analog citozinic, pare să fie similar ca eficacitate cu entecavir; totuși, are o potență puțin mai mică în supresia ADN-ului VHB (o medie puțin mai mare de reducere – 6,4 $\log_{10}$ – la cei cu boală AgHBe-reactivă, o reducere similară de 5,2 $\log_{10}$ la cei cu boală AgHBe-negativă). În studiul său de înregistrare, telbivudina, în doza orală de 600 mg, a suprimat nivelul ADN-ului VHB la <300 copii/mL la 60% dintre pacienții AgHBe-pozitivi și la 88% dintre cei AgHBe-negativi, a redus ALT la normal la 77% dintre pacienții AgHBe-pozitivi și 74% dintre cei AgHBe-negativi și a produs ameliorare histologică la 65% dintre pacienții AgHBe-pozitivi și la 67% dintre cei AgHBe-negativi. Deși rezistența la telbivudină (mutații M204I, nu M204V) a fost mai rară decât rezistența la lamivudină după un an de tratament, au apărut mutații de rezistență după 2 ani la 22% dintre pacienți. În general bine tolerată, telbivudina a fost asociată cu o frecvență redusă a creșterii asimptomatice a nivelului creatinkinazei și cu o frecvență foarte mică a neuropatiei periferice; la pacienții cu clearance al creatininei redus trebuie scăzută frecvența administrării. În ciuda potenței foarte mari, profilul de rezistență inferior al telbivudinei a limitat interesul pentru ea; nu este recomandată ca tratament de primă linie și nu este folosită pe scară largă.

TENOFOVIR Tenofovir disoproxil fumarat, un analog nucleotidic aciclic și agent antiretroviral puternic folosit în tratarea infecției cu HIV, este similar cu adefovir, dar mai puternic în suprimarea ADN-ului VHB și în inducerea răspunsului AgHBe; este foarte activ atât împotriva VHB tipul sălbatic, cât și a VHB rezistent la lamivudină și este activ la pacienții cu răspuns lent și/sau limitat la adefovir. În doza zilnică unică de 300 mg p.o., 48 de săptămâni, tenofovir a suprimat ADN-ul VHB cu 6,2 $\log_{10}$ [la niveluri nedetectabile (<400 copii/mL) la 76%] la pacienții AgHBe-pozitivi și cu 4,6 $\log_{10}$ (la niveluri nedetectabile la 93%) la pacienții AgHBe-negativi; a produs normalizarea ALT la 68% dintre pacienții AgHBe-pozitivi și la 76% dintre cei AgHBe-negativi; a produs ameliorare histologică la 74% dintre pacienții AgHBe-pozitivi și la 72% dintre cei AgHBe-negativi. La 21% dintre pacienții AgHBe-pozitivi a avut loc seroconversia AgHBe până la finalul primului an, iar la 27%, până la finalul celui de-al doilea an de tratament cu tenofovir; dispariția AgHBs a avut loc la 3% dintre pacienți până la finalul primului an și la 6% până la finalul celui de-al doilea an. Siguranța (toxicitate renală neglijabilă și ușoară reducere a densității osoase) și profilul de rezistență ale tenofovir (nicio rezistență înregistrată în decurs de 3 ani) sunt foarte bune, de asemenea; așadar, tenofovir a depășit adefovir atât ca tratament de primă linie pentru hepatita cronică B, cât și ca terapie de adăugare pentru hepatita cronică B rezistentă la lamivudină. La pacienții cu clearance al creatininei scăzut trebuie redusă frecvența administrării medicamentului.

În Tabelul 96-3 apare o comparație a celor șase tratamente antivirale aflate în uz; potența lor relativă în supresia ADN-ului VHB este arătată în Fig. 96-1.

TERAPIA COMBINATĂ Deși terapia combinată lamivudină și IFN PEG suprimă nivelul ADN-ului VHB în timpul tratamentului mai mult decât oricare medicament în monoterapie (și este mult mai puțin probabil să fie asociată cu rezistența la lamivudină), această combinație utilizată timp de un an nu este superioară terapiei cu IFN PEG timp de un an în obținerea răspunsului susținut. Până în prezent, combinațiile de agenți nucleozidici/nucleotidici orali nu au obținut creșterea eficacității virusologice, serologice sau biochimice față de cea obținută de monoterapia cu medicamentele cele mai potente din combinație. Pe de altă parte, combinarea agenților fără rezistență încrucișată (de exemplu, lamivudină și adefovir sau tenofovir) are potențialul de a reduce riscul sau de a preveni în totalitate apariția rezistenței medicamentoase. În viitor paradigma terapeutică se poate muta de la abordarea actuală de monoterapie secvențială la terapia combinată preventivă; totuși, vor fi dificile proiectarea și aplicarea studiilor clinice care să demonstreze superioritatea eficienței și a profilului de rezistență ale terapiei combinate față de monoterapia cu entecavir sau tenofovir.

ANTIVIRALE ȘI STRATEGII NOI Pe lângă cele șapte medicamente antivirale aprobate pentru tratamentul hepatitei B, emtricitabina, un analog citozinic fluorurat foarte asemănător cu lamivudina ca structură, eficiență și profil de rezistență, nu oferă avantaje față de lamivudină. Combinația de emtricitabină și tenofovir este aprobată pentru tratamentul infecției cu HIV și este o terapie tentantă pentru hepatita B. Câțiva agenți antivirali inițial promițători au fost abandonați din cauza toxicității lor (de exemplu, clevudina, care a fost asociată cu miopatia în timpul testării clinice). Datorită faptului că agenții antivirali cu acțiune directă au avut succes în terapia hepatitei B, este puțin probabil ca alte abordări neconvenționale – de exemplu, manipularea imunologică sau genetică – să fie competitive. În final, în dezvoltarea inițială a terapiei antivirale pentru hepatita B s-a pus accentul pe monoterapie; rămâne de văzut dacă schemele combinate vor aduce eficiență aditivă sau sinergică.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT Câteva societăți și grupuri de experți în domeniu au elaborat recomandările de tratament pentru hepatita cronică B; cele cu autoritatea cea mai mare și cele mai actuale (și fără finanțare din partea companiilor farmaceutice) sunt cele ale Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (*American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD) și ale Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (*European Association for the Study of*

TABELUL 96-3

COMPARAȚIE ÎNTRE TRATAMENTELE CU INTERFERON PEGILAT (IFN PEG), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ȘI TENOFOVIR PENTRU HEPATITA CRONICĂ B[a]

CARACTERISTICĂ	IFN PEG[b]	LAMIVUDINĂ	ADEFOVIR	ENTECAVIR	TELBIVUDINĂ	TENOFOVIR
Calea de administrare	Injecție subcutanată	Orală	Orală	Orală	Orală	Orală
Durata terapiei[c]	48-52 săptămâni	≥52 săptămâni	≥48 săptămâni	≥48 săptămâni	≥52 săptămâni	≥48 săptămâni
Toleranță	Slab tolerat	Bine tolerată	Bine tolerat; este recomandată monitorizarea creatininei	Bine tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat; este recomandată monitorizarea creatininei
Seroconversia AgHBe						
Un an de tratament	18–20%	16–21%	12%	21%	22%	21%
Peste un an de tratament	NA	până la 50% la 5 ani	43% la 3 ani[d]	31% la 2 ani 39% la 3 ani	30% la 2 ani	27% la 2 ani
Scăderea log_{10} a ADN VHB (medie copii/mL)						
AgHBe-reactiv	4,5	5,5	Medie 3,5–5	6,9	6,4	6,2
AgHBe-negativ	4,1	4,4–4,7	Medie 3,5–3,9	5,0	5,2	4,6
PCR ADN VHB negativ (<300–400 copii/mL; <1 000 copii/mL pentru adefovir) la finalul primului an						
AgHBe-reactiv	10–25%	36–44%	13–21%	67% (91% la 4 ani)	60%	76%
AgHBe-negativ	63%	60–73%	48–77%	90%	88%	93%
Normalizarea ALT după un an						
AgHBe-reactiv	39%	41–75%	48–61%	68%	77%	68%
AgHBe-negativ	34–38%	62–79%	48–77%	78%	74%	76%
Eliminarea AgHBs după un an	3–4%	≥1%	0%	2%	<1%	3%
după 2 ani	12% la 5 ani după un an de tratament	Nu există date	5% la 5 ani	5%	Nu există date	6%
Ameliorare histologică (≥2 puncte reducere a IAH) la 1 an						
AgHBe-reactiv	38% după 6 luni	49–62%	53–68%	72%	65%	74%
AgHBe-negativ	48% după 6 luni	61–66%	64%	70%	67%	72%
Rezistența virală	Fără	15-30% la un an 70% la 5 ani	Fără la un an 29% la 5 ani	≥1% la un an[e] 1,2% la 5 ani	Până la 5% în primul an Până la 22% în al doilea an	0% la un an 0% până la al treilea an
Cost (dolari americani) pentru un an	~18 000	~2 500	~6 500	~8 700[f]	~6 000	~6 000

[a] În general, aceste comparații se bazează pe datele de la testele efectuate pe fiecare medicament individual versus placebo în studii clinice; deoarece, cu rare excepții, aceste comparații nu sunt bazate pe testarea directă a medicamentelor, avantajele și dezavantajele relative trebuie interpretate cu prudență.

[b] Deși interferonul α standard administrat zilnic sau de trei ori pe săptămână este aprobat ca tratament pentru hepatita cronică B, a fost înlocuit cu IFN PEG, administrat o dată pe săptămână și mai eficient. Interferonul standard nu are niciun avantaj față de IFN PEG.

[c] Durata terapiei în studii clinice de eficiență; utilizarea în practica clinică poate varia.

[d] Din cauza unei erori de randomizare generată de computer, care a condus la alocarea eronată de medicament în loc de placebo în al doilea an al studiului clinic, frecvența seroconversiei AgHBe dincolo de primul an este o estimare (analiza Kaplan-Meier) bazată pe subgrupul mic în care adefovir a fost administrat corect.

[e] 7% în timpul unui an de tratament (43% în anul 4) la pacienții cu rezistență la lamivudină.

[f] ~17 400 pentru pacienții refractari la lamivudină.

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; AgHBe, antigenul e hepatitic B; AgHBs, antigenul de suprafață hepatitic B; IAH, indicele de activitate histologică; IFN PEG, interferon pegilat; NA, neaplicabil; PCR, reacția de polimerizare în lanț; VHB, virusul hepatitic B.

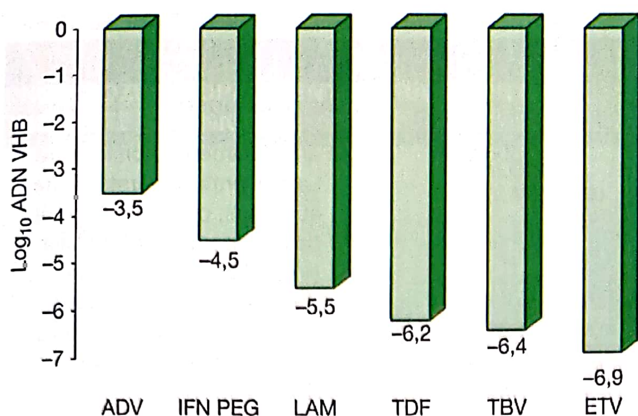


FIGURA 96-1
Potența relativă a medicamentelor antivirale pentru hepatita B, reflectată prin reducerea medie log_{10} a ADN-ului VHB la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-pozitivă. Aceste date provin din rapoarte individuale ale unor studii randomizate, ample, controlate, de înregistrare, care au stat la baza aprobării acestor medicamente. În cele mai multe cazuri, aceste date nu reprezintă comparații directe între medicamente, deoarece populațiile de studiu au fost diferite, variabilele de bază ale pacienților nu au fost uniforme întotdeauna și sensibilitatea și intervalul dinamic al testelor ADN VHB utilizate în studii au variat. ADV, adefovir dipivoxil; IFN PEG, interferon pegilat α-2a; LAM, lamivudină; TDF, tenofovir disoproxil fumarat; TBV, telbivudină; ETV, entecavir.

the Liver – EASL). Deși recomandările diferă ușor, există un consens privind punctele cele mai importante (**Tabelul 96-4**). Nu este recomandat sau disponibil niciun tratament pentru purtătorii de hepatită B „nereplicativă" (AgHBe nedetectabil cu ALT normală și ADN al VHB ≤10^3 UI/mL documentate seriat în timp). La pacienții cu AgHBe detectabil și nivel al ADN-ului VHB >2×10^4 UI/mL, AASLD recomandă tratamentul pentru cei cu nivelul ALT de două ori peste limita superioară a normalului. (EASL recomandă tratament la pacienții AgHBe-pozitivi la nivel al ADN VHB >2×10^3 UI/mL și ALT peste limita superioară a normalului.) Pentru pacienții AgHBe-pozitivi cu ALT≤2× limita superioară a normalului, la care răspunsul susținut este puțin probabil și care ar beneficia de tratament mai mulți ani, terapia antivirală nu este recomandată. Acest model este frecvent în primele decenii de viață la pacienții asiatici infectați la naștere; chiar și în acest grup, terapia se va lua în calcul la cei cu vârsta de peste 40 de ani, la cei cu ALT persistent crescută de două ori față de normal și/sau la cei cu istoric familial de carcinom hepatocelular, în special dacă biopsia hepatică arată activitate necroinflamatorie ori fibroză moderată sau severă. În acest grup trebuie instituită terapia antivirală când, în final, mai târziu în viață, ALT crește. Pentru pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativă, ALT >2× limita superioară a normalului (peste limita superioară a normalului, conform EASL) și ADN VHB >2×10^3 UI/mL, este recomandată terapia antivirală. Dacă ADN-ul VHB este >2×10^3 UI/mL și ALT este între 1 și >2× limita superioară a normalului, trebuie luată în calcul biopsia hepatică pentru a ajuta la stabilirea indicației de tratament, dacă există lezare hepatică importantă (tratamentul acestui subgrup ar fi recomandat conform ghidului EASL, deoarece ALT este crescută).

Pentru pacienții cu ciroză compensată, tratamentul este recomandat indiferent de statusul AgHBe și ALT, atât timp cât ADN-ul VHB este detectabil >2×10^3 UI/mL (detectabil la orice nivel, conform EASL), deoarece s-a observat că terapia antivirală încetinește evoluția clinică a cirozei; monitorizarea fără terapie este recomandată pentru cei cu ADN VHB <2×10^3 UI/mL, dacă ALT nu este crescută. La pacienții cu ciroză decompensată este recomandat tratamentul, indiferent de statusul serologic și biochimic, cât timp ADN-ul VHB este detectabil. Pacienții cu ciroză decompensată trebuie evaluați drept candidați pentru transplantul hepatic.

Dintre cele șapte medicamente disponibile pentru hepatita B, IFN PEG a înlocuit IFN standard, entecavir a înlocuit lamivudina și tenofovir a înlocuit adefovir. IFN PEG, entecavir și tenofovir sunt recomandate ca terapie de primă linie (Tabelul 96-3). IFN PEG necesită durată finită a terapiei, obține cea mai mare rată a răspunsului AgHBe după un an de terapie și nu suferă mutații virale, dar necesită injecții subcutanate și este asociat cu inconveniente și intoleranță. Analogii nucleozidici orali necesită terapie pe termen lung la majoritatea pacienților și, când sunt folosite în monoterapie, lamivudina și telbivudina dau riscul dezvoltării mutațiilor virale, uneori și adefovir, iar entecavir (cu excepția pacienților care au luat lamivudină) și tenofovir foarte rar. Agenții orali nu necesită injecții, sunt foarte bine tolerați, conduc la ameliorare histologică la 50-90% dintre pacienți, suprimă nivelul ADN VHB mai mult decât IFN PEG și sunt eficienți chiar și la pacienții care nu au răspuns la terapia bazată pe IFN. Deși tratamentul cu agenți orali conduce mai rar la răspuns AgHBe după primul an de terapie, comparativ cu IFN PEG, el se poate prelungi mai mult de un an, iar la finalul celui de-al doilea an se poate obține răspuns AgHBe (sau chiar răspuns AgHBs) comparabil ca frecvență cu cel obținut după un an de tratament cu IFN PEG (și fără efectele adverse asociate) (**Tabelul 96-5**). Deși adefovir și tenofovir au profil de siguranță bun, se recomandă monitorizarea creatininei serice. Experiența cu lamivudină în timpul sarcinii (vezi mai sus) nu a identificat capacitate teratogenă. Deși interferonii nu par să cauzeze anomalii congenitale, au proprietăți antiproliferative și nu trebuie folosiți în sarcină. Adefovir în timpul sarcinii nu a fost asociat cu malformații congenitale; totuși, e posibil un risc crescut de avort spontan. Nu au fost publicate date legate de siguranța entecavir în timpul sarcinii. Suficiente date la animale și date limitate la om sugerează că telbivudina și tenofovir pot fi utilizate în siguranță în sarcină. În general, poate cu excepția lamivudinei, și până devin disponibile date suplimentare, celelalte antivirale pentru hepatita B trebuie evitate sau folosite cu extremă precauție în timpul sarcinii.

TABELUL 96-4

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B[a]

STATUSUL AgHBe	CLINIC	ADN AL VHB (UI/mL)	ALT	RECOMANDĂRI
AgHBe-reactiv	[b]	>2×10[4]	<2×LSN[c]	Fără tratament, monitorizare. La pacienții cu vârsta peste 40 de ani, cu istoric familial de carcinom hepatocelular și/sau ALT persistent de două ori peste limita superioară a normalului, biopsia hepatică poate fi utilă în decizia terapeutică
	Hepatită cronică	>2×10[4d]	>2×LSN[d]	Tratament[e]
	Ciroză compensată	>2×10[3]	< sau >LSN	Tratament[e] cu agenți orali, nu IFN PEG
		<2×10[3]	>LSN	Se ia în considerare tratamentul[f]
	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau >LSN	Tratament[e] cu agenți orali[g], nu IFN PEG; trimitere la transplant de ficat
		Nedetectabil	< sau >LSN	Observație; trimitere la transplant de ficat
AgHBe-negativ	[b]	≤2×10[3]	≤LSN	Purtător inactiv; tratamentul nu este necesar
	Hepatită cronică	>10[3]	1->2×LSN[d]	Se ia în considerare biopsia hepatică; tratament[h] dacă biopsia indică inflamație sau fibroză moderată-severă
	Hepatită cronică	>10[4]	>2×LSN[d]	Tratament[h,i]
	Ciroză compensată	>2×10[3]	< sau >LSN	Tratament[e] cu agenți orali[g], nu IFN PEG
		<2×10[3]	>LSN	Se ia în considerare tratamentul[f]
	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau >LSN	Tratament[e] cu agenți orali[g], nu IFN PEG; trimitere la transplant de ficat
		Nedetectabil	< sau >LSN	Observație; trimitere la transplant de ficat

[a] Pe baza ghidurilor de practică ale American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Cu excepția celor indicate în notele de subsol, aceste recomandări sunt similare celor ale European Association for the Study of the Liver (EASL).
[b] Boala hepatică tinde să fie ușoară sau inactivă clinic; cei mai mulți pacienți nu vor fi supuși biopsiei hepatice.
[c] Acest model este comun în primele decenii de viață ale pacienților asiatici infectați la naștere.
[d] Conform recomandărilor EASL, se tratează dacă ADN al VHB este >2×10³ UI/mL și ALT >LSN.
[e] Unul dintre medicamentele orale puternice, cu prag ridicat de rezistență (entecavir sau tenofovir), sau IFN PEG pot fi folosite ca primă linie de tratament (vezi textul). Acești agenți orali, dar nu IFN PEG, trebuie utilizați pentru pacienții intoleranți/refractari la interferon și imunocompromiși. IFN PEG se administrează săptămânal prin injecție subcutanată, timp de un an; agenții orali sunt administrați zilnic, cel puțin un an, și continuați pe perioadă nedeterminată sau până la cel puțin 6 luni de la seroconversia AgHBe.
[f] Conform recomandărilor EASL, pacienții cu ciroză compensată și ADN HBV detectabil la orice nivel, chiar cu ALT normală, sunt candidați la tratament. Majoritatea experților recomandă tratament pe perioadă nedeterminată, chiar în cazurile AgHBe-pozitive, după seroconversia AgHBe.
[g] Deoarece apariția rezistenței poate duce la pierderea beneficiului antiviral și la deteriorarea ulterioară a cirozei decompensate, se recomandă un regim cu rezistență scăzută – monoterapie cu entecavir sau tenofovir ori terapie combinată cu lamivudină, mai predispusă la rezistență (sau telbivudină) plus adefovir. Tratamentul trebuie instituit urgent.
[h] Întrucât seroconversia AgHBe nu este o opțiune, scopul terapiei este supresia ADN al VHB și menținerea nivelului normal de ALT. IFN PEG este administrat prin injecție s.c. săptămânal, un an; se recomandă precauție, bazându-se pe un interval de 6 luni posttratament pentru a defini răspunsul susținut, deoarece majoritatea acestor răspunsuri se pierd ulterior. Medicamentele orale entecavir sau tenofovir se administrează zilnic, de obicei pe perioadă nedeterminată, sau, cum se întâmplă foarte rar, până când răspunsurile virusologic și biochimic sunt însoțite de seroconversia AgHBs.
[i] Pentru pacienții vârstnici și pentru cei cu fibroză avansată se ia în considerare scăderea pragului ADN al VHB la >2×10³ UI/mL.
Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; AgHBe, antigenul e hepatitic B; AgHBs, antigenul de suprafață hepatitic B; VHB, virusul hepatitic B; IFN PEG, interferon pegilat; LSN, limita superioară a normalului.

TABELUL 96-5

INTERFERON PEGILAT VERSUS ANALOGI NUCLEOZIDICI ORALI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B

	IFN PEG	ANALOGI NUCLEOZIDICI
Administrare	Injecție săptămânală	Zilnic, oral
Toleranță	Slab tolerat, monitorizare intensivă	Bine tolerați, monitorizare limitată
Durata terapiei	48 de săptămâni	≥ un an, nedeterminată la majoritatea pacienților
Supresie medie maximă a ADN-ului VHB	4,5 $\log_{10}$	6,9 $\log_{10}$
Eficient pentru nivel ridicat de ADN al VHB (≥10^9 UI/mL)	Nu	Da
Seroconversia AgHBe		
În cursul primului an de tratament	Aprox. 30%	Aprox. 20%
La mai mult de un an de tratament	Neaplicabil	30% (anul 2) – 50% (anul 5)
AgHBe-negativ posttratament		
Supresia ADN al VHB	17% la 5 ani	7% la 4 ani (lamivudină)
Eliminarea AgHBs		
În cursul primului an de tratament	3–4%	0–3%
La mai mult de un an de tratament	Neaplicabil	3-6% la 2 ani de terapie
După un an de tratament – AgHBe-negativ	12% la 5 ani	3,5% la 5 ani
Rezistența la antivirale	Nu	Lamivudină: aprox. 30% în anul 1, aprox. 70% în anul 5 Adefovir: 0% în anul 1, aprox. 30% în anul 5 Telbivudină: până la 4% în anul 1, 22% în anul 2 Entecavir: ≤1,2% în anul 5 Tenofovir: 0% în anul 3
Utilizare în ciroză, transplant, imunosupresie	Nu	Da
Costuri, un an de terapie	++++	De la + la ++

Abrevieri: AgHBe, antigenul e hepatitic B; AgHBs, antigenul de suprafață hepatitic B; VHB, virusul hepatitic B; IFN PEG, interferon pegilat; UI/mL, unități internaționale per mililitru.

După cum a fost menționat anterior, unii medici preferă să înceapă terapia cu IFN PEG, în timp ce alți medici și pacienți preferă agenții orali ca terapie de primă linie. La pacienții cu ciroză decompensată, apariția rezistenței poate determina accentuarea deteriorării și pierderea eficienței antivirale. Așadar, în acest subgrup de pacienți, pragul pentru terapia cu agenți cu profil de rezistență favorabil (de exemplu, entecavir sau tenofovir) sau pentru terapia combinată (de exemplu, lamivudină sau telbivudină cu adefovir) este coborât. IFN PEG nu trebuie folosit la pacienții cu ciroză compensată sau decompensată.

În cazul pacienților cu hepatită B în stadiu terminal care efectuează transplant hepatic, reinfecția noului ficat este prezentă aproape întotdeauna în absența terapiei antivirale. Majoritatea pacienților devin purtători cu viremie ridicată, cu leziune hepatică minimă. Înainte de a fi disponibilă terapia antivirală, în proporție imprevizibilă sufereau lezare hepatică severă din cauza hepatitei B, uneori o hepatită asemănătoare celei fulminante, uneori o recidivă rapidă a hepatitei cronice B severe inițiale (Cap. 95). În prezent, totuși, se face prevenția recurenței hepatitei B după transplantul hepatic prin *combinarea* imunoglobulinelor anti-hepatită B cu unul dintre analogii nucleozidici sau nucleotidici.

La pacienții tratați cu unul dintre medicamentele orale mai predispuse la rezistență (lamivudină, telbivudină) sau mai puțin potente (adefovir), evaluarea răspunsului la 24 de săptămâni (48 de săptămâni pentru adefovir) îi poate identifica pe cei cu risc crescut de răspuns neadecvat sau de apariție a rezistenței (prezența viremiei reziduale detectabile). Când sunt evidențiate astfel de răspunsuri inadecvate, se poate adăuga al doilea agent antiviral fără rezistență încrucișată cu primul sau agentul antiviral inițial poate fi înlocuit cu altul mai puternic. Această abordare algoritmică nu mai este actuală de când sunt folosiți agenții foarte puternici de generație nouă, cu profil bun de rezistență, ca entecavir sau tenofovir. Totuși, dacă la 24 de săptămâni ADN-ul VHB depășește 2×10^3 UI/mL, se recomandă schimbarea cu alt medicament sau adăugarea unui al doilea agent antiviral.

Pacienții coinfectați cu VHB-HIV pot avea afectare hepatică progresivă și ocazional exacerbarea severă a hepatitei B, ca urmare a reconstrucției imunologice după terapia antiretrovirală foarte activă. Lamivudina nu trebuie folosită niciodată în monoterapie la pacienții care au coinfecție cu HIV-VHB, deoarece apare rezistența ambelor virusuri. Adefovir a fost utilizat cu succes în tratamentul hepatitei cronice B la pacienții coinfectați cu HIV-VHB, dar nu mai este considerat un agent de primă linie pentru VHB. Entecavir are activitate redusă împotriva HIV și poate avea ca efect selectarea rezistenței HIV, așadar trebuie evitat în coinfecția cu VHB-HIV. Tenofovir și combinația tenofovir cu emtricitabină într-o singură pastilă sunt tratamentele acceptate pentru HIV și reprezintă variante foarte bune pentru tratamenul infecției cu VHB la pacienții coinfectați cu VHB-HIV. În general chiar și la pacienții coinfectați cu VHB-HIV care nu au criteriile de tratament al infecției cu HIV este recomandat tratamentul ambelor infecții.

Pacienții cu hepatită cronică B care urmează chimioterapie citotoxică pentru tratamentul neoplasmelor, precum și cei tratați cu imunosupresive, cu anti-citokine sau anti-factor de necroză tumorală, au replicarea VHB accelerată și expresia virală marcată pe membranele celulare în timpul chimioterapiei cuplate cu supresia imunității celulare. La oprirea chimioterapiei, acești pacienți au riscul de reactivare a hepatitei B, frecvent severă, iar uneori fatală. Asemenea reactivări reprezintă refacerea funcției limfocitelor T citotoxice împotriva unui organ cu expresie mai accentuată a VHB. S-a dovedit că tratamentul preventiv cu lamivudină înainte de inițierea chimioterapiei reduce riscul unei astfel de reactivări. Este mare probabilitatea ca și agenții terapeutici mai noi, mai potenți să aibă același efect și un risc mai mic de apariție a rezistenței la antivirale. Nu e cunoscută durata optimă a terapiei antivirale după terminarea schemei chimioterapeutice, dar e sugerată o durată de 6 luni pentru purtătorii de hepatită B inactivă și mai mare pentru pacienții cu nivel bazal de ADN al VHB >2×10^3 UI/mL, până când sunt îndeplinite criteriile clinice standard de finalizare a terapiei (Tabelul 96-4).

HEPATITA CRONICĂ D (HEPATITA DELTA)

Hepatita cronică cu virusul D (VHD) poate urma coinfecției acute cu VHB, dar cu o rată nu mai mare decât rata cronicizării hepatitei B. Aceasta înseamnă că, deși coinfecția cu VHD poate crește severitatea hepatitei acute B, VHD nu crește probabilitatea evoluției către hepatită cronică B. Totuși, când suprainfecția cu VHD apare la o persoană deja infectată cronic cu VHB, se produce de regulă o infecție cu VHD pe termen lung, iar consecința așteptată este agravarea bolii hepatice. Cu excepția severității, hepatita cronică B plus D are caracteristici clinice și de laborator similare celor din hepatita cronică B luată separat. Hepatita cronică relativ severă și progresivă, cu sau fără ciroză, reprezintă regula, iar hepatita cronică ușoară, excepția. Ocazional, la pacienții cu hepatită cronică B și D apar hepatita ușoară sau chiar, mai rar, portajul inactiv, iar boala poate deveni asimptomatică după câțiva ani de infecție. O caracteristică serologică distinctivă a hepatitei cronice D este prezența în circulație a anticorpilor anti-microzomi hepatici și renali (anti-LKM); totuși, anticorpii anti-LKM observați în hepatita D (anti-LKM3) sunt direcționați împotriva uridin-difosfat-glucuronozil-transferazei și sunt deosebiți de anticorpii anti-LKM1 observabili la pacienții cu hepatită autoimună și într-un subgrup de pacienți cu hepatită cronică C (vezi mai jos). Caracteristicile clinice și de laborator ale infecției cronice cu VHD sunt prezentate pe scurt în Cap. 95.

TRATAMENT **Hepatita cronică D**

Conduita terapeutică nu este bine definită. Glucocorticoizii nu sunt eficace și nu se utilizează. Studiile experimentale preliminare asupra IFN-α au sugerat că dozele convenționale și duratele terapiei micșorează numai tranzitoriu nivelurile ARN-ului VHD și activitatea aminotransferazelor în timpul tratamentului, dar nu au niciun impact asupra evoluției naturale a bolii. Pe de altă parte, administrarea de doze mari de IFN-α (9 milioane de unități de trei ori pe săptămână) timp de 12 luni poate fi asociată cu oprirea susținută a replicării VHD și cu ameliorarea clinică la până la 50% dintre pacienți. Adesea s-a observat că impactul benefic al terapiei durează până la 15 ani și este asociat cu scăderea gradului necrozei și al inflamației hepatice, reducerea fibrozei avansate (ameliorarea stadiului) și eliminarea ARN-ului VHD la unii pacienți. O abordare terapeutică sugerată este IFN în doză mare, pe termen lung, cel puțin un an, iar la cei care răspund bine la tratament (responderi), extinderea terapiei până la eliminarea ARN-ului VHD și a AgHBs. De asemenea, și IFN PEG s-a dovedit eficient în tratamentul hepatitei cronice D și probabil va deveni un înlocuitor mai convenabil al IFN standard. Niciunul dintre agenții antivirali de tip analog nucleozidic utilizați în hepatita B nu este eficient în hepatita D. La pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal secundară hepatitei cronice D, transplantul hepatic s-a dovedit eficient. Dacă hepatita D recidivează la noul ficat, fără exprimarea hepatitei B (un profil serologic neobișnuit la persoanele imunocompetente, dar frecvent la primitorii de transplant), lezarea hepatică este limitată. De fapt, prognosticul transplantului în hepatita cronică D este superior celui din hepatita cronică B; la asemenea pacienți este indicată terapia pentru hepatita B cu combinația de imunoglobuline anti-hepatită B și analog nucleozidic.

HEPATITA CRONICĂ C

Indiferent de modalitatea epidemiologică de dobândire a infecției cu virusul hepatitic C (VHC), hepatita acută C este urmată de cronicizare în aproximativ 50-70% dintre cazuri; infecția cronică este frecventă chiar și la cei cu normalizarea nivelului aminotransferazelor după hepatita acută C, probabilitatea de infecție cronică cu VHC după hepatita acută C fiind de 85%. Până nu de mult, când s-a descoperit variația în polimorfismul unei singure nucleotide (SNP) pe cromozonul 19, IL28B (care codează interferonul-λ3), care diferențiază pacienții în cei care răspund și cei care nu răspund la terapia antivirală (vezi în continuare în acest capitol), existau puține indicii despre diferențele legate de gazdă asociate cu infecția cronică. Aceleași variante s-au corelat cu rezoluția spontană după infecția acută: 53% în genotipul C/C, 30% în genotipul C/T și doar 23% în genotipul T/T.

La pacienții cu hepatită cronică C urmăriți timp de 20 de ani, progresia către ciroză a avut loc la 20-25%. La fel se întâmplă și în cazul pacienților cu hepatită cronică relativ ușoară, inclusiv al celor asimptomatici, cu creșteri mici ale activității aminotrasferazelor și hepatită cronică ușoară la biopsia hepatică. Chiar și în cohortele de pacienți bine compensați cu hepatită cronică C incluși în studii clinice (fără complicații ale bolii hepatice cronice și cu funcție de sinteză hepatică normală), prevalența cirozei poate ajunge la 50%. Majoritatea cazurilor de hepatită C sunt identificate inițial la pacienții asimptomatici, fără istoric de hepatită

acută C (de exemplu, la cei descoperiți în timp ce încearcă să doneze sânge, în timpul analizelor de laborator pentru asigurarea de viață sau ca rezultat al analizelor de laborator de rutină). În multe dintre aceste cazuri sursa infecției cu VHC nu este decelată, deși o expunere percutanată de mult uitată în trecutul îndepărtat poate fi incriminată într-o proporție substanțială și este, cel mai probabil, cauza majorității infecțiilor; cele mai multe infecții au fost dobândite în anii 1960 și 1970, venind în atenția clinică decenii mai târziu.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită cronică C au activitatea aminotransferazelor normală sau cvasinormală; deși între o treime și o jumătate dintre ei prezintă hepatită cronică la biopsia hepatică, gradul afectării hepatice și stadiul fibrozei sunt ușoare la marea majoritate. În unele cazuri a fost raportată afectare hepatică mai severă – sau chiar, rar, ciroză, cel mai probabil rezultatul activității histologice anterioare. Printre pacienții cu activitate persistent normală a aminotransferazelor, susținută peste 5-10 ani, s-a dovedit că progresia histologică este rară; totuși, la aproximativ un sfert dintre cei cu activitate normală a aminotransferazelor are loc creșterea ulterioară a acesteia, odată cu progresia leziunilor histologice. Așadar este indicată monitorizarea clinică continuă, chiar și la pacienții cu activitate normală a aminotrasferazelor.

În ciuda ratei substanțiale a evoluției hepatitei cronice C și a faptului că insuficiența hepatică poate rezulta din hepatita cronică C în stadiu terminal, prognosticul pe termen lung al hepatitei cronice C este relativ benign la majoritatea pacienților. S-a demonstrat că mortalitatea înregistrată pe parcursul a 10-20 de ani în rândul pacienților cu hepatită C posttransfuzională nu diferă de mortalitatea unei populații corespondente de pacienți transfuzați fără hepatită C. Deși decesul este cauzat mai probabil de insuficiența hepatică în grupul cu hepatită și cu toate că decompensarea hepatică poate apărea la aproximativ 15% dintre acești pacienți într-un deceniu, majoritatea (aproape 60%) rămân asimptomatici și bine compensați, fără sechele clinice de boală hepatică cronică. Per total, hepatita cronică C tinde să fie foarte lent și insidios evolutivă la marea majoritate a pacienților, în timp ce la aproximativ un sfert dintre ei poate evolua în final la ciroză în stadiu terminal. Deoarece infecția cu VHC are o prevalență atât de mare și o proporție dintre pacienți evoluează inexorabil către boală hepatică terminală, hepatita C este cea mai frecventă indicație de transplant hepatic. Erorile de selectare din unele studii pot explica prognosticul mai sever în cohorte de pacienți raportate din centrele de îngrijire terțiare (progresie de ≥20% la 20 de ani), față de acela mai benign la pacienții monitorizați de la apariția hepatitei acute asociate cu administrarea produselor de sânge sau identificate în instituții din comunitate (progresie de 4-7% la 20 de ani). Totuși, rămân neexplicate limitele largi ale evoluției către ciroză raportate, de la 2% la 17 ani într-o populație de femei cu hepatită C dobândită în urma administrării de imunoglobuline anti-D contaminate la 30% pe parcursul a ≤11 ani la primitorii de imunoglobuline i.v. contaminate.

Evoluția afecțiunii hepatice la pacienții cu hepatită cronică C este mai probabilă la pacienții vârstnici, cu o durată mai mare a infecției, grad și stadiu histologic mari, genotipul 1, diversitate mai complexă a cvasispeciilor, depozite de fier hepatice, alte afectări hepatice concomitente (boală hepatică alcoolică, hepatită cronică B, hemocromatoză și deficiența de α_1-antitripsină și steatohepatită), infecție cu HIV și obezitate. Dintre aceste variabile, totuși, durata infecției pare să fie una dintre cele mai importante, iar o parte din celelalte probabil reflectă durata bolii într-o oarecare măsură (de exemplu, diversitatea de cvasispecii, acumularea de fier hepatică). Nicio altă caracteristică epidemiologică sau clinică ale hepatitei cronice C (de exemplu, severitatea hepatitei acute, nivelul activității aminotransferazelor, nivelul ARN-ului VHC, prezența sau absența icterului în timpul hepatitei acute) nu are importanță prognostică. În ciuda relativei benignități a hepatitei cronice C în timp, ciroza secundară hepatitei cronice C a fost asociată cu dezvoltarea tardivă, după mai multe decenii, a carcinomului hepatocelular (CHC); rata anuală de CHC la pacienții cirotici cu hepatită C este de 1-4%, mai ales la pacienții cu infecție cu VHC de 30 de ani sau mai mult.

Probabil cel mai bun indicator prognostic în hepatita cronică C este aspectul histologic al ficatului; rata de fibroză hepatică poate fi lentă, moderată sau rapidă. Pacienții cu necroză și inflamație ușoare, precum și cei cu fibroză limitată au prognostic excelent și progresie limitată către ciroză. În schimb, printre pacienții cu activitate necroinflamatorie sau fibroză moderată-severă, inclusiv fibroză septală sau în punte, progresia către ciroză este foarte probabilă în 10-20 de ani. La pacienții cu ciroză compensată asociată cu hepatita C, rata de supraviețuire la 10 ani este de aproape 80%, rata mortalității, 2-6% pe an, rata decompensării, 4-5% pe an și, după cum s-a menționat mai sus, rata apariției CHC este de 1-4% pe an. În Cap. 95 este discutată patogeneza leziunilor hepatice la pacienții cu hepatită cronică C.

Caracteristicile clinice ale hepatitei cronice C sunt similare cu cele descrise anterior la hepatita cronică B. În general astenia fizică este simptomul cel mai frecvent; icterul este rar. Complicațiile extrahepatice mediate de complexele imune ale hepatitei cronice C sunt mai puțin frecvente decât în cazul hepatitei cronice B (în ciuda faptului că testele pentru complexele imune sunt frecvent pozitive la pacienții cu hepatită cronică C), cu excepția crioglobulinemiei mixte esențiale (vezi Cap. 95), care este asociată cu vasculită cutanată și glomerulonefrită membranoproliferativă, precum și cu boli limfoproliferative ca limfomul cu celule B și gamapatia monoclonală neexplicată. În plus, hepatita cronică C a fost asociată cu complicații extrahepatice fără legătură cu leziunea determinată de complexele imune. Acestea includ sindromul Sjögren, lichenul plan și porfiria cutanată tardivă, diabetul zaharat de tip 2 și sindromul metabolic (care include rezistența la insulină și steatohepatită).

Caracteristicile de laborator ale hepatitei cronice C sunt similare cu cele de la pacienții cu hepatită cronică B, dar nivelurile aminotransferazelor tind să fluctueze mai mult (caracterul episodic tipic al activității aminotransferazelor) și să fie mai scăzute, în special la pacienții cu afectare îndelungată. O caracteristică interesantă, și care ocazional poate genera confuzie, întâlnită la pacienții cu hepatită cronică C este prezența autoanticorpilor. Rareori, pacienții cu hepatită cronică autoimună (vezi mai jos) și hiperglobulinemie au teste imunologice enzimatice fals-pozitive pentru anticorpii anti-VHC. Pe de altă parte, unii pacienți cu hepatită cronică C confirmabilă serologic prezintă autoanticorpi

anti-LKM circulanți. Aceștia sunt de tip anti-LKM1, ca și la pacienții cu hepatită cronică autoimună de tip 2 (vezi mai jos), și sunt orientați împotriva secvenței de 33 de aminoacizi din citocromul P450 IID6. Apariția anticorpilor anti-LKM1 la unii pacienți cu hepatită cronică C se poate datora parțialei omologii secvențiale dintre epitopul recunoscut de anticorpii anti-LKM1 și două secvențe ale poliproteinei VHC. În plus, prezența acestor autoanticorpi la unii pacienți cu hepatită cronică C sugerează faptul că autoimunitatea poate juca un rol în patogeneza hepatitei cronice C.

Caracteristicile histopatologice ale hepatitei cronice C, în special cele care diferențiază hepatita C de hepatita B, sunt descrise în Cap. 95.

TRATAMENT Hepatita cronică C

Tratamentul pentru hepatita cronică C a evoluat substanțial în cele două decenii de la introducerea indicației de terapie cu IFN-α pentru această patologie. Când a fost aprobat, IFN-α se administra prin injecție subcutanată

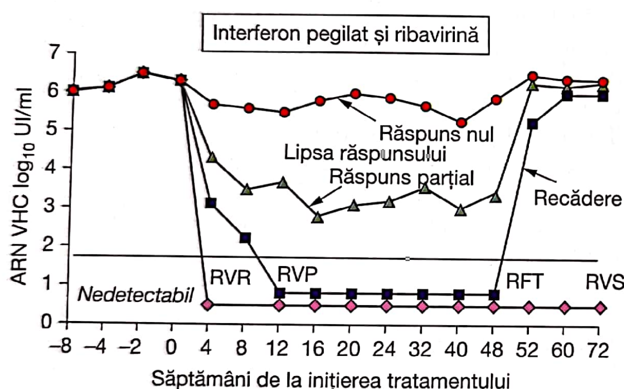


FIGURA 96-2
Răspunsul virusologic în timpul unei cure de 48 de săptămâni de terapie antivirală la pacienții cu hepatită C, genotipurile 1 sau 4 (pentru genotipurile 2 și 3 cura ar fi de 24 de săptămâni). Nonresponderii pot fi clasificați ca pacienți cu răspuns nul (reducerea ARN-ului VHC cu $<2\log_{10}$ UI/mL) sau pacienți cu răspuns parțial (reducerea ARN-ului VHC cu $\geq 2\log_{10}$ UI/mL, dar nu redus la nivel nedetectabil) la 24 de săptămâni de terapie. La cei care răspund, ARN-ul VHC poate deveni nedetectabil, demonstrat prin teste sensibile de amplificare, în primele 4 săptămâni (RVR, răspuns virusologic rapid); poate fi redus cu $\geq 2\log_{10}$ UI/mL în primele 12 săptămâni (RVP, răspuns virusologic precoce; dacă ARN-ul VHC este nedetectabil la 2 săptămâni, denumirea este de RVP „complet"); sau la finalul terapiei (48 de săptămâni) (RFT, răspuns la finalul tratamentului). La cei cu răspuns, dacă ARN-ul VHC rămâne nedetectabil timp de 24 de săptămâni după RFT (săptămâna 72), pacientul are un răspuns virusologic susținut (RVS), dar dacă ARN-ul VHC devine din nou detectabil, se consideră că pacientul are recidivă. (*Reprodus cu permisiunea lui Marc G. Ghany, Institutul Național de Diabet și Boli Digestive și Renale, Institutul Național de Sănătate și Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice, Hepatology 49:1335, 2009.*)

de 3 ori pe săptămână timp de 6 luni, dar obținea răspuns virusologic susținut, RVS **(Fig. 96-2)** (reducerea ARN-ului VHC la nivel nedetectabil prin PCR măsurat la ≥6 luni după terminarea terapiei), sub 10%.

Dublarea duratei tratamentului – dar nu și creșterea dozei sau schimbarea preparatului de IFN – crește rata RVS la circa 20%, iar adăugarea de ribavirină zilnic, o nucleozidă guanozinică orală, crește rata RVS la 40%. Când este utilizată singură, ribavirina este ineficientă și nu reduce nivelurile de ARN al VHC, dar crește eficacitatea IFN prin scăderea probabilității recăderii virusologice după obținerea răspunsului la finalul tratamentului (RFT) (Fig. 96-2) (răspunsul măsurat în timpul și menținut până la sfârșitul tratamentului). Mecanismele propuse care explică rolul ribavirinei includ reducerea directă discretă a replicării VHC, inhibarea activității inozin-monofosfat-dehidrogenazei gazdei (și depleția asociată a rezervelor de guanozină), modularea imună, inducerea de mutații virusologice catastrofice, creșterea expresiei genelor stimulate de interferon. Tratamentul cu interferon determină activarea căii de transducție a semnalului JAK-STAT, ceea ce conduce la elaborarea intracelulară de gene și de proteine corespondente cu proprietăți antivirale. Proteinele hepatitei C inhibă calea de semnalizare JAK–STAT în mai multe etape, iar interferonul exogen reface expresia genelor stimulate de interferon și efectele lor antivirale.

Standardul actual de tratament este combinația de IFN pegilat cu acțiune lungă (IFN PEG) și ribavirină, care a crescut rata de răspuns (frecvența RVS) până la 55% per total, >40% la genotipurile 1 și 4 și la >80% la genotipurile 2 și 3. Totuși, din experiența cu IFN în monoterapie și combinația IFN-ribavirină au fost învățate lecții importante despre terapia antivirală în hepatita cronică C. Chiar și în absența răspunsurilor biochimic și virusologic, are loc ameliorarea histologică la aproximativ trei sferturi dintre toți pacienții tratați. În hepatita cronică C, spre deosebire de hepatita B, răspunsul la terapie nu este însoțit de creșteri tranzitorii ale activității aminotransferazelor, asemănătoare hepatitei acute. În schimb, nivelul ALT scade vertiginos în timpul terapiei. Până la 90% dintre răspunsurile virusologice sunt obținute în primele 12 săptămâni de terapie; ulterior răspunsul apare mai rar. Majoritatea recăderilor au loc în primele 12 săptămâni după tratament. Răspunsul virusologic susținut este foarte durabil; au fost documentate ALT normală, ameliorarea histologică și absența ARN-ului VHC în ser și intrahepatic la un deceniu după tratamentul cu succes, iar „recăderile" după 2 ani de răspuns virusologic susținut sunt aproape inexistente. Astfel, un RVS la tratamentul antiviral al hepatitei cronice C este echivalentul vindecării.

Variabilele care țin de pacient și tind să se coreleze cu răspunsul virusologic susținut la terapia bazată pe IFN includ genotipul favorabil (genotipurile 2 și 3, spre deosebire de 1 și 4), nivelul de ARN al VHC mic la momentul inițial (<2 milioane de copii/mL, echivalentul a ~800 000 UI/mL, convenția actuală cantitativă), hepatita

cu afectare histologică uşoară şi fibroză minimă, vârsta sub 40 de ani, absenţa obezităţii sau a rezistenţei la insulină sau a diabetului zaharat de tip 2 şi sexul feminin. Pacienţii cu ciroză pot răspunde la tratament, dar probabilitatea e mică. Studiile pe terapia combinată IFN-ribavirină au demonstrat că la pacienţii cu genotipul 1 terapia ar trebui să dureze 48 de săptămâni, pe când la cei cu genotipurile 2 şi 3 cura de 24 de săptămâni este suficientă (deşi observaţiile mai recente permit adaptarea duratei terapiei pe baza vitezei răspunsului, vezi mai jos). Rata de răspuns la afro-americani este dezamăgitor de mică, din motive incomplet elucidate. Este posil să contribuie, dar nu explică în totalitate, rata mică de răspuns, faptul că afro-americanii sunt în proporţie mai mare cu genotipul 1, au o cinetică virală precoce în timpul terapiei mai lentă, imunitatea specifică anti-VHC este diminuată şi au diferenţe genetice ale gazdei în alelele IL28B, recent descoperite şi descrise mai jos. Rata de răspuns la pacienţii hispanici este de asemenea mică, deşi frecvenţa alelei favorabile IL28B C este la fel ca la pacienţii albi. În plus, probabilitatea răspunsului susţinut este mare dacă aderenţa la regimul de tratament este crescută (dacă pacienţii primesc ≥80% din dozele de IFN şi ribavirină şi dacă îşi continuă tratamentul ≥80% din durata totală anticipată). Alte variabile raportate care se corelează cu răspunsul favorabil cu frecvenţă mare includ durata scurtă a infecţiei, diversitatea redusă a cvasispeciilor VHC, imunocompetenţa, absenţa steatozei hepatice şi a rezistenţei la insulină şi nivelul scăzut de fier intrahepatic. Nivelul crescut de ARN al VHC, boala hepatică avansată histologic, diversitatea mare a cvasispeciilor se corelează cu durata mare a infecţiei, posibil cea mai importantă variabilă din punct de vedere clinic ce determină răspunsul la IFN. Ironia constă în faptul că pacienţii a căror boală are probabilitate mică de progresie sunt cei cu şansa *cea mai mare* de răspuns la terapia cu interferon şi viceversa.

Diferenţele capacităţii de răspuns la tratament pot fi explicate de modificările genetice ale virusului la anumiţi pacienţi (de exemplu, printre pacienţii cu genotipul 1b răspunsul la IFN este crescut la cei cu mutaţii ale genei proteinei nestructurale 5A cu substituţie de aminoacizi). După cum a fost descris în discuţia despre vindecarea spontană după hepatita acută C, s-a demonstrat că variantele de gene ale interferonului descoperite recent în studii de asociere genetică (GWA – *gene-wide association*) au un impact important în determinarea răspunsului la terapia antivirală la pacienţii cu genotipul 1. În studii pe pacienţi trataţi cu IFN PEG şi ribavirină, variante ale IL28B SNP care codează IFN-λ3 (un IFN de tip 3, ai cărui receptori sunt distribuiţi mai puţin decât ai IFN-α şi mai concentraţi în hepatocite) se corelează semnificativ cu răspunsul la tratament. Pacienţii homozigoţi pentru alela C au cea mai mare frecvenţă de obţinere a RVS (~80%), cei homozigoţi pentru alela T la acest locus sunt cel mai puţin predispuşi la obţinerea RVS (~25%), iar cei heterozigoţi (C/T) au un nivel intermediar de răspuns la tratament (RVS la ~35%). Faptul că C/C este comun la albii descendenţi ai europenilor şi la japonezi, dar rar la afro-americani, contribuie la explicaţia diferenţelor în răspuns la aceste grupe de populaţie.

Efectele adverse ale terapiei cu IFN sunt descrise mai sus, în secţiunea despre tratamentul hepatitei cronice B. Cel mai pregnant efect advers al tratamentului cu ribavirină este hemoliza; este de aşteptat scăderea hemoglobinei cu până la 2-3 g sau a hematocritului cu 5-10%. O proporţie mică, imprevizibilă de pacienţi prezintă hemoliză gravă, brutală, care determină anemie simptomatică, aşadar este crucială monitorizarea riguroasă a hemogramei, iar ribavirina va fi evitată la pacienţii cu anemie sau hemoglobinopatii şi la cei cu boală coronariană sau cerebrovasculară, la care anemia poate precipita un eveniment ischemic. Când apare anemia simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei de ribavirină sau adăugarea de eritropoietină pentru a creşte numărul de hematii; s-a dovedit că eritropoietina îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacienţilor, dar nu şi probabilitatea de a obţine RVS. Dacă ribavirina este oprită în timpul terapiei, rata RVS scade, dar răspunsul poate fi menţinut atât timp cât ribavirina nu este oprită definitiv, iar doza administrată de ribavirină este mai mare de 60% din doza planificată iniţial. În plus, ribavirina, care se excretă renal, nu trebuie folosită la pacienţii cu insuficienţă renală; medicamentul este teratogen, fiind interzisă folosirea sa în sarcină şi impunând utilizarea metodelor contraceptive eficiente în timpul tratamentului (din cauza efectului antiproliferativ, şi interferonul este contraindicat în sarcină).

Ribavirina poate cauza, de asemenea, congestie nazală şi toracică, prurit şi precipitarea gutei. Terapia combinată IFN-ribavirină este mai greu de tolerat decât monoterapia cu IFN. Într-un studiu clinic mare despre terapia combinată versus monoterapie, în grupul cu tratament de un an, 21% dintre cei cu terapie combinată (dar doar 14% din grupul cu monoterapie) au întrerupt tratamentul, în timp ce 26% dintre cei cu terapie combinată (dar doar 9% din grupul cu monoterapie) au necesitat reducerea dozelor.

Studiile de cinetică virală au demonstrat că, în ciuda timpului de înjumătăţire mic al unui virion în ser, de numai 2-3 ore, nivelul VHC este menţinut de o rată crescută de replicare de 10^{12} virioni de hepatită C pe zi. IFN-α blochează producerea sau eliberarea de virioni cu o eficienţă care creşte odată cu dozele de medicament; mai mult, rata calculată a morţii celulelor infectate în timpul terapiei cu IFN este invers proporţională cu încărcătura virală; pacienţii cu rata cea mai mare de moarte a hepatocitelor infectate sunt mai predispuşi să obţină nivel nedetectabil de ARN al VHC la 3 luni; în practică, eşecul obţinerii răspunsului virusologic precoce (RVP), reducerea $\geq 2\text{-}\log_{10}$ a ARN-ului VHC până în săptămâna 12, prezice eşec în obţinerea RVS ulterior. Similar, pacienţii la care ARN-ul VHC devine nedetectabil în 4 săptămâni [adică cei care obţin răspuns virusologic rapid (RVR)] au o probabilitate mare de a obţine răspuns virusologic susţinut (Fig. 96-2). Aşadar, pentru a obţine eliminarea rapidă a virusului din ser şi din ficat, este recomandată

terapia de inducție în doze mari. În practică însă, inducția cu doze din tratamentul bazat pe IFN nu a demonstrat rate mai mari de răspuns susținut.

TRATAMENTUL DE ELECȚIE Pentru tratamentul hepatitei cronice C, IFN standard a fost înlocuit cu IFN PEG. Acesta are timp de eliminare de până la șapte ori mai mare decât IFN standard (un timp de înjumătățire mult mai mare) și atinge concentrații mai mari, permițând administrarea o singură dată (față de trei ori) pe săptămână. În loc de concentrații maxime ale medicamentului (legate de reacțiile adverse) și scăderi (când medicamentul lipsește) frecvente, asociate cu administrarea frecventă a tipurilor de IFN cu acțiune rapidă, administrarea de IFN PEG are ca rezultat concentrații ale medicamentului mai stabile și susținute în timp. Monoterapia o dată pe săptămână cu IFN PEG este de două ori mai eficientă decât monoterapia cu IFN standard, se apropie de eficiența terapiei cu IFN standard plus ribavirină și este la fel de bine tolerată ca cea cu IFN standard, fără trombocitopenie și leucopenie mai greu de tratat decât cele cauzate de IFN standard. Standardul actual de tratament este totuși combinația IFN PEG plus ribavirină.

Sunt disponibile două tipuri de IFN PEG: IFN PEG α-2b și α-2a. IFN PEG α-2b constă dintr-o moleculă liniară de PEG, de 12 kD, în timp ce IFN PEG α-2a e formată dintr-o moleculă ramificată de PEG, mai mare, de 40 kD, legată de IFN α-2a; din cauza dimensiunii mai mari și a volumului mai mic de distribuție extravasculară, IFN PEG α-2a poate fi administrat ca o doză uniformă, independentă de greutate, pe când doza de IFN PEG α-2b, cu un volum de distribuție mai mare, trebuie adaptată în funcție de greutate **(Tabelul 96-6)**. În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, cel mai bun regim a fost timp de 48 de săptămâni cu 1,5μg/kg de IFN PEG o dată pe săptămână plus 800 mg de ribavirină zilnic. O analiză *post hoc* a studiului a sugerat că dozarea ribavirinei în funcție de greutate ar fi fost mai eficientă decât doza fixă de 800 mg utilizată în studiu. În primul studiu de înregistrare a IFN PEG α-2a plus ribavirină, cel mai bun regim a fost timp de 48 de săptămâni cu 180 μg de IFN PEG plus 1 000 mg (pentru pacienții <75 kg) sau 1 200 mg (pentru pacienții ≥75 kg) de ribavirină. Răspunsurile virusologice susținute raportate au fost de 54%, respectiv de 56% în aceste două studii. Un studiu ulterior pe IFN PEG α-2a plus ribavirină a demonstrat că, pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, o durată de 24 de săptămâni și o doză de ribavirină de 800 mg au fost suficiente. În aceste trei studii, pentru pacienții din brațul cu tratament optim, ratele de RVS pentru pacienții cu genotipul 1 au fost de 42-51%, iar pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, de 76-82%. Dintre genotipurile 2 și 3, genotipul 3 este oarecum mai refractar și unii experți în domeniu ar extinde terapia la 48 de săptămâni la cei cu genotipul 3, mai ales dacă au fibroză hepatică avansată sau ciroză și/sau nivel crescut de ARN al VHC.

În studiile inițiale de înregistrare a combinației IFN PEG plus ribavirină au fost comparate ambele regimuri cu IFN PEG combinate cu cel standard IFN α-2b plus

TABELUL 96-6

INTERFERONUL PEGILAT α-2A ȘI α-2B PENTRU HEPATITA CRONICĂ C

	IFN PEG α-2B	IFN PEG α-2A
Dimensiunea PEG	12 kD liniar	40 kD ramificat
Timpul de înjumătățire	54 de ore	65 de ore
Clearance	725 mL/oră	60 mL/oră
Doza	1,5 μg/kgc (în funcție de greutate)	180 μg
Depozitarea	Temperatura camerei	Rece
Doza de ribavirină		
Genotipul 1	800–1 400 mg[a]	1 000–1 200 mg[b]
Genotipul 2/3	800 mg	800 mg
Durata terapiei		
Genotipul 1	48 de săptămâni	48 de săptămâni
Genotipul 2/3	48 de săptămâni[c]	24 de săptămâni
Eficacitatea tratamentului combinat[d]	54%	56%
Genotipul 1	40–42%	41–51%
Genotipul 2/3	82%	76–78%

[a] În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, regimul optim a fost 1,5 μg de IFN PEG plus 800 mg de ribavirină; totuși, o analiză *post hoc* a acestui studiu a sugerat că sunt mai eficiente doze mai mari de ribavirină. În studii ulterioare ale IFN PEG α-2b cu ribavirină la pacienții cu genotipul 1 au fost validate următoarele doze: 800 mg pentru pacienții cu greutatea <65 kg, 1 000 mg pentru cei cu greutatea de 65-85 kg, 1 200 mg pentru cei cu greutatea de 85-105 kg și 1 400 mg pentru cei cu greutatea >105 kg.

[b] 1 000 mg pentru pacienții cu greutatea <75 kg; 1 200 mg pentru pacienții cu greutatea ≥75 kg.

[c] În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, toți pacienții au fost tratați timp de 48 de săptămâni; totuși, date rezultate din alte studii pentru interferonul standard și pentru celălalt IFN PEG au demonstrat că durata de 24 de săptămâni este suficientă pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3. Pentru pacienții cu genotipul 3 care au fibroză avansată/ciroză și/sau nivel crescut de ARN VHC este de preferat cura de 48 de săptămâni.

[d] Încercările de comparare a celor două preparate de IFN PEG pe baza rezultatelor din studiile de înregistrare sunt îngreunate de diferențele dintre studiile celor două medicamente în ceea ce privește detaliile metodologice (doze de ribavirină diferite, metode de înregistrare a depresiei și a altor efecte adverse) și componența populațiilor de studiu (au diferit proporția cu fibroză în punte/ciroză, proporția de pacienți din SUA versus internaționali, greutatea medie, proporția pacienților cu genotipul 1 și proporția pacienților cu nivel crescut de ARN al VHC). În comparația directă dintre cele două tipuri de IFN PEG în studiul „IDEAL", publicat în 2009, cele două au fost comparabile ca toleranță și eficacitate. IFN PEG α-2b a fost administrat în doză săptămânală de 1 μg/kgc sau 1,5 μg/kgc, în funcție de greutate, iar IFN PEG α-2a a fost administrat în doză fixă săptămânală de 180 μg. Pentru IFN PEG α-2b, dozele de ribavirină calculate în funcție de greutate au variat între 800 și 1 400 mg (vezi nota de subsol a, mai sus), în timp ce pentru IFN PEG α-2a, dozele de ribavirină în funcție de greutate au variat între 1 000 și 1 200 mg (vezi nota de subsol b, mai sus). Pentru cele două brațe de studiu ale IFN PEG α-2b, reducerea dozelor de ribavirină din cauza efectelor adverse asociate ribavirinei s-a făcut cu scăderi de 200-400 mg; pentru IFN PEG α-2a, doza de ribavirină a fost redusă la 600 mg din cauza intoleranței. Răspunsurile virusologice susținute au avut loc la 38% în grupul cu IFN PEG α-2b în doze mici; la 39,8% în grupul cu IFN PEG α-2b standard, doză completă; și la 40,9% în grupul cu PEG IFN α-2a.

Abrevieri: PEG, polietilenglicol; IFN PEG, interferon pegilat; ARN al VHC, ARN al virusului hepatitic C.

terapia de inducție în doze mari. În practică însă, inducția cu doze din tratamentul bazat pe IFN nu a demonstrat rate mai mari de răspuns susținut.

TRATAMENTUL DE ELECȚIE Pentru tratamentul hepatitei cronice C, IFN standard a fost înlocuit cu IFN PEG. Acesta are timp de eliminare de până la șapte ori mai mare decât IFN standard (un timp de înjumătățire mult mai mare) și atinge concentrații mai mari, permițând administrarea o singură dată (față de trei ori) pe săptămână. În loc de concentrații maxime ale medicamentului (legate de reacțiile adverse) și scăderi (când medicamentul lipsește) frecvente, asociate cu administrarea frecventă a tipurilor de IFN cu acțiune rapidă, administrarea de IFN PEG are ca rezultat concentrații ale medicamentului mai stabile și susținute în timp. Monoterapia o dată pe săptămână cu IFN PEG este de două ori mai eficientă decât monoterapia cu IFN standard, se apropie de eficiența terapiei cu IFN standard plus ribavirină și este la fel de bine tolerată ca cea cu IFN standard, fără trombocitopenie și leucopenie mai greu de tratat decât cele cauzate de IFN standard. Standardul actual de tratament este totuși combinația IFN PEG plus ribavirină.

Sunt disponibile două tipuri de IFN PEG: IFN PEG α-2b și α-2a. IFN PEG α-2b constă dintr-o moleculă liniară de PEG, de 12 kD, în timp ce IFN PEG α-2a e formată dintr-o moleculă ramificată de PEG, mai mare, de 40 kD, legată de IFN α-2a; din cauza dimensiunii mai mari și a volumului mai mic de distribuție extravasculară, IFN PEG α-2a poate fi administrat ca o doză uniformă, independentă de greutate, pe când doza de IFN PEG α-2b, cu un volum de distribuție mai mare, trebuie adaptată în funcție de greutate (**Tabelul 96-6**). În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, cel mai bun regim a fost timp de 48 de săptămâni cu 1,5μg/kg de IFN PEG o dată pe săptămână plus 800 mg de ribavirină zilnic. O analiză *post hoc* a studiului a sugerat că dozarea ribavirinei în funcție de greutate ar fi fost mai eficientă decât doza fixă de 800 mg utilizată în studiu. În primul studiu de înregistrare a IFN PEG α-2a plus ribavirină, cel mai bun regim a fost timp de 48 de săptămâni cu 180 μg de IFN PEG plus 1 000 mg (pentru pacienții <75 kg) sau 1 200 mg (pentru pacienții ≥75 kg) de ribavirină. Răspunsurile virusologice susținute raportate au fost de 54%, respectiv de 56% în aceste două studii. Un studiu ulterior pe IFN PEG α-2a plus ribavirină a demonstrat că, pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, o durată de 24 de săptămâni și o doză de ribavirină de 800 mg au fost suficiente. În aceste trei studii, pentru pacienții din brațul cu tratament optim, ratele de RVS pentru pacienții cu genotipul 1 au fost de 42-51%, iar pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, de 76-82%. Dintre genotipurile 2 și 3, genotipul 3 este oarecum mai refractar și unii experți în domeniu ar extinde terapia la 48 de săptămâni la cei cu genotipul 3, mai ales dacă au fibroză hepatică avansată sau ciroză și/sau nivel crescut de ARN al VHC.

În studiile inițiale de înregistrare a combinației IFN PEG plus ribavirină au fost comparate ambele regimuri cu IFN PEG combinate cu cel standard IFN α-2b plus

TABELUL 96-6

INTERFERONUL PEGILAT α-2A ȘI α-2B PENTRU HEPATITA CRONICĂ C

	IFN PEG α-2B	IFN PEG α-2A
Dimensiunea PEG	12 kD liniar	40 kD ramificat
Timpul de înjumătățire	54 de ore	65 de ore
Clearance	725 mL/oră	60 mL/oră
Doza	1,5 μg/kgc (în funcție de greutate)	180 μg
Depozitarea	Temperatura camerei	Rece
Doza de ribavirină		
Genotipul 1	800–1 400 mg[a]	1 000–1 200 mg[b]
Genotipul 2/3	800 mg	800 mg
Durata terapiei		
Genotipul 1	48 de săptămâni	48 de săptămâni
Genotipul 2/3	48 de săptămâni[c]	24 de săptămâni
Eficacitatea tratamentului combinat[d]	54%	56%
Genotipul 1	40–42%	41–51%
Genotipul 2/3	82%	76–78%

[a] În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, regimul optim a fost 1,5 μg de IFN PEG plus 800 mg de ribavirină; totuși, o analiză *post hoc* a acestui studiu a sugerat că sunt mai eficiente doze mai mari de ribavirină. În studii ulterioare ale IFN PEG α-2b cu ribavirină la pacienții cu genotipul 1 au fost validate următoarele doze: 800 mg pentru pacienții cu greutatea <65 kg, 1 000 mg pentru cei cu greutatea de 65-85 kg, 1 200 mg pentru cei cu greutatea de 85-105 kg și 1 400 mg pentru cei cu greutatea >105 kg.

[b] 1 000 mg pentru pacienții cu greutatea <75 kg; 1 200 mg pentru pacienții cu greutatea ≥75 kg.

[c] În studiul de înregistrare a IFN PEG α-2b plus ribavirină, toți pacienții au fost tratați timp de 48 de săptămâni; totuși, date rezultate din alte studii pentru interferonul standard și pentru celălalt IFN PEG au demonstrat că durata de 24 de săptămâni este suficientă pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3. Pentru pacienții cu genotipul 3 care au fibroză avansată/ciroză și/sau nivel crescut de ARN VHC este de preferat cura de 48 de săptămâni.

[d] Încercările de comparare a celor două preparate de IFN PEG pe baza rezultatelor din studiile de înregistrare sunt îngreunate de diferențele dintre studiile celor două medicamente în ceea ce privește detaliile metodologice (doze de ribavirină diferite, metode de înregistrare a depresiei și a altor efecte adverse) și componența populațiilor de studiu (au diferit proporția cu fibroză în punte/ciroză, proporția de pacienți din SUA versus internaționali, greutatea medie, proporția pacienților cu genotipul 1 și proporția pacienților cu nivel crescut de ARN al VHC). În comparația directă dintre cele două tipuri de IFN PEG în studiul „IDEAL", publicat în 2009, cele două au fost comparabile ca toleranță și eficacitate. IFN PEG α-2b a fost administrat în doză săptămânală de 1 μg/kgc sau 1,5 μg/kgc, în funcție de greutate, iar IFN PEG α-2a a fost administrat în doză fixă săptămânală de 180 μg. Pentru IFN PEG α-2b, dozele de ribavirină calculate în funcție de greutate au variat între 800 și 1 400 mg (vezi nota de subsol a, mai sus), în timp ce pentru IFN PEG α-2a, dozele de ribavirină în funcție de greutate au variat între 1 000 și 1 200 mg (vezi nota de subsol b, mai sus). Pentru cele două brațe de studiu ale IFN PEG α-2b, reducerea dozelor de ribavirină din cauza efectelor adverse asociate ribavirinei s-a făcut cu scăderi de 200-400 mg; pentru IFN PEG α-2a, doza de ribavirină a fost redusă la 600 mg din cauza intoleranței. Răspunsurile virusologice susținute au avut loc la 38% în grupul cu IFN PEG α-2b în doze mici; la 39,8% în grupul cu IFN PEG α-2b standard, doză completă; și la 40,9% în grupul cu PEG IFN α-2a.

Abrevieri: PEG, polietilenglicol; IFN PEG, interferon pegilat; ARN al VHC, ARN al virusului hepatitic C.

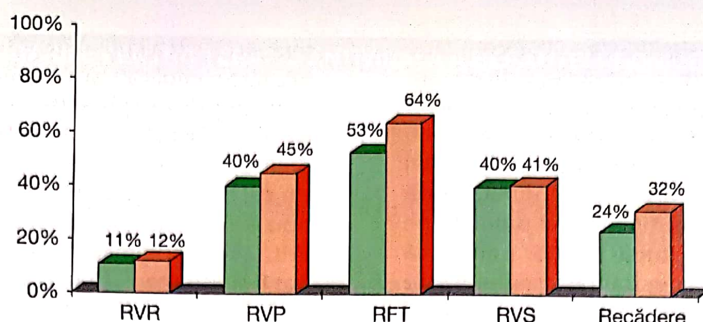


FIGURA 96-3
Comparația directă între IFN PEG α-2b în doză standard de 1,5 μg/kgc săptămânal și IFN PEG α-2a 180 μg săptămânal administrate cu ribavirină zilnic în studiul „IDEAL". Procentajul de obținere a diverselor tipuri de răspuns pentru IFN PEG α-2b (coloanele verzi) și IFN PEG α-2a (coloanele portocalii). RVR, răspuns virusologic rapid, ARN al VHC nedetectabil în săptămâna 4; RVP, răspuns virusologic precoce, ARN al VHC nedetectabil în săptămâna 12; RFT, răspuns la finalul tratamentului, ARN al VHC nedetectabil la finalul tratamentului, săptămâna 48; RVS, răspuns virusologic susținut, ARN al VHC rămas nedetectabil la 24 de săptămâni după cele 48 de săptămâni de terapie. Recădere, reapariția ARN al VHC detectabil până în săptămâna 72, la pacienții cu răspuns la finalul tratamentului, în săptămâna 48. IFN PEG α-2a a suprimat ARN al VHC la o proporție mai mare de pacienți în săptămânile 12 și 48, dar din cauza unei rate mai mari de recădere în săptămâna 72, a avut ca rezultat aceeași rată de RVS ca și IFN PEG α-2b.

ribavirină. Efectele adverse ale regimului cu combinația IFN PEG α-2b au fost comparabile cu cele ale regimului cu combinația cu IFN standard; totuși, când a fost comparat regimul cu combinația IFN PEG α-2a cu regimul cu combinația IFN standard α-2b, simptomele pseudogripale și depresia au fost mai rare în grupul cu combinația care cuprindea IFN PEG. Deși atribuirea efectelor adverse a fost diferită în studiile cu cele două medicamente, când fiecare a fost testat în comparație cu IFN standard α-2b plus ribavirină, combinația PEG IFN α-2a plus ribavirină a fost mai bine tolerată. Într-un studiu recent care a comparat direct cele două tipuri de IFN PEG (studiul IDEAL), ele s-au dovedit comparabile ca eficacitate (obținerea RVS) **(Fig. 96-3)** și ca toleranță, deși cefaleea, greața, febra, mialgiile, depresia și întreruperea tratamentului de orice natură au fost mai rare la pacienții tratați cu IFN PEG α-2a decât la cei tratați cu doze standard de IFN PEG α-2b.

În schimb, neutropenia și rash-ul au fost mai frecvente la pacienții tratați cu IFN PEG α-2a decât la cei cu IFN PEG α-2b în doze standard. În două studii directe ulterioare și într-o analiză sistematică a studiilor randomizate, IFN PEG α-2a a fost mai eficient decât IFN PEG α-2b (RSV la genotipurile 1-4: 48-55% versus 32-40%). În studii cu IFN PEG α-2b printre pacienții cu VHC genotipul 1 a fost validată o paletă largă de doze de ribavirină administrată zilnic, în funcție de greutate: 800 mg pentru greutate <65kg, 1 000 mg pentru greutate de 65-85 kg, 1 200 mg pentru greutate >85-105 kg și 1 400 mg pentru greutate >105 kg. Dozele recomandate pentru cele două tipuri de IFN PEG plus ribavirină și alte comparații între cele două tipuri de tratament sunt înfățișate în Tabelul 96-6.

Combinația IFN PEG plus ribavirină este cura terapeutică recomandată – 24 de săptămâni pentru genotipurile 2 și 3 și 48 de săptămâni pentru genotipul 1, dacă ribavirina nu este contraindicată (vezi mai sus). Dozarea cantitativă a nivelului de ARN al VHC în săptămâna 12 este utilă în ghidarea terapiei; dacă până în acest punct nu a fost obținută scăderea ARN al VHC de 2-$\log_{10}$, șansa de RVS este neglijabilă. Dacă ARN al VHC din săptămâna 12 a scăzut cu 2$\log_{10}$ (RVP), șansa de RVS la finalul tratamentului este de două treimi; dacă în săptămâna 12 ARN-ul VHC este nedetectabil (RVP „complet"), șansa de răspuns virusologic susținut este de mai mare de 80% (Fig. 96-2). Deoarece absența RVP este un predictor atât de important pentru absența răspunsului virusologic susținut ulterior, eșecul obținerii scăderii ARN-ului VHC cu 2-$\log_{10}$ la săptămâna 12 (RVP) poate fi folosit ca reper pentru a opri terapia.

Studiile au sugerat că frecvența RVS în terapia cu IFN PEG/ribavirină poate fi crescută la pacienții cu variabilele de bază care pledează împotriva răspunsului (de exemplu, ARN VHC $>8 \times 10^5$ UI/mL, greutate >85 kg) prin creșterea dozei de IFN PEG (de exemplu, până la 270 μg de IFN PEG α-2a) și/sau a dozei de ribavirină până la 1 600 mg zilnic (dacă este tolerată sau suplimentată cu eritropoietina) sau prin adaptarea tratamentului în funcție de răspunsul viral, pentru a prelungi durata eliminării virale înainte de oprirea tratamentului – de exemplu, extinderea terapiei de la 48 la 72 săptămâni la pacienții cu genotipul 1 și răspuns virusologic lent (cei la care ARN-ul VHC nu a scăzut rapid până la nivel nedetectabil în 4 săptămâni; absența „răspunsului virusologic rapid"). Adaptarea terapiei în funcție de cinetica scăderii ARN al VHC a fost aplicată și pentru scurtarea duratei terapiei la pacienții cu genotipul 1 (și 4). Rezultatul unor studii clinice sugerează că, la pacienții cu genotipul 1 (și 4) care au RVR la 4 săptămâni (ceea ce are loc în ≤20% dintre cazuri), în special în subgrupul cu nivel de referință mic al ARN-ului VHC, este suficient tratamentul de 24 de săptămâni cu IFN PEG și ribavirină dozată în funcție de

greutate, determinând rate ale RVS de ~90%, comparabile cu cele obținute în această cohortă după 48 de săptămâni de tratament. Deși rapoartele inițiale au sugerat că pentru pacienții cu genotipul 2 și (oarecum mai puțin) genotipul 3 la cei cu răspuns virusologic rapid cu nivel nedetectabil de ARN al VHC la săptămâna 4, durata totală a terapiei necesare pentru a obține RVS ar putea să fie de doar 12-16 săptămâni, un studiu ulterior a arătat că recăderea este crescută dacă durata tratamentului este mai scurtă și că o cură de tratament de 24 de săptămâni este mai potrivită pentru aceste genotipuri (cu excepția minorității cu nivel bazal foarte mic de ARN al VHC).

S-a demonstrat că persoanele cu infecție cronică cu VHC au o mortalitate mare de cauză hepatică. Pe de altă parte, s-a arătat că terapia antivirală cu succes pentru hepatita cronică C care determină RVS îmbunătățește supraviețuirea, scade riscul de insuficiență hepatică și deces de cauze hepatice și inversează fibroza sau chiar ciroza. Deși tratamentul eficient reduce mortalitatea la pacienții cirotici (și la cei cu fibroză avansată) și probabilitatea de carcinom hepatocelular, riscul de decompensare, deces și cancer hepatic persistă, chiar dacă la nivel redus, fiind necesară monitorizarea clinică continuă și supravegherea oncologică după RVS la cirotici. Pe de altă parte, în absența RVS, tratamentul bazat pe IFN nu reduce riscul de carcinom hepatocelular. Similar, pentru pacienții care nu au răspuns la terapia cu IFN PEG/ribavirină, trei studii care au inclus terapie de întreținere pe termen lung cu IFN PEG nu au demonstrat niciun beneficiu în reducerea riscului de progresie histologică sau decompensare clinică, incluzând dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Pentru pacienții care nu au răspuns la o cură completă, adecvată de tratament cu IFN PEG/ribavirină, beneficiul retratamentului – cu doze mai mari sau o cură mai lungă cu același regim de IFN PEG inițial sau cu alt regim cu IFN PEG ori cu alt tip de preparat cu IFN (consensul privind IFN) – este limitat.

INDICAȚII PENTRU TERAPIA ANTIVIRALĂ Pacienții cu hepatită cronică C care au nivel detectabil de ARN al VHC în ser, chiar dacă nivelul aminotrasferazelor este crescut sau nu, și cu hepatită cronică cu grad și stadiu cel puțin moderat (fibroză portală sau în punte) sunt candidați la terapia antivirală cu IFN PEG plus ribavirină. Majoritatea experților în domeniu recomandă 800 mg de ribavirină pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3 pentru ambele tipuri de IFN PEG și 1 000-1 200 mg, în funcție de greutate (când este folosită împreună cu IFN PEG α-2a) sau 800-1 400 mg (când este folosită împreună cu IFN PEG α-2b) de ribavirină la pacienții cu genotipul 1 (și 4), dacă ribavirina nu este contraindicată (**Tabelul 96-7**). Deși pacienții cu activitatea ALT persistent normală tind să aibă progresie histologică foarte lentă sau absentă, ei răspund la terapia antivirală la fel de bine ca și pacienții cu nivelul ALT crescut; așadar, chiar dacă monitorizarea fără tratament este o opțiune, asemenea pacienți sunt candidați potențiali la terapia antivirală. După cum s-a menționat anterior, s-a demonstrat că terapia cu IFN a îmbunătățit supraviețuirea și supraviețuirea fără complicații și a încetinit progresia către fibroză.

Înainte de terapie ar trebui determinat genotipul VHC, iar acesta dictează durata tratamentului: 48 de săptămâni pentru pacienții cu genotipul 1, 24 de săptămâni pentru cei cu genotipurile 2 și 3. Pentru pacienții cu genotipul 1 (și 4), în special cei cu nivel bazal mic de ARN al VHC, 24 de săptămâni de tratament cu IFN PEG/ribavirină pot fi suficiente dacă ARN-ul VHC devine nedetectabil în 4 săptămâni (RVR); pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, cura de 24 de săptămâni este cea mai eficientă, deși durata poate fi micșorată la 12-16 săptămâni pentru pacienții cu genotipul 2, un nivel bazal mic al viremiei și RVR, mai ales pentru cei care tolerează cu dificultate tratamentul. După cum a fost menționat anterior, absența scăderii ARN-ului VHC cu 2-$\log_{10}$ în săptămâna 12 (RVP) cântărește puternic în defavoarea obținerii unui RVS; așadar dozarea ARN-ului VHC la 12 săptămâni este recomandată de rutină (Fig. 96-2), în special la pacienții cu genotipul 1, iar terapia poate fi întreruptă dacă nu este obținut RVP. Printre pacienții cu RVP (scăderea ARN VHC ≥2-$\log_{10}$), dar cu ARN-ul VHC încă detectabil în săptămâna 24, RVS este puțin probabil, iar terapia poate fi întreruptă. Deși ratele de răspuns sunt mai mici la pacienții cu anumite variabile pretratament, selecția pentru tratament nu trebuie bazată pe simptome, genotip, nivelul de ARN al VHC, modalitatea infectării cu VHC sau fibroza hepatică avansată. Pacienții cu ciroză pot răspunde la tratament și nu trebuie excluși drept candidați pentru terapie.

Pacienții cu recădere (Fig. 96-2) după o cură de IFN în monoterapie sunt candidați pentru retratament cu IFN PEG plus ribavirină (e necesar un regim terapeutic mai eficient). Pentru cei care nu au răspuns la o cură anterioară de IFN în monoterapie, este puțin probabil ca retratarea cu IFN în monoterapie sau combinația IFN plus ribavirină să determine un răspuns virusologic susținut; totuși, merită încercată combinația IFN PEG plus ribavirină. În acest caz, se poate obține răspuns la finalul tratamentului la 40% dintre cazuri, dar RVS apare la <15-20% dintre pacienți. Răspunsul virusologic susținut la a doua cură de tratament al celor care nu au răspuns la prima este mai frecvent la cei care nu au primit deloc ribavirină în trecut, la cei cu genotipurile 2 și 3, la cei cu nivelul ARN-ului VHC pretratament mic și la noncirotici, dar mai rar la afro-americani, la cei fără reducerea substanțială a ARN-ului VHC în timpul curei inițiale de tratament (cei cu răspuns nul, Fig. 96-2) și la cei care au necesitat reducerea dozelor de ribavirină. Abordările posibile pentru a îmbunătăți răspunsul la tratamentul cu IFN PEG/ribavirină la cei fără răspuns anterior includ creșterea duratei tratamentului, doze mai mari fie de IFN PEG, fie de ribavirină, fie ale ambelor și schimbarea preparatului de IFN. Totuși, după cum s-a menționat anterior, niciuna dintre aceste abordări nu aduce mai mult de un beneficiu minim.

Tratamentul precoce este indicat la persoanele cu hepatită acută C (Cap. 95). La pacienții cu hepatită cronică C ușoară din punct de vedere biochimic și histologic rata de progresie este lentă, iar monitorizarea fără

TABELUL 96-7

INDICAȚIILE ȘI RECOMANDĂRILE PENTRU TERAPIA ANTIVIRALĂ A HEPATITEI CRONICE C

Indicațiile standard de terapie

Nivel detectabil de ARN al VHC (cu sau fără creșterea ALT)
Fibroză portală/în punte sau hepatită moderată-severă la biopsia hepatică (Este dezbătută necesitatea biopsiei hepatice pre-terapie.)
Aceste indicații se aplică la adulți, precum și la copiii cu vârsta de 2-17 ani, la care tratamentul poate fi luat în calcul în doze reduse, în funcție de greutate (vezi prospectul).

Repetarea tratamentului recomandată

Pentru cei cu recădere după o cură de monoterapie cu interferon standard sau terapie cu combinația interferon standard și ribavirină: O cură de IFN PEG plus ribavirină (retratamentul nu este recomandat cu IFN PEG-ribavirină dacă recăderea a avut loc după o cură întreagă de IFN PEG-ribavirină).
Pentru cei are nu au răspuns la o cură anterioară de monoterapie cu IFN standard sau la terapia cu combinația IFN standard-ribavirină: O cură de IFN PEG plus ribavirină – mai probabil să obțină un răspuns virusologic susținut la pacienții albi, fără tratament anterior cu ribavirină, cu nivel bazal de ARN al VHC mic, cu o reducere ≥2-$\log_{10}$ a ARN VHC în timpul tratamentului anterior, cu genotipurile 2 și 3 și fără reducerea dozei de ribavirină (retratamentul nu este recomandat cu IFN PEG-ribavirină dacă lipsa de răspuns a apărut după o cură completă de IFN PEG-ribavirină)

Terapia antivirală nerecomandată de rutină, dar decizia terapeutică luată pe criterii individuale

Vârsta >60 de ani
Hepatită ușoară la biopsia hepatică
Persoanele cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară <60 mL/min) care nu necesită hemodializă (doze reduse de IFN PEG și ribavirină). Terapia antivirală la pacienții care necesită hemodializă este mai complicată, cu mai puțin succes și asociată cu mai multe reacții adverse; dacă tratamentul e urmat, trebuie utilizate fie doze standard de interferon standard de 3 ori pe săptămână, fie doze reduse de IFN PEG săptămânal, în combinație cu doze reduse de ribavirină zilnic.

Terapia de întreținere pe termen lung recomandată

Vasculită cutanată și glomerulonefrită asociate cu hepatita cronică C

Terapia de întreținere pe termen lung la pacienții fără răspuns (nonresponderi) nerecomandată

Terapia antivirală nerecomandată

Ciroză decompensată (cu excepția, poate, a centrelor de transplant cu experiență în tratamentul cu doze mici, cu creștere graduală pentru a obține ARN al VHC nedetectabil înainte de transplant; rezultatele sunt mixte)
Sarcină (teratogenicitatea ribavirinei)
Contraindicații de utilizare a interferonului și a ribavirinei

Regimurile terapeutice standard

Tratamentul de primă linie: IFN PEG subcutanat o dată pe săptămână plus ribavirină zilnic per os
VHC genotipurile 1 și 4 – terapie timp de 48 de săptămâni
IFN PEG α-2a 180 μg săptămânal plus ribavirină 1 000 mg/zi (greutate <75 kg) până la 1 200 mg/zi (greutate >75kg) sau
IFN PEG α-2b 1,5 μg/kg săptămânal plus ribavirină zilnic per os 800 mg pentru greutate <65 kg, 1 000 mg pentru greutate de 65-85 kg, 1 200 mg pentru greutate >85-105 kg și 1 400 mg pentru greutate >105 kg
VHC genotipurile 2 și 3 – terapie timp de 24 de săptămâni
IFN PEG α-2a 180 μg săptămânal plus ribavirină 800 mg/zi sau
IFN PEG α-2b 1,5 μg/săptămână plus ribavirină 800 mg/zi (Pentru pacienții cu genotipul 3 care au fibroză avansată și/sau nivel ridicat de ARN al VHC e de preferat un tratament complet de 48 de săptămâni.)
Regim alternativ: IFN PEG (α-2a 180 μg sau α-2b 1 μg/kgc) subcutanat o dată pe săptămână (mai ales la pacienții la care ribavirina este contraindicată sau nu este tolerată), timp de 24 (pentru genotipurile 2 și 3) sau 48 (genotipurile 1 și 4) de săptămâni.
Întrerupere precoce: Eșecul obținerii RVP (adică a reducerii ARN VHC ≥2 $\log_{10}$ până în săptămâna 12) sau, dacă RVP este obținut, eșecul obținerii supresiei ARN VHC până la nivel nedetectabil până în săptămâna 24

Regimuri terapeutice adaptate pe baza treptelor tratamentului rapid

VHC genotipurile 1 și 4
Pentru RVR (nivel nedetectabil de ARN al VHC în săptămâna 4), în special la pacienții cu nivel bazal mic de ARN VHC, se ia în considerare oprirea curei de terapie la 24 de săptămâni.
Pentru pacienții cu răspuns lent, întârziat (de exemplu, cei care elimină ARN al VHC detectabil între săptămânile 12 și 24), se ia în considerare prelungirea curei de terapie la 72 de săptămâni.

Regimuri terapeutice adaptate pe baza variabilelor de bază asociate cu capacitatea de răspuns redusă

VHC genotipurile 1 și 4
Pentru pacienții cu ARN VHC >8×10^5 UI/mL și greutatea >85 kg se ia în considerare creșterea dozei săptămânale de IFN PEG (de exemplu, pentru IFN PEG α-2a, până la 270 μg) și a dozei zilnice de ribavirină (de exemplu, până la 1 600 mg).
Pentru pacienții coinfectați cu VHC-HIV: 48 de săptămâni, indiferent de genotip, de PEG IFN α-2a (180 μg) sau IFN PEG α-2b (1,5 μg/kg) săptămânal plus o doză de ribavirină zilnic de cel puțin 600-800 mg, până la dozarea completă, în funcție de greutate, la doze comparabile cu cele pentru pacienții monoinfectați cu VHC, dacă sunt tolerate.

(*continuare*)

TABELUL 96-7

INDICAȚIILE ȘI RECOMANDĂRILE PENTRU TERAPIA ANTIVIRALĂ A HEPATITEI CRONICE C (*CONTINUARE*)

Caracteristicile asociate cu scăderea capacității de răspuns
Polimorfismul unei singure nucleotide (SNP) a alelei T (spre deosebire de alela C) în locusul IL28B
Genotipul 1
Nivel crescut de ARN al VHC (>2×10^6 copii/mL sau >8×10^5 UI/mL)
Fibroză avansată (fibroză în punte, ciroză)
Boală de lungă durată
Vârsta >40 ani
Diversitate mare a cvasispeciilor VHC
Imunodepresia
Etnia afro-americană
Etnia latino-americană
Obezitatea
Steatoza hepatică
Rezistența la insulină, diabetul zaharat de tip 2
Aderența scăzută (doze mai mici de medicament și durată redusă a terapiei)

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferaza; IFN, interferon; IFN PEG, interferon pegilat; UI, unități internaționale (1 UI/mL e echivalentul a ~2,5 copii/mL); VHC, virusul hepatitic C.

tratament rămâne o opțiune; totuși, asemenea pacienți răspund la fel de bine la terapia combinată IFN PEG plus ribavirină ca cei cu ALT crescut și hepatită mai severă din punct de vedere histologic. Așadar la acești pacienți trebuie luată în calcul terapia, iar decizia e bazată pe motivația pacientului, genotip, stadiul fibrozei, vârstă și comorbidități. Biopsia hepatică înainte de tratament pentru stabilirea gradului și a stadiului histologic furnizează informații substanțiale despre progresia hepatitei C în trecut, are valoare prognostică pentru evoluția ulterioară și poate identifica factori histologici precum steatoza și stadiul fibrozei, ce pot influența capacitatea de răspuns la tratament. Deoarece pentru pacienții cu un interval larg de severitate histologică terapia s-a îmbunătățit și markerii de laborator noninvazivi și imagistica care se corelează cu fibroza au câștigat popularitate, unii experți în domeniu, în special din Europa, îi atribuie o valoare mai mică și nu mai recomandă biopsia hepatică pretratament. Pe de altă parte, markerii serologici de fibroză nu sunt considerați suficient de preciși, iar constatările histologice oferă informații prognostice importante pentru medic și pacient. Așadar, deși rolul actual al biopsiei hepatice pretratament nu este bine stabilit prin consens, biopsia hepatică înainte de terapie încă oferă informații utile și trebuie luată în calcul.

Pacienții cu ciroză compensată pot răspunde la terapie, deși probabilitatea răspunsului susținut este mai mică decât la noncirotici; în plus, s-a demonstrat că supraviețuirea se îmbunătățește după tratamentul antiviral cu succes la cirotici. Similar, deși câteva studii retrospective au sugerat că tratamentul antiviral la cirotícii cu hepatita cronică C, independent de rezultatul tratamentului *per se*, reduce frecvența CHC, iar la ciroticii tratați, boala mai puțin avansată poate fi responsabilă de reducerea frecvenței CHC în cohortele tratate în aceste rapoarte, și nu tratamentul în sine; studiile prospective care au încercat să răspundă la această întrebare nu au reușit să demonstreze un beneficiu dacă nu este obținut răspunsul virusologic susținut. Pacienții cu ciroză decompensată nu sunt candidați pentru tratamentul antiviral bazat pe IFN, ci ar trebui să fie îndrumați către transplantul hepatic. Unele centre de transplant hepatic au evaluat terapia antivirală în doze mici, progresiv crescute, în încercarea de a eradica viremia VHC înainte de transplant; totuși, s-a demonstrat că acest tip de tratament reduce, dar nu previne riscul reinfecției cu VHC după transplant. După transplantul hepatic pentru boală hepatică terminală cauzată de hepatita C, reapariția hepatitei C este regulă, iar viteza de progresie a bolii este mai accelerată decât la pacienții imunocompetenți. Terapia actuală cu IFN PEG și ribavirină după transplantul hepatic nu este satisfăcătoare la majoritatea pacienților, dar încercările de a reduce imunosupresia aduc beneficii. Vasculita cutanată și renală din cadrul crioglobulinemiei esențiale mixte asociate VHC (Cap. 95) poate răspunde la terapia antivirală, dar răspunsul susținut este rar după întreruperea terapiei, așadar în acest grup este recomandat tratamentul prelungit, posibil pe termen nedefinit. Rapoarte anecdotice sugerează că terapia antivirală poate fi eficientă în porfiria cutanată tardivă sau lichenul plan asociate cu hepatita C.

La pacienții coinfectați cu VHC-HIV, hepatita C progresează mai rapid și este mai severă decât la cei monoinfectați cu VHC. Pacienții coinfectați cu VHC-HIV răspund la terapia antivirală pentru hepatita C, dar nu la fel de bine ca aceia care au doar infecție cu VHC. Patru studii mari naționale și internaționale legate de terapia antivirală la pacienții coinfectați cu VHC-HIV au demonstrat că IFN PEG (atât α-2a, cât și α-2b) plus ribavirină (doze zilnice care oscilează de la dozele fixe de 600-800 mg la cele calculate în funcție de greutate de 1 000/1 200 mg) este superior regimurilor cu IFN standard; totuși, ratele

RVS au fost mai mici decât la pacienţii monoinfectaţi cu VHC, variind de la 14 la 38% pentru pacienţii cu genotipurile 1 şi 4 şi de la 44 la 73% pentru cei cu genotipurile 2 şi 3. În cele mai mari trei studii, toţi pacienţii, inclusiv cei cu genotipurile 2 şi 3, au fost trataţi 48 de săptămâni. În plus, toleranţa la terapie a fost mai mică decât la pacienţii monoinfectaţi cu VHC; terapia a fost întreruptă din cauza efectelor adverse la 12-39% dintre pacienţii din aceste studii clinice. Bazându-se pe aceste studii, se recomandă IFN PEG săptămânal plus ribavirină în doză zilnică de cel puţin 600-800 mg, până la doze complete în funcţie de greutate, la dozele recomandate pentru pacienţii monoinfectaţi cu VHC, dacă sunt tolerate, timp de 48 de săptămâni, indiferent de genotip. O recomandare alternativă pentru dozele de ribavirină a fost emisă de Conferinţa de Consens European şi constă în doze standard, în funcţie de greutate, de 1 000-1 200 mg pentru genotipurile 1 şi 4, dar de 800 mg pentru genotipurile 2 şi 3. Un studiu comparativ direct efectuat pe tratamentul combinat IFN PEG-ribavirină în coinfecţia cu VHC-HIV nu a distins diferenţe semnificative statistic în eficienţa celor două tipuri de IFN PEG, în ciuda unui mic avantaj al IFN PEG α-2a: pentru IFN PEG α-2b şi α-2a, RVS a avut loc la 28% versus 32% dintre pacienţii cu genotipurile 1 şi 4 şi la 62% versus 71% dintre pacienţii cu genotipurile 2 şi 3. La pacienţii infectaţi cu VHC-HIV, ribavirina poate potenţa toxicitatea didanozinei (acidoză lactică) şi lipoatrofia cauzată de stavudină, iar zidovudina poate exacerba anemia hemolitică asociată ribavirinei, aşadar aceste combinaţii de medicamente trebuie evitate.

Pacienţii cu istoric de utilizare de droguri injectabile şi alcoolism pot fi trataţi cu succes pentru hepatita cronică C, de preferat în paralel cu programele de tratament antidrog şi antialcoolism. Deoarece ribavirina se excretă renal, pacienţii cu boală renală terminală, inclusiv cei sub dializă (care nu elimină ribavirina), nu sunt candidaţi la terapia cu ribavirină. Rapoarte rare sugerează că pot fi folosite doze reduse de ribavirină, dar frecvenţa anemiei este foarte mare şi datele legate de eficienţă sunt limitate. La pacienţii cu insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare <60 mL/min) trataţi, doza de IFN PEG α-2a trebuie redusă de la 180 la 135 μg săptămânal, iar doza de IFN PEG α-2b, de la 1,5 la 1 μg/kg săptămânal; similar, doza zilnică de ribavirină pentru această populaţie trebuie redusă la 200-800 mg (dar folosită deloc sau cu precauţie în doze mici) dacă necesită hemodializă. Pentru această populaţie nu sunt bine stabilite nici regimul optim, nici eficienţa terapiei.

ANTIVIRALE NOI Până acum nu au avut succes încercările de a dezvolta succesori ai ribavirinei mai bine toleraţi, tipuri îmbunătăţite de IFN-α sau tipuri de IFN cu durată mai lungă de acţiune decât IFN PEG. Demonstrarea faptului că răspunsul la tratament este influenţat de variaţii genetice ale IL28B, care codează IFN-λ (după cum s-a precizat mai sus), naşte ipoteza că IFN-λ poate fi eficient sau chiar mai eficient în tratamentul hepatitei C; diverse studii sunt în stadii incipiente. Printre cele mai promiţătoare abordări noi ale terapiei antivirale sunt medicamentele orale cu acţiune antivirală directă, care ţintesc polimeraza sau proteaza VHC. În 2011 au fost aşteptaţi spre aprobare doi inhibitori ai proteazei aflaţi în etape avansate de studiu. Telaprevir şi boceprevir, inhibitorii de serin-protează NS3-4A, suprimă intens ARN-ul VHC şi, când sunt utilizaţi împreună cu IFN PEG şi ribavirină la pacienţii cu infecţie cu VHC genotipul 1, pot creşte rata RVR până la 80% (telaprevir) şi rata RVS, de la cea obţinută cu terapia standard actuală cu 20-30% până la 65-75%, la majoritatea pacienţilor, cu doar jumătate din durata terapiei curente. Aceste combinaţii de trei medicamente par să aibă rate şi mai mari de RVS la >50% dintre pacienţii cu recidivă anterior (>70-90%), dar şi să obţină RVS la cei care anterior nu au răspuns la tratament, chiar şi la cei cu răspuns nul la terapia IFN PEG-ribavirină (~30%). Deşi aduc elemente de toxicitate în plus (rash sever la 5% dintre pacienţii trataţi cu telaprevir şi anemie la jumătate dintre cei trataţi cu boceprevir), aceste medicamente noi reprezintă o ocazie de a vindeca o proporţie mult mai mare de pacienţi cu tratamente mai scurte. Deoarece rezistenţa la aceşti agenţi orali a fost anticipată şi observată, pentru a o preveni sunt evaluaţi inhibitorii de polimerază şi protează în combinaţie cu IFN PEG şi ribavirină. Combinaţiile de medicamente antivirale directe pot să înlocuiască în totalitate regimurile pe bază de IFN.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

DEFINIŢIE

Hepatita autoimună este o afecţiune cronică şi caracterizată prin necroză şi inflamaţie hepatocelulară continue, de obicei cu fibroză, care pot evolua către ciroză şi insuficienţă hepatică. Atunci când îndeplineşte criteriile de severitate, acest tip de hepatită cronică poate avea o rată a mortalităţii de 40% la 6 luni. Pe baza estimărilor actuale ale istoriei naturale a hepatitei autoimune tratate, supravieţuirea la 10 ani este 80-90%. Predominanţa caracteristicilor extrahepatice de autoimunitate, precum şi anomaliile sero-imunologice din această afecţiune sprijină ipoteza unui proces autoimun implicat în patogeneza sa; acest concept este reflectat de denumirile de hepatită *lupoidă*, *cu plasmocite* sau *autoimună*. Totuşi, autoanticorpii şi alte caracteristici de autoimunitate nu apar în toate cazurile; dintre afecţiunile încadrate în categoria mai vastă de hepatită cronică „idiopatică" sau criptogenă, multe, probabil majoritatea, au origine autoimună. Cazurile în care au fost excluse virusurile hepatotrope, tulburările metabolice/genetice şi medicamentele hepatotoxice reprezintă un spectru de afecţiuni hepatice eterogene de cauză necunoscută, dintre care o parte sunt cel mai probabil hepatite autoimune.

IMUNOPATOGENEZĂ

Dovezile sugerează că leziunea hepatică progresivă existentă la pacienţii cu hepatită autoimună este rezultatul atacului imunologic mediat celular îndreptat asupra hepatocitelor.

În majoritatea cazurilor, predispoziția la autoimunitate este ereditară, în timp ce specificitatea hepatică a acestor leziuni este declanșată de factorii de mediu (de exemplu, chimici sau virali). De exemplu, s-au descris pacienți cu hepatită acută A, B sau C aparent autolimitată la care afecțiunea a evoluat spre hepatită autoimună probabil din cauza susceptibilității sau a predispoziției genetice. Dovezile care susțin patogeneza autoimună în acest tip de hepatită sunt: (1) în ficat, leziunile histopatologice sunt alcătuite predominant din limfocite T citotoxice și plasmocite; (2) autoanticorpii circulanți (antinucleari, anti-mușchi neted, antitiroidă etc.; vezi mai jos), factorul reumatoid și hiperglobulinemia sunt frecvente; (3) alte afecțiuni autoimune – precum tiroidita, artrita reumatoidă, anemia hemolitică autoimună, colita ulcerativă, glomerulonefrita membranoproliferativă, diabetul zaharat juvenil, boala celiacă și sindromul Sjögren – apar cu frecvență crescută la pacienții și rudele lor cu hepatită autoimună; (4) haplotipurile de histocompatibilitate asociate cu boli autoimune, precum HLA-B1, -B8, -DR3, și -DR4, ca și alelele extinse ale haplotipului DRB1 sunt frecvente la pacienții cu hepatită autoimună; (5) acest tip de hepatită cronică răspunde la terapia cu glucocorticoizi/imunosupresive, eficace în multe afecțiuni autoimune.

Mecanismele imunității celulare par să fie importante în patogeneza hepatitei autoimune. Studiile *in vitro* au sugerat că la pacienții cu această tulburare limfocitele sunt capabile să devină sensibilizate față de proteinele membranei hepatocitare și să distrugă celulele hepatice. Și anomaliile controlului prin reglarea imunologică a limfocitelor citotoxice (modificarea influențelor celulelor T reglatoare CD4+ CD25+) pot juca un anumit rol. Studiile privind predispoziția genetică la hepatita autoimună demonstrează că anumite haplotipuri sunt asociate cu afecțiunea, așa cum au fost enumerate mai sus. Factorii declanșatori specifici, influențele genetice și mecanismele citotoxice și imunoreglatoare exacte implicate în acest tip de leziune hepatică rămân incomplet determinate.

În patogeneza hepatitei autoimune, indiciile interesante provin din observația că autoanticorpii circulanți sunt frecvenți la pacienții cu această afecțiune. Printre autoanticorpii descriși la acești pacienți sunt cei împotriva nucleilor [așa-numiții anticorpi antinucleari (AAN), în principal de tip omogen], împotriva mușchilor netezi (așa-numiții anticorpi anti-mușchi neted, împotriva actinei), anticorpii anti-LKM (vezi mai jos), anticorpii împotriva „antigenului hepatic solubil/antigenului hepatic și pancreatic" (împotriva proteinei supresoare a ARNt a uracil-guanin-adeninei), precum și anticorpii împotriva receptorului pentru asialoglicoproteina specifică ficatului (sau „lectina hepatică"), precum și împotriva altor proteine membranare hepatocitare. Deși unii dintre aceștia se dovedesc markeri diagnostici utili, implicarea lor în patogeneza hepatitei autoimune nu a fost stabilită.

S-a dovedit că mecanismele imunității umorale joacă un rol în manifestările extrahepatice ale hepatitei autoimune și idiopatice. Artralgiile, artrita, vasculita cutanată și glomerulonefrita apărute la pacienții cu hepatită autoimună par mediate prin depunerea de complexe imune circulante în vasele țesuturilor afectate, urmată de activarea complementului, inflamație și lezare tisulară. În timp ce în hepatita virală acută și cronică pot fi identificate complexe specifice antigen viral – anticorp, natura complexelor imune din hepatita cronică autoimună nu a fost definită.

Multe dintre *caracteristicile clinice* ale hepatitei autoimune sunt similare celor descrise în hepatita virală cronică. Debutul bolii poate fi insidios sau brutal; aspectul inițial al bolii poate fi asemănător cu cel din hepatita acută virală, cu care poate fi confundată; un istoric de atacuri recurente de ceea ce fusese etichetat ca *hepatită acută* nu este neobișnuit. O subcategorie de pacienți cu hepatită autoimună prezintă caracteristici distincte. Astfel de pacienți sunt mai ales femei tinere sau de vârstă medie cu hiperglobulinemie marcată și anticorpi antinucleari circulanți în titru crescut. Acesta este grupul cu teste de lupus eritematos (LE) pozitive (inițial etichetați cu hepatită „lupoidă"), la care sunt frecvente și alte caracteristici autoimune. Sunt frecvente și astenia fizică, starea de rău general, anorexia, amenoreea, acneea, artralgiile și icterul. Ocazional apar artrită, erupții maculo-papuloase (incluzând vasculita cutanată), eritem nodos, colită, pleurezie, pericardită, anemie, azotemie și sindrom sicca (keratoconjunctivită, xerostomie). La unii pacienți complicațiile cirozei, precum ascita și edemele (asociate cu hipoalbuminemie), encefalopatia, hipersplenismul, coagulopatia sau sângerările variceale, pot fi cele care determină pacientul să solicite consultația medicală inițială.

Evoluția hepatitei autoimune poate fi variabilă. La cei cu afectare ușoară sau cu leziuni histologice limitate (de exemplu, necroză parcelară, fără punți), evoluția către ciroză este limitată. La cei cu hepatită autoimună severă simptomatică (nivelurile aminotransferazelor >10× normalul, hiperglobulinemie marcată, leziuni histologice „agresive" – necroză în punte sau colaps multilobular, ciroză), mortalitatea la șase luni, în absența terapiei, poate ajunge la 40%. Astfel de afectări severe explică 20% dintre cazuri; istoria naturală a afectării mai ușoare este variabilă, adesea accentuată de remisiuni spontane și exacerbări. Semnele de prognostic nefavorabil includ în special prezența histologică a colapsului multilobular la momentul prezentării inițiale și lipsa îmbunătățirii nivelurilor bilirubinei după două săptămâni de tratament. Decesul poate fi rezultatul insuficienței hepatice, al comei hepatice, al altor complicații ale cirozei (de exemplu, hemoragie variceală) și al infecțiilor intercurente. La pacienții cu ciroză instalată, CHC poate reprezenta o complicație tardivă, dar apare mai rar decât în ciroza asociată cu hepatită virală.

Caracteristicile de laborator ale hepatitei autoimune sunt similare cu cele întâlnite în hepatita virală cronică.Testele biochimice hepatice sunt invariabil anormale, dar este posibil să nu se coreleze cu gradul de severitate clinică sau cu caracteristicile histopatologice în cazurile individuale. Mulți pacienți cu hepatită autoimună au niveluri normale ale bilirubinei serice, ale fosfatazei alcaline și ale globulinelor, și doar creșteri minime ale aminotransferazelor. Nivelurile serice ale AST și ALT sunt crescute și variază între 100 și 1 000 de unități. În cazurile severe, nivelurile bilirubinei sunt moderat crescute [51-171 μmol/L (3-10 mg/dL)]. Pacienții cu boală foarte activă sau avansată au hipoalbuminemie. Nivelurile fosfatazei alcaline serice pot fi moderat crescute sau aproape normale. La o mică proporție de pacienți se decelează creșteri marcate ale activității fosfatazei alcaline; la astfel de pacienți, caracteristicile clinice și de laborator se suprapun celor ale cirozei biliare primitive.

Timpul de protrombină este adesea prelungit, în special tardiv în decursul bolii sau în timpul fazelor active.

Hipergamaglobulinemia (>2,5 g/dL) este frecventă în hepatita autoimună, ca și factorul reumatoid. După cum s-a menționat mai sus, și autoanticorpii circulanți sunt frecvenți. Cei mai caracteristici sunt anticorpii antinucleari (AAN), cu tipar de colorare omogen. Anticorpii anti-mușchi neted sunt mai puțin specifici, fiind întâlniți la fel de frecvent în hepatita virală cronică. Ca urmare a nivelurilor ridicate de globuline ajunse în circulație la unii pacienți cu hepatită autoimună, ocazional globulinele se pot lega nespecific la testele imunologice cu legare în fază solidă efectuate pentru anticorpii virali. Acest lucru s-a demonstrat mai frecvent în cazul testelor pentru anticorpii anti-virusul hepatitic C, după cum s-a menționat mai sus. De fapt, studiile privitoare la autoanticorpii din hepatita autoimună au condus la recunoașterea unor noi categorii de hepatită autoimună. *Hepatita autoimună de tip I* este reprezentată de sindromul clasic care apare la femeile tinere, asociat cu hiperglobulinemie marcată, caracteristici lupoide, anticorpi antinucleari circulanți și HLA-DR3 sau HLA-DR4 (în special B8-DRB1*0,3). Anticorpii împotriva actinei și anticorpii atipici perinucleari anti-citoplasma neutrofilelor (pANCA) sunt de asemenea asociați cu hepatita autoimună de tip I.

Hepatita autoimună de tip II, des întâlnită la copii, mai frecventă la populațiile mediteraneene și asociată cu haplotipurile HLA-DRB1și HLA-DQB1, nu se asociază cu AAN, ci cu anticorpii anti-LKM. De fapt, anticorpii anti-LKM reprezintă un grup eterogen de anticorpi. În hepatita autoimună de tip II, anticorpii sunt anti-LKM1, îndreptați împotriva citocromului P4502D6. Aceștia sunt anticorpi anti-LKM de același tip cu cei observați la unii pacienți cu hepatită cronică C. Anticorpii anti-LKM2 sunt întâlniți în hepatita indusă medicamentos, iar cei anti-LKM3, la pacienții cu hepatită cronică D. Un alt anticorp observat în hepatita autoimună de tip II este direcționat împotriva ciclodezaminazei formiminotransferazei din citosolul hepatic (anti-citosol hepatic 1). Este controversată existența unui alt tip de hepatită autoimună, *hepatita autoimună de tip III*. Acești pacienți nu prezintă AAN și anti-LKM1, dar au anticorpi circulanți împotriva antigenului solubil hepatic/antigenului hepatic-pancreatic. Mulți dintre acești pacienți sunt femei și prezintă caracteristici clinice similare cu, sau poate mai severe decât ale pacienților cu hepatită autoimună de tip I. Hepatita autoimună de tip III nu pare să reprezinte o categorie distinctă, ci, în schimb, este o parte a spectrului hepatitei autoimune de tip I; această subcategorie nu a fost acceptată prin consens de experții internaționali.

Anomaliile biopsiei hepatice sunt similare celor descrise în hepatita cronică virală. Un infiltrat celular mononuclear, care în hepatita autoimună poate conține plasmocite, apare sub formă de tracturi portale extinse și dincolo de limita hepatocitelor periportale în parenchim (numită *hepatită de interfață* sau *necroză parcelară*). Activitatea necroinflamatorie caracterizează parenchimul lobular, iar dovezile regenerării hepatocelulare sunt date de formarea de „rozete", apariția de platouri de celule hepatice îngroșate și „pseudolobuli" regenerativi. Fibroza septală, fibroza în punți și ciroza sunt frecvente. Leziunile ductelor hepatice și granuloamele sunt rare; totuși, un subgrup de pacienți cu hepatită autoimună au caracteristici histologice, biochimice și serologice care se suprapun celor ale cirozei biliare primitive.

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC

Un grup internațional de specialiști a sugerat un set de criterii pentru stabilirea diagnosticului de hepatită autoimună. Excluderea afectării hepatice cauzate de boli genetice, hepatită virală, hepatotoxicitate medicamentoasă și alcoolică este legată de criterii diagnostice de includere precum hiperglobulinemie, autoanticorpi și leziuni histologice specifice. Acest grup a sugerat și un sistem de apreciere (scor) diagnostic comprehensiv, necesar rareori în cazurile tipice, dar util în absența trăsăturilor tipice. Factorii care cântăresc în favoarea diagnosticului includ sexul feminin, creșterea predominantă a aminotransferazelor, creșterea globulinelor, prezența autoanticorpilor antinucleari, anti-mușchi neted, anti-LKM1 etc., alte boli autoimune concomitente, aspecte histologice specifice (hepatită de interfață, plasmocite, rozete), markerii HLA DR3 sau DR4, răspunsul la tratament (vezi mai jos). Factorii împotriva diagnosticului sunt creșterea predominantă a fosfatazei alcaline, anticorpii antimitocondriali, markerii de hepatită virală, istoricul de consum de medicamente hepatotoxice sau de alcool în exces, dovezi histologice de leziuni ale tractului biliar, elemente histologice atipice precum infiltrarea grăsoasă, supraîncărcarea cu fier și incluziunile virale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

La începutul evoluției hepatitei cronice, boala poate semăna cu *hepatita virală acută* tipică (Cap. 95). Fără evaluarea histologică, hepatita cronică severă nu poate fi deosebită cu ușurință de hepatita cronică ușoară pe baza criteriilor clinice sau biochimice. În adolescență, *boala Wilson* poate prezenta caracteristici de hepatită cronică cu mult înainte să devină evidente manifestările neurologice și să se formeze inelele Kayser-Fleischer. La această grupă de vârstă diagnosticul corect se stabilește prin determinarea ceruloplasminei serice, a cuprului seric și urinar și prin dozarea nivelurilor cuprului hepatic. *Ciroza postnecrotică* sau *criptogenă* și *ciroza biliară primitivă* au caracteristici clinice comune cu hepatita autoimună, și atât hepatita alcoolică, cât și steatohepatita nonalcoolică pot avea multe caracteristici comune cu hepatita autoimună; istoricul, testele biochimice, serologice și histologice sunt suficiente de obicei pentru a permite deosebirea acestor entități de hepatita autoimună. Desigur, distincția între hepatita autoimună și hepatita cronică virală nu este întotdeauna evidentă, mai ales când pacienții cu boală autoimună au anticorpi antivirali sau când cei cu afecțiune virală prezintă autoanticorpi. De asemenea, prezența afectărilor extrahepatice, precum artrita, vasculita cutanată sau pleurita – ca să nu mai vorbim despre autoanticorpii circulanți – poate cauza confuzie cu *afecțiuni reumatologice* precum artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic. Hepatita cronică se deosebește de aceste tulburări, neasociate cu afectare hepatică severă, prin caracteristicile clinice și biochimice de boală hepatică necroinflamatorie evolutivă.

În cele din urmă, ocazional, caracteristicile hepatitei autoimune se suprapun celor ale afecțiunilor biliare autoimune, cum ar fi ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă sau, și mai rar, colangita autoimună cu anticorpi antimitocondriali negativi. Asemenea sindroame suprapuse (*overlap*) sunt greu de clasificat, iar factorul distinctiv care stabilește diagnosticul este frecvent răspunsul la tratament.

TRATAMENT **Hepatita autoimună**

Baza abordării terapeutice a hepatitei autoimune este corticoterapia. Mai multe studii clinice controlate au demonstrat că acest tratament conduce la ameliorare simptomatică, clinică, biochimică și histologică, precum și la creșterea duratei de supraviețuire. Se poate aștepta un răspuns terapeutic de la 80% dintre pacienți. Din nefericire, terapia nu s-a dovedit eficientă în prevenirea evoluției finale spre ciroză; totuși, au fost raportate cazuri de inversare a fibrozei și a cirozei la pacienții care au răspuns la tratament. Deși unii susțin utilizarea prednisolonului (metabolitul hepatic al prednisonului), prednisonul este la fel de eficient și preferat de majoritatea experților. Terapia poate fi inițiată cu 20 mg/zi, dar regimul de administrare larg răspândit în SUA se bazează pe doza de inițiere de 60 mg/zi. Această doză mare este redusă treptat, pe parcursul unei luni, până la nivelul de întreținere de 20 mg/zi. O abordare alternativă, dar la fel de eficientă, este inițierea cu jumătate din doza de prednison (30 mg/zi) împreună cu azatioprină (50 mg/zi). Menținând doza de azatioprină de 50 mg pe zi, doza de prednison este redusă pe parcursul unei luni la nivelul de întreținere de 10 mg pe zi. Avantajul abordării combinate este reducerea, pe parcursul unei cure de 18 luni de terapie, a complicațiilor grave, potențial letale, ale corticoterapiei de la 66% la sub 20%. În regimurile combinate, 6-mercaptopurina poate fi înlocuită cu promedicamentul său, azatioprina, dar acest lucru este rareori necesar. Totuși, administrarea doar de azatioprină nu este eficientă pentru obținerea remisiunii și nici terapia cu glucocorticoizi administrată la fiecare două zile. Experiența limitată cu budesonidă la pacienții fără ciroză sugerează că acest medicament fără efectele adverse ale steroizilor poate fi eficient. Deși s-a dovedit eficientă pentru hepatita autoimună severă (AST ≥10× limita superioară a normalului sau ≥5× limita superioară a normalului și globulinele serice ≥2× normalul, necroza în punte sau necroza multilobulară la biopsia hepatică, prezența simptomelor), terapia nu este indicată în formele ușoare de hepatită cronică, iar eficacitatea sa în hepatita autoimună ușoară sau asimptomatică nu a fost încă stabilită.

Beneficiile privind astenia fizică, anorexia, starea generală alterată și icterul tind să apară după mai multe zile sau săptămâni; ameliorarea biochimică apare în cursul mai multor săptămâni sau luni, cu scăderea nivelurilor bilirubinei și globulinelor serice și creșterea albuminelor serice. Nivelurile aminotransferazelor serice scad adesea brusc, dar ameliorările doar ale nivelurilor AST și ALT par să fie markeri de încredere ai însănătoșirii pacienților individuali; ameliorarea histologică, descrisă prin scăderea infiltratului cu mononucleare și a necrozei hepatocelulare, poate apărea după 6-24 de luni. Totuși, dacă sunt interpretate atent, nivelurile aminotransferazelor sunt indicatori valoroși ai activității relative a bolii, iar mulți specialiști *nu* susțin necesitatea biopsiilor hepatice repetate pentru evaluarea succesului terapeutic sau pentru ghidarea deciziilor de modificare ori de stopare a terapiei. Viteza mare de răspuns este mai frecventă la pacienții mai în vârstă (≥69 de ani) și la cei cu HLA DBR1*04; deși cei care răspund rapid pot avea o evoluție mai lentă către ciroză și transplantul hepatic, au aceeași probabilitate de recidivă după tratament ca și cei care răspund lent la tratament. Terapia trebuie să continue cel puțin 12-18 luni. După reducerea treptată și întreruperea terapiei, probabilitatea recidivei este de cel puțin 50%, chiar dacă aspectul histologic posttratament s-a ameliorat, prezentând caracteristici de hepatită cronică ușoară, și majoritatea pacienților necesită continuarea terapiei cu doze de întreținere pe durată nedeterminată. Continuarea monoterapiei cu azatioprină (2 mg/kgc zilnic) după încetarea terapiei cu prednison poate reduce frecvența recăderilor.

În cazurile refractare la medicație ar trebui încercată intensificarea tratamentului cu monoterapie cu glucocorticoid în doză mare (60 mg zilnic) sau cu terapie combinată cu glucocorticoid (30 mg zilnic) și azatioprină în doză mare (150 mg zilnic). După o lună dozele de prednison pot fi reduse cu 10 mg pe lună, iar cele de azatioprină, cu 50 mg pe lună, până la dozele de întreținere convenționale. Pacienții refractari la acest regim pot fi tratați cu ciclosporină, tacrolimus sau micofenolat mofetil; totuși, până în prezent, doar rapoarte rare, anecdotice susțin aceste abordări. Dacă terapia medicamentoasă eșuează sau hepatita cronică evoluează spre ciroză și se asociază cu complicații ale decompensării hepatice care pun viața în pericol, singura alternativă este transplantul hepatic; eșecul scăderii bilirubinei după două săptămâni de tratament ar trebui să determine imediat luarea în calcul a transplantului hepatic. Recurența hepatitei autoimune în ficatul transplantat apare rar în majoritatea experimentelor, dar în până la 35-40% în altele.

MULȚUMIRI

Kurt J. Isselbacher, MD, a contribuit la acest capitol în edițiile anterioare ale tratatului Harrison – Principiile Medicinei interne.

CAPITOLUL 97

ENTEROVIRUSURILE ȘI REOVIRUSURILE

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVIRUSURILE

CLASIFICARE ȘI CARACTERIZARE

Enterovirusurile sunt numite astfel datorită capacității lor de a se înmulți în tractul gastrointestinal. În ciuda numelui lor, aceste virusuri nu sunt cauza principală a gastroenteritelor. Enterovirusurile cuprind 96 de serotipuri umane: 3 serotipuri de virus polio, 21 de serotipuri de virus Coxsackie de tip A, 6 serotipuri de virus Coxsackie de tip B, 28 de serotipuri de echovirus, enterovirusurile 68-71 și 34 de enterovirusuri noi (începând cu enterovirus 73), care au fost identificate prin tehnici moleculare. Echovirusurile 22 și 23 au fost reclasificate ca parechovirusurile 1 și 2; au fost identificate încă 12 parechovirusuri umane. Acestea determină boli asemănătoare cu cele cauzate de echovirusuri. Supravegherea enterovirusurilor desfășurată în SUA de Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) în 2007-2008 a demonstrat că cel mai comun serotip, virusul Coxsackie B1, a fost urmat ca frecvență de echovirusurile 18, 9 și 6; împreună aceste virusuri au însumat 52% din totalul tulpinilor izolate.

Enterovirusurile umane conțin un genom ARN monocatenar înconjurat de o capsidă icosaedrică, alcătuită din patru proteine virale. Aceste virusuri nu au anvelopă lipidică și sunt stabile în mediile acide, inclusiv în stomac. Sunt sensibile la produsele de curățare cu clor, dar rezistente la inactivarea prin dezinfectanți standard (de exemplu, alcool, detergenți) și pot persista multe zile la temperatura camerei.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Mare parte din ceea ce este cunoscut despre patogeneza enterovirusurilor derivă din studii asupra infecțiilor cu virusul polio. Se crede că după ingestie virusul polio infectează celulele epiteliale din mucoasa tractului gastrointestinal, iar apoi se extinde spre țesutul limfatic submucos al amigdalelor și al plăcilor Peyer și se multiplică în acestea. Virusul se răspândește apoi către ganglionii limfatici regionali, urmează o fază viremică și se multiplică în organele sistemului reticuloendotelial. În unele cazuri are loc a doua viremie și virusul se reproduce mai departe în diferite țesuturi, cauzând uneori boală simptomatică.

Este neclar dacă virusul polio ajunge în sistemul nervos central (SNC) în timpul viremiei sau dacă se răspândește și prin nervii periferici. Deoarece viremia precede debutul bolii neurologice la oameni, s-a presupus că virusul pătrunde în SNC prin torentul sangvin. Receptorul virusului polio este un membru al superfamiliei de imunoglobuline. Infecția cu virusul polio este limitată la primate, mai ales fiindcă celulele lor exprimă receptorul viral. Studiile care demonstrează că receptorul virusului polio se află în regiunea plăcii terminale musculare de la nivelul joncțiunii neuromusculare sugerează că, dacă virusul pătrunde în mușchi în timpul viremiei, el poate traversa joncțiunea neuromusculară și merge de-a lungul axonului către celulele cornului anterior. Studiile pe maimuțe sau șoareci transgenici care exprimă receptorul pentru virusul polio arată că, după injectarea intramusculară, acest virus nu ajunge în măduva spinării dacă nervul sciatic este secționat. Luate împreună, aceste date sugerează că virusul polio se poate răspândi direct din mușchi către SNC prin căile neurale. Molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) este un receptor pentru virusurile Coxsackie A13, A18 și A21; CAR, pentru virusul Coxsackie B; integrina VLA-2, pentru echovirus de tipurile 1 și 8; CD55, pentru enterovirusul 70 și pentru unele serotipuri de Coxsackie A și B și echovirus; ligandul 1 al glicoproteinei P-selectina și receptorul *scavenger* B2, pentru enterovirusul 71.

Virusul polio poate fi cultivat de obicei din sânge la 3-5 zile după infectare, înaintea dezvoltării anticorpilor neutralizanți. În timp ce replicarea virală în localizările secundare începe să încetinească la o săptămână după infectare, ea continuă în tractul gastrointestinal. Virusul polio este răspândit din orofaringe timp de peste trei săptămâni după infectare, iar din tractul gastrointestinal, 12 săptămâni; pacienții cu hipogamaglobulinemie pot răspândi virusul polio timp de peste 20 de ani. În timpul replicării în tractul gastrointestinal, virusul oral polio atenuat poate suferi mutații, revenind în câteva zile la un fenotip mult mai neurovirulent; totuși, probabil sunt necesare și alte mutații pentru neurovirulență completă.

Imunitatea secretorie și umorală din tractul gastrointestinal este importantă pentru controlarea infecțiilor cu enterovirusuri. Enterovirusurile induc IgM specifice, care persistă de obicei mai puțin de 6 luni, și IgG specifice, care persistă întreaga viață. Proteina capsidică VP1 este ținta predominantă a anticorpilor neutralizanți, care oferă în general protecție pentru toată viața împotriva bolilor cauzate de aceleași serotipuri, dar nu previne infecțiile sau răspândirea virusului. Enterovirusurile induc totodată imunitate celulară, a cărei semnificație este incertă. Pacienții cu imunitatea celulară alterată nu dezvoltă de obicei boală severă când se infectează cu enterovirusuri. Prin contrast, infecțiile severe la pacienții cu agamaglobulinemie subliniază importanța imunității umorale în controlarea infecțiilor cu enterovirusuri. Infecțiile diseminate cu enterovirusuri au fost întâlnite la primitorii de transplant de celule hematopoietice. Anticorpii IgA sunt importanți în reducerea multiplicării și a eliberării virusului polio din tractul gastrointestinal. Laptele matern conține IgA specifică pentru enterovirusuri și poate proteja copiii de infecție.

EPIDEMIOLOGIE



Enterovirusurile au răspândire mondială. Peste 50% dintre infecțiile cu enterovirusuri non-polio și mai mult de 90% dintre infecțiile cu virus polio sunt subclinice. Când se manifestă, simptomele sunt de regulă nespecifice și apar în asociere cu febra; doar o mică parte a infecțiilor sunt asociate cu sindroame clinice specifice. Perioada de incubație pentru cele mai multe dintre infecțiile cu enterovirusuri variază de la două la 14 zile, dar de obicei este mai mică de o săptămână.

Infecțiile cu enterovirusuri sunt mai obișnuite în zonele dezavantajate socioeconomic, în special în cele aglomerate, și în zonele tropicale, unde igiena este precară. Infecția este mai obișnuită în rândul sugarilor și al copiilor mici; îmbolnăvirea gravă apare cel mai des în timpul primelor zile de viață și la copiii mai mari și la adulți. În țările în curs de dezvoltare, unde copiii sunt infectați la vârste mici, infecția cu virusul polio a fost asociată mai rar cu paralizia; în țările cu igienă mai bună, copiii mai mari și adulții au o probabilitate mai mare să fie seronegativi, să se infecteze și să dezvolte paralizii. Anticorpii materni dobândiți pasiv reduc riscul infecției simptomatice la nou-născuți. Copiii mici sunt cei mai frecvenți purtători de enterovirusuri și sunt de obicei cazurile index în focarele familiale. În climatele temperate infecțiile cu enterovirusuri apar cel mai des vara și toamna; la tropice nu pare să existe o predispoziție sezonieră.

Cele mai multe enterovirusuri se transmit în principal pe cale fecal-orală sau oral-orală. Pacienții sunt cei mai contagioși cu puțin înainte și după debutul bolii simptomatice, când virusul este prezent în scaun și în faringe. Ingerarea alimentelor sau a apei contaminate cu virus poate, de asemenea, să producă boala. Anumite enterovirusuri (precum enterovirusul 70, care produce conjunctivita hemoragică acută) pot fi transmise prin inocularea directă de la degete la ochi. Transmiterea aeriană este importantă pentru unele virusuri care produc boli ale tractului respirator, cum ar fi virusul Coxsackie A21. Enterovirusurile pot fi transmise prin placentă de la mamă la făt, producând boli grave la nou-născut. Transmiterea enterovirusurilor prin transfuzii sangvine sau prin mușcături de insecte nu a fost atestată. Transmiterea nosocomială a virusului Coxsackie și a echovirusului a apărut în incubatoarele din spitale.

CARACTERISTICI CLINICE

Infecția cu virusul polio

Cele mai multe infecții cu virusul polio sunt asimptomatice. După o perioadă de incubație de 3-6 zile, aproape 5% dintre pacienți dezvoltă o boală minoră (poliomielită abortivă) manifestată prin febră, stare generală alterată, faringită, anorexie, mialgii și cefalee. Afecțiunea se remite de obicei în trei zile. Aproape 1% dintre pacienți se prezintă cu meningită aseptică (poliomielită neparalitică). Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) pune în evidență pleiocitoză limfocitară, glicorahie normală și proteinorahie normală sau ușor crescută; în stadiul incipient pot fi prezente în LCR leucocite polimorfonucleare. La unii pacienți, în special la copii, starea de rău general și febra preced debutul meningitei aseptice.

Poliomielita paralitică

Cea mai rară formă de prezentare este cea a bolii paralitice. După una sau mai multe zile, semnele meningitei aseptice sunt urmate de dureri severe cervico-dorso-lombare și musculare și de instalarea rapidă sau gradată a deficitului motor. În unele cazuri boala pare a fi bifazică, cu meningită aseptică, urmată mai întâi de recuperare aparentă, iar mai apoi (una-două zile mai târziu) de revenirea febrei și dezvoltarea paraliziei; această formă este mai frecventă la copii decât la adulți. Scăderea forței musculare este în general asimetrică, mai mult proximală decât distală, și poate implica: membrele inferioare (cel mai obișnuit), brațele sau mușchii abdominali, toracici ori bulbari. Paralizia se dezvoltă în timpul fazei febrile a bolii și de obicei nu progresează după defervescență. Poate apărea și retenția urinară. Examinarea pune în evidență scăderea forței musculare, fasciculații, scăderea tonusului muscular și reflexe reduse sau absente în zonele afectate. Hiperreflexia tranzitorie precede uneori pierderea reflexelor. Pacienții acuză frecvent simptome senzitive, dar testele senzitive obiective furnizează de obicei rezultate normale. Paralizia bulbară poate conduce la disfagie, dificultăți în eliminarea secrețiilor sau disfonie. Pot apărea insuficiența respiratorie din cauza aspirației, a implicării centrului respirator din bulb ori a paraliziei nervilor frenici sau intercostali, iar implicarea severă a bulbului poate conduce la colaps circulator. Cei mai mulți dintre pacienții cu paralizie își recuperează unele funcții în câteva săptămâni sau luni după infectare. Aproape două treimi dintre pacienți au sechele neurologice reziduale.

Boala paralitică este mai obișnuită în rândul persoanelor vârstnice, al gravidelor și al persoanelor care fac eforturi intense sau suferă un traumatism în timpul simptomelor SNC. Amigdalectomia predispune la poliomielită bulbară, iar injecțiile i.m. cresc riscul paraliziei membrelor implicate.

Poliomielita asociată vaccinului

Până de curând în SUA s-a întâlnit poliomielită cauzată de vaccinul cu virus polio viu. Riscul de apariție a poliomielitei după vaccinarea orală este de un caz la 2,5 milioane de doze. Riscul este de aproape 2 000 de ori mai mare în rândul persoanelor imunocompromise, în special la cele cu hipo- sau agamaglobulinemie. Înainte de 1997, în SUA apăreau anual în medie 8 cazuri de poliomielită asociată vaccinării – atât la cei vaccinați, cât și la contacții lor. Odată cu schimbarea recomandărilor, mai întâi la un regim secvențial de vaccin cu virus polio inactivat (VPI) și virus polio oral (VPO) în 1997 și apoi la un regim exclusiv cu VPI în 2000, numărul de cazuri de poliomielită asociată vaccinului a scăzut. Din 1997 până în 1999 au fost raportate șase asemenea cazuri în Statele Unite; din 1999 nu au mai fost raportate cazuri.

Sindromul postpolio

Sindromul postpolio se prezintă ca un nou episod de scădere a forței musculare, fatigabilitate, fasciculații și dureri cu atrofie suplimentară a grupei musculare afectate în timpul bolii paralitice inițiale, avută cu 20-40 de ani în urmă. Sindromul este mai frecvent la femei și odată cu trecerea timpului după boala acută. Debutul este de obicei insidios, iar deficitul motor se extinde uneori spre mușchii neafectați în cursul bolii inițiale. Prognosticul este în general bun; evoluția spre agravarea deficitului motor este în general lentă, cu perioade de platou de 1-10 ani. Se crede că sindromul postpoliomielită este urmarea disfuncției progresive și pierderii neuronilor motori care au compensat funcția neuronilor pierduți în timpul infecției de origine, și nu infecției persistente sau reactivate cu virusul polio.

Alte enterovirusuri

În fiecare an, în SUA se estimează că apar 5-10 milioane de cazuri de boli simptomatice cauzate de enterovirusuri, altele decât virusul polio. Enterovirusurile sunt cauza cea mai frecventă de meningită aseptică și de boli febrile nespecifice la nou-născuți. Este mai probabil ca anumite sindroame clinice să fie determinate de anumite serotipuri **(Tabelul 97-1)**.

Boala febrilă nespecifică (gripa de vară)

Cea mai frecventă manifestare clinică a infecției cu enterovirusuri este o boală febrilă nespecifică. După o perioadă de incubație de 3-6 zile, pacienții prezintă un debut acut cu febră, stare generală alterată și cefalee. Cazurile ocazionale includ simptome ale tractului respirator superior, iar unele cazuri – greață și vomă. Simptomele durează deseori 3-4 zile, iar majoritatea cazurilor se remit într-o săptămână. În timp ce infecțiile cu alte virusuri respiratorii apar mai frecvent de la sfârșitul toamnei până la începutul primăverii, boala febrilă enterovirală apare deseori vara și la începutul toamnei.

Boala generalizată a nou-născutului

Cele mai grave infecții cu enterovirus la sugari apar în prima săptămână de viață, deși boala severă poate să apară până la vârsta de 3 luni. Nou-născuții prezintă deseori o afecțiune ce se aseamănă cu sepsisul bacterian, cu febră, iritabilitate și letargie. Modificările testelor de laborator includ leucocitoză cu deviere la stânga, trombocitopenie, valori crescute ale testelor funcției hepatice și pleiocitoză în LCR. Boala se poate complica cu miocardită și hipotensiune, hepatită fulminantă și coagulare intravasculară diseminată, meningită sau meningoencefalită, ori pneumonie. Poate fi dificil de deosebit infecția enterovirală natală de sepsisul bacterian, deși istoricul de boală cu aspect viral recentă la mamă oferă un indiciu.

Meningita aseptică și encefalita

La copii și la adulții tineri enterovirusurile sunt cauza a până la 90% dintre cazurile de meningită aseptică în care se poate identifica un agent etiologic. Pacienții cu meningită

TABELUL 97-1

MANIFESTĂRI ASOCIATE FRECVENT CU SEROTIPURILE DE ENTEROVIRUSURI

	SEROTIP(URI) AL(E) VIRUSULUI INDICAT	
MANIFESTARE	VIRUS COXSACKIE	ECOVIRUS (E) ȘI ENTEROVIRUS (ENT)
Conjunctivită hemoragică acută	A24	E70
Meningită aseptică	A2, 4, 7, 9, 10; B1–5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Encefalită	A9; B1–5	E3, 4, 6, 7, 9, 11, 18, 25, 30; Ent71
Exantem	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3–5	E4–7, 9, 11, 16–19, 25, 30; Ent71
Boala generalizată a nou-născutului	B1–5	E4–6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Boala mână-picior-gură	A5, 7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Herpangină	A1–10, 16, 22; B1–5	E6, 9, 11, 16, 17, 25, 30; Ent71
Miocardită, pericardită	A4, 9, 16; B1–5	E6, 9, 11, 22
Paralizie	A4, 7, 9; B1–5	E2–4, 6, 7, 9, 11, 18, 30; Ent70, 71
Pleurodinie	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1–6	E1–3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30
Pneumonie	A9, 16; B1–5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent68, 71

aseptică prezintă în mod tipic un debut acut cu febră, frisoane, cefalee, fotofobie și dureri la mișcarea globilor oculari. Greața și voma sunt de asemenea frecvente. Examinarea pune în evidență meningism, fără semne neurologice de focar; pot fi prezente și amețeli sau iritabilitate. În unele cazuri poate fi raportată o boală febrilă care se remite, dar reapare câteva zile mai târziu, împreună cu semnele de meningită. Alte manifestări sistemice pot oferi indiciile unei cauze enterovirale, incluzând diaree, mialgii, erupții, pleurodinie, miocardită și herpangină. Examenul LCR arată invariabil pleiocitoză; celulele din LCR arată o deviere de la predominanța neutrofilă spre cea limfocitară din prima zi de la prezentare, iar numărul total de celule nu depășește în general 1 000/µL. Glicorahia este de obicei normală (în contrast cu valoarea scăzută în oreion), iar proteinorahia, normală sau ușor crescută. Meningita bacteriană parțial tratată poate fi deosebit de greu de exclus uneori. Meningita enterovirală este mai frecventă vara și toamna în climatele temperate, în timp ce meningita virală de alte etiologii este mai frecventă iarna și primăvara. Simptomele dispar în mod obișnuit într-o săptămână, deși anomaliile LCR pot persista câteva săptămâni. Meningita enterovirală este de obicei mai severă la adulți decât la copii. Sechelele neurologice sunt rare, iar majoritatea pacienților au un prognostic excelent.

Encefalita enterovirală este mult mai rară decât meningita enterovirală aseptică. Cazurile ocazionale de meningită enterovirală intens inflamatorie pot fi complicate de o formă ușoară de encefalită, recunoscută din cauza letargiei progresive, a dezorientării și uneori a convulsiilor. Mai rar se poate dezvolta encefalita primară severă. Se estimează că 10-35% dintre cazurile de encefalită virală sunt determinate de enterovirusuri. Pacienții imunocompetenți au în general un prognostic bun.

Pacienții cu hipo- sau agamaglobulinemie sau cei cu imunodeficiență combinată severă pot dezvolta meningită sau encefalită cronică; aproximativ jumătate dintre ei au un sindrom asemănător dermatomiozitei, cu edem periferic, erupție și miozită. Ei pot avea și hepatită cronică. Pacienții pot dezvolta boala neurologică în timp ce primesc tratament de substituție cu imunoglobuline. Echovirusurile (în special echovirusul 11) sunt cei mai obișnuiți patogeni în această situație.

Boala paralitică produsă de enterovirusuri, altele decât virusul poliomielitei, apare sporadic și de obicei este mai puțin severă decât poliomielita. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de enterovirusul 70 sau 71 ori de virusul Coxsackie A7 sau A9. De asemenea, sindromul Guillain-Barré este asociat cu infecția cu enterovirus. În timp ce unele studii au sugerat o conexiune între enterovirusuri și sindromul de oboseală cronică, studii mai recente nu au demonstrat o astfel de asociere.

Pleurodinia (boala Bornholm)

Pacienții cu pleurodinie se prezintă cu un episod acut de febră și spasme de durere pleuritică sau durere abdominală superioară. Durerea toracică este mai frecventă la adulți, iar durerea abdominală este mai obișnuită la copii. Paroxismele de durere severă, asemănătoare unei lovituri de pumnal, durează de obicei 15-30 de minute și sunt asociate cu diaforeză și tahipnee. Febra crește într-o oră de la debutul paroxismelor și scade când durerea dispare. Mușchii implicați sunt sensibili la palpare și poate fi obiectivată o frecare pleurală. Leucograma și radiografia toracică sunt de obicei normale. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de virusul Coxsackie B și apar în timpul epidemiilor. Simptomele dispar în câteva zile, iar recurențele sunt rare. Tratamentul include administrarea de agenți antiinflamatori nesteroidieni sau aplicarea de căldură pe mușchii afectați.

Miocardita și pericardita

Se estimează că enterovirusurile ar cauza până la o treime dintre cazurile de miocardită acută. Virusul Coxsackie B și ARN-ul său au fost detectate în lichidul pericardic și în țesutul miocardic, în unele cazuri de miocardită și pericardită acute. Majoritatea cazurilor de miocardită sau pericardită enterovirală apar la nou-născuți, la adolescenți sau la adulții tineri. Mai mult de două treimi dintre pacienți sunt bărbați. Pacienții se prezintă deseori cu o infecție de tract respirator superior, urmată de febră, dureri toracice, dispnee, aritmii și ocazional insuficiență cardiacă. Frecătura pericardică este dovedită la jumătate dintre cazuri, iar electrocardiograma arată supradenivelarea segmentului ST sau anomalii de ST și de undă T. Nivelurile serice ale enzimelor miocardice sunt deseori crescute. Nou-născuții au în mod obișnuit boală severă, în timp ce majoritatea copiilor mai mari și a adulților se vindecă complet. Până la 10% dintre cazuri evoluează spre cardiomiopatie dilatativă cronică. Pericardita constrictivă cronică poate fi de asemenea o sechelă.

Exantemele

Infecția cu enterovirusuri este cauza principală de exanteme la copii, vara și toamna. În timp ce exantemele sunt asociate cu multe enterovirusuri, anumite tipuri au fost legate de sindroame specifice. Echovirusurile 9 și 16 au fost asociate frecvent cu exantem și febră. Erupțiile pot fi discrete rubeoliforme sau confluente, începând pe față și răspândindu-se pe trunchi și pe extremități. Echovirusul 9 este cea mai frecventă cauză de erupție rubeoliformă (discretă). Spre deosebire de erupția din rubeolă, cea enterovirală apare vara și nu este asociată cu limfadenopatie. Erupțiile de tip rozeolă apar după defervescență, cu macule și papule pe față și pe trunchi. Exantemul Boston, determinat de echovirusul 16, este o erupție de tip rozeolă. O varietate de alte erupții au fost asociate cu enterovirusurile, inclusiv eritemul polimorf (vezi Fig. 11-25) și leziuni veziculare, urticariene, peteșiale și purpurice. Apar și enanteme, inclusiv leziuni ce se aseamănă cu petele Koplik întâlnite în rujeolă (pojar) (vezi Fig. 11-2).

Boala mână-picior-gură

După o perioadă de incubație de 4-6 zile, pacienții cu boala mână-picior-gură prezintă febră, anorexie și stare generală alterată; aceste manifestări sunt urmate de dezvoltarea odinofagiei și a veziculelor (**Fig. 97-1A**; vezi și Fig. 11-23) pe mucoasa bucală și deseori pe limbă, și apoi de apariția de leziuni veziculoase sensibile pe fața dorsală a mâinilor, uneori cu implicarea palmelor. Veziculele pot forma bule și ulcerează rapid. Aproximativ o treime dintre pacienți au și leziuni pe palat, pe uvulă sau pe pilierii amigdalieni, iar o treime au erupții pe picioare (inclusiv pe tălpi) sau pe fese (Fig. 97-1B).

Boala este foarte contagioasă, cu rata transmiterii apropiată de 100% în rândul copiilor mici. Leziunile dispar de obicei într-o săptămână. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de virusul Coxsackie A16 sau de enterovirusul 71.

Epidemia cu enterovirus 71 din 1998 din Taiwan a determinat mii de cazuri de boală mână–picior–gură sau herpangină. Complicațiile severe au inclus afectarea SNC, miocardită și hemoragie pulmonară. Aproximativ 90% dintre cei care au decedat au fost copii cu vârsta ≥5 ani, iar decesul a fost asociat cu edem pulmonar sau hemoragie pulmonară. Afectarea SNC a inclus meningită aseptică, paralizie flască (similară celei observate în poliomielită) sau rombencefalită cu mioclonii și tremor sau ataxie. Vârsta medie a pacienților cu complicații ale SNC a fost de 2,5 ani, iar IRM în cazurile cu encefalită a relevat de obicei leziuni ale trunchiului cerebral. Urmărirea copiilor la 6 luni a arătat disfagie persistentă, paralizii ale nervilor cranieni, hipoventilație, scăderea forței musculare a membrelor și atrofie; la 3 ani au fost documentate sechele neurologice persistente, cu întârzierea dezvoltării și afectarea funcției cognitive.

Herpangina

Herpangina este determinată de obicei de virusul Coxsackie A și se prezintă ca un episod acut de febră, faringită,



A



B



C



D

FIGURA 97-1
A. Vezicule dureroase în gura unui pacient cu boala mână-picior-gură. ***B.*** Vezicule la nivelul tendonului lui Achile la un pacient cu boala mână-picior-gură. ***C.*** Leziuni de herpangină la nivelul palatului moale cauzate de virusul Coxsackie. ***D.*** Conjunctivită hemoragică acută produsă de enterovirusul 71. *(Imaginile sunt retipărite cu permisiune din Red Book 2009: Committee on Infectious Diseases, ed. 28. Folosite cu permisiunea Academiei Americane de Pediatrie.)*

odinofagie și leziuni papulo-veziculoase alb-gri pe o bază eritematoasă care ulcerează (Fig. 97-1*C*). Leziunile pot persista câteva săptămâni; sunt prezente pe palatul moale, pe pilierii anteriori ai amigdalelor și pe uvulă; sunt concentrate în porțiunea posterioară a cavității bucale. În contrast cu stomatita herpetică, herpangina enterovirală nu este asociată cu gingivită. Faringita limfonodulară acută asociată cu virusul Coxsackie A10 se prezintă ca noduli albi sau galbeni înconjurați de eritem, în orofaringele posterior. Leziunile nu ulcerează.

Conjunctivita hemoragică acută

Pacienții cu conjunctivită hemoragică acută se prezintă cu un episod acut de durere oculară severă, vedere neclară, fotofobie și secreții oculare apoase. Examinarea arată edem, chemozis și hemoragii subconjunctivale și deseori evidențiază cheratită punctată, precum și foliculi conjunctivali (Fig. 97-1*D*). Deseori este găsită adenopatie preauriculară. Epidemiile și răspândirea nosocomială au fost asociate cu enterovirusul 70 și cu virusul Coxsackie A24. Simptomele sistemice, incluzând cefaleea și febra, apar la 20% dintre cazuri, iar vindecarea este de obicei completă în 10 zile. Debutul brusc și durata scurtă a bolii ajută la deosebirea conjunctivitei hemoragice acute de alte infecții oculare, cum ar fi cele date de adenovirusuri și de *Chlamydia trachomatis*. Paralizia a fost asociată cu unele cazuri de conjunctivită hemoragică acută produsă de enterovirusul 70 în timpul epidemiilor.

Alte manifestări

Enterovirusurile sunt o cauză rară de pneumonie și de răceală comună la copii. Virusul Coxsackie B a fost izolat la autopsie din pancreasul câtorva copii cu diabet zaharat de tip 1; totuși majoritatea încercărilor de a izola virusul nu au avut succes. Alte boli asociate cu infecția cu enterovirusuri sunt parotidita, bronșita, bronșiolita, crupul, limfocitoza infecțioasă, polimiozita, artrita acută și nefrita acută.

DIAGNOSTIC

Izolarea enterovirusurilor în culturi de celule este procedura diagnostică tradițională. În timp ce culturile probelor din scaun, nazofaringe sau gât de la pacienții cu boli date de enterovirusuri sunt adesea pozitive, izolarea virusului din aceste localizări nu dovedește că este asociată direct cu boala, deoarece aceste zone sunt colonizate frecvent timp de săptămâni la pacienții cu infecții subclinice. Izolarea virusului din faringe este asociată cu boala mai probabil decât izolarea lui din scaun, deoarece virusul este eliminat după perioade mai scurte din faringe. Culturile din lichidul cefalorahidian (LCR), din ser, din lichidele din cavitățile corpului sau din țesuturi sunt pozitive mai rar, dar un rezultat pozitiv indică boala cauzată de enterovirus. În unele cazuri virusul poate fi izolat doar din sânge sau doar din LCR, așadar este important să se cultive din zone multiple. Culturile au probabilitate mai mare să fie pozitive mai devreme decât tardiv în cursul infecției. Cele mai multe enterovirusuri umane pot fi detectate în cursul primei săptămâni după inocularea în culturile de celule. Culturile pot fi negative ca urmare a prezenței anticorpilor neutralizanți, a lipsei sensibilității celulelor folosite sau a manevrării improprii a probelor. Virusul Coxsackie de tip A poate necesita inocularea în linii de cultură celulară speciale sau în șoareci sugari.

Identificarea serotipului enterovirusului este utilă în principal pentru studiile epidemiologice și, cu câteva excepții, are o mică utilitate clinică. Este important să se identifice infecțiile grave cu enterovirusuri în timpul epidemiilor și să se distingă tulpinile vaccinale de virus polio de alte enterovirusuri din faringe sau din fecale. Mostrele pentru cultura din scaun și din faringe, precum și probele de ser din faza acută și din cea de convalescență trebuie să fie recoltate de la toți pacienții suspecți de poliomielită. În absența culturii pozitive de LCR, o cultură pozitivă a scaunului obținută în primele două săptămâni de la apariția simptomelor este utilizată cel mai adesea pentru a confirma diagnosticul de poliomielită. Dacă este suspectată infecția cu virusul polio, trebuie recoltate două sau mai multe tampoane rectale și faringiene la interval de cel puțin o zi și cultivate pentru enterovirusuri cât mai repede. Dacă este izolat virusul polio, acesta trebuie trimis la CDC, pentru a fi identificat ca virus sălbatic sau din vaccin.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) a fost folosită pentru amplificarea acidului nucleic viral din LCR, din ser, din urină, din exsudatul faringian și din țesuturi. Un test PCR pan-enteroviral poate identifica toate enterovirusurile umane. Cu controalele adecvate, PCR a LCR are sensibilitate (70-100%) și specificitate (>80%) crescute și este mai rapid decât cultura. PCR din LCR are probabilitate mai mică să fie pozitiv când pacienții se prezintă la mai mult de trei zile de la debutul meningitei sau cu infecție cu enterovirusul 71; în aceste cazuri trebuie luat în calcul testul PCR din tamponul faringian sau rectal, deși este mai puțin specific decât cel din LCR.

Testul PCR din ser este de asemenea foarte sensibil și specific pentru diagnosticul bolii diseminate. PCR poate fi folositoare în special pentru diagnosticul și urmărirea bolii enterovirale la pacienții imunodeficienți care au primit un tratament cu imunoglobulină, ale căror culturi virale pot fi negative. Detectarea antigenilor este mai puțin sensibilă decât PCR.

Diagnosticul serologic al infecțiilor cu enterovirusuri este limitat de numărul mare de serotipuri și de lipsa unui antigen comun. Demonstrarea seroconversiei poate fi folositoare în cazuri rare pentru confirmarea rezultatelor culturilor, dar testarea serologică este de obicei limitată la studiile epidemiologice. Serul trebuie recoltat și congelat curând după debutul bolii și apoi din nou, patru săptămâni mai târziu. Măsurarea titrurilor de anticorpi neutralizanți este metoda cea mai exactă pentru determinarea anticorpilor; dozarea titrurilor anticorpilor care fixează complementul este de obicei mai puțin sensibilă. Titrurile de IgM specifică virusului sunt crescute atât în infecția acută, cât și în cea cronică.

TRATAMENT Infecțiile cu enterovirusuri

Cele mai multe infecții cu enterovirusuri sunt ușoare și se remit spontan; totuși, terapia de susținere intensivă poate fi necesară pentru bolile cardiace, hepatice

sau ale SNC. Imunoglobulinele pe cale intravenoasă, intrarahidiană sau intraventriculară au fost folosite cu succes evident pentru tratarea meningoencefalitei enterovirale cronice și a dermatomiozitei la pacienții cu hipo- sau agamaglobulinemie. Boala se poate stabiliza sau remite în timpul terapiei; în orice caz, starea unor pacienți se înrăutățește implacabil, în ciuda terapiei. Imunoglobulina i.v. previne adesea boala enterovirală severă la acești pacienți. Administrarea i.v. a imunoglobulinei cu titruri mari de anticorpi față de virusul infectant a fost utilizată în unele cazuri de infecție posibil letală la nou-născuți care se poate să nu fi avut anticorpi primiți de la mamă. Într-un studiu implicând nou-născuți cu infecții cu enterovirusuri, imunoglobulinele conținând titruri foarte mari de anticorpi împotriva virusului infectant au redus rata viremiei; totuși studiul a fost prea mic pentru arăta un beneficiu clinic substanțial. Nivelul de anticorpi anti-enterovirusuri variază în funcție de tipul de preparat de imunoglobuline. Deși pleconaril se află într-un studiu de fază 2 pentru infecția enterovirală severă la nou-născuți, nu mai este disponibil pentru uz compasional. Glucocorticoizii sunt contraindicați.

Practica spălării corecte a mâinilor și folosirea halatelor și a mănușilor sunt importante în limitarea transmiterii nosocomiale a enterovirusurilor în timpul epidemiilor. Precauțiile enterice sunt indicate timp de 7 zile după debutul infecțiilor cu enterovirusuri.

PREVENIREA ȘI ERADICAREA POLIOVIRUSULUI

(Vezi și Cap. 4) După un maxim de 57 879 de cazuri de poliomielită în SUA în 1952, introducerea vaccinului inactivat în 1955 și a vaccinului oral în 1961 a eradicat în final boala produsă de virusul polio de tip sălbatic în emisfera vestică. Această boală nu a mai fost înregistrată în Statele Unite din 1979, când au apărut cazuri în rândul grupurilor religioase care au refuzat imunizarea. În emisfera vestică paralizia cauzată de virusul polio de tip sălbatic a fost înregistrată ultima dată în 1991.



În 1988 Organizația Mondială a Sănătății a adoptat o rezoluție pentru eradicarea poliomielitei până în anul 2000. Din 1988 până în 2001 numărul cazurilor a scăzut în lume cu peste 99%, în 2001 fiind raportate sub 1 000 de cazuri confirmate. În 2002, totuși, erau 1 900 cazuri de poliomielită, circa 1 500 fiind raportate în India. Virusul polio de tip 2 varianta sălbatică nu a mai fost detectat în lume din 1999. Cele două Americi au fost declarate fără transmisia virusului polio de tip sălbatic în 1994, regiunea Pacificului de Vest, în 2000, iar regiunea europeană, în 2002. Numărul total de cazuri din lume a ajuns la limita de 498 în 2001. Totuși, din 2002 până în 2005, 21 de țări fără poliomielită au declarat cazuri importate din șase țări endemice pentru boală. Până în 2006 transmiterea virusului polio a fost redusă în majoritatea acestor 21 de țări. În 2009 au fost raportate 1 781 cazuri de poliomielită; 80% au fost din India, Nigeria, Pakistan și Afganistan, singurele țări în care poliomielita a rămas endemică (Tabelul 97-2). Poliomielita reprezintă o sursă de îngrijorare pentru călătorii neimunizați sau parțial imunizați. Importarea virusului polio în 20 de țări s-a reflectat în 20% dintre cazurile din 2009. Numărul de cazuri de virus polio de tipul sălbatic a rămas relativ constant din 2005 până în 2009, cu 1 315-1 997 de cazuri pe an. Printre țările care au raportat cazuri de virus polio de tip sălbatic în 2010, dar nu și în 2009, se numără Tadjikistan, Senegal și Nepal. Focarele epidemice de poliomielită din Europa și America de Nord au fost puse pe seama cazurilor importate din subcontinentul indian. Cu siguranță este necesară eradicarea globală a virusului polio pentru eliminarea riscului importării virusului sălbatic. Se crede că focarele de poliomielită au fost înlesnite de rata sub nivelul optim a vaccinării, de grupurile izolate de copii nevaccinați, de condițiile sanitare precare și de supraaglomerare, de condițiile improprii de păstrare a vaccinurilor și de nivelul scăzut de răspuns la unul dintre serotipurile din vaccin. În timp ce campania de eradicare globală a redus marcat numărul de cazuri de poliomielită endemică, au apărut îndoieli legate de cât de realistă poate fi eradicarea, având în vedere numărul mare de infecții asimptomatice și instabilitatea politică din țările în curs de dezvoltare.

Apariția focarelor de poliomielită din cauza virusului polio de toate cele trei tipuri derivat din vaccin a fost în creștere, în special în zonele cu rata mică de vaccinare. În Egipt au apărut 32 de cazuri de poliomielită cu virus derivat din vaccin în 1983-1993; în Republica Dominicană

TABELUL 97-2

CAZURILE DE POLIOMIELITĂ CONFIRMATE ÎN LABORATOR ÎN 2009

ȚARA	TIPUL TRANSMITERII	NR. DE CAZURI
India	Endemic	752[a]
Nigeria	Endemic	541[b]
Pakistan	Endemic	89
Ciad	Importat	66
Sudan	Importat	45
Guinea	Importat	43[c]
Afganistan	Endemic	38
Angola	Importat	29
Coasta de Fildeș	Importat	26
Altele[d]	Importat	142
Altele[e]	Derivate de la vaccin	10
Total		1 781

[a] Dintre aceste cazuri, 11 au fost derivate de la vaccin.
[b] Dintre aceste cazuri, 153 au fost derivate de la vaccin.
[c] Dintre aceste cazuri, unul a fost derivat de la vaccin.
[d] Benin, 20; Kenya, 19; Burkina Faso, 15; Nigeria, 15; Republica Centrafricană, 14; Mauritania, 13; Liberia, 11; Sierra Leone, 11; Uganda, 8; Togo, 6; Camerun, 3; Republica Democrată Congo, 3; Burundi, 2; Mali, 2.
[e] Republica Democrată Congo, 4; Somalia, 4; Etiopia, 2.
Sursa: Organizația Mondială a Sănătății.

și Haiti, 22 de cazuri în 2000-2001; în Indonezia au fost raportate 46 de cazuri în 2005; în Nigeria, 292 de cazuri în 2005-2009; în Republica Democrată Congo au fost raportate 20 de cazuri în 2005-2009; în alte țări au apărut mai puține cazuri. Aceste virusuri derivate din OPV s-au transformat într-un fenotip mai neurovirulent după un timp de circulație nedetectată (probabil peste 2 ani). Epidemia din Hispaniola a fost oprită rapid după vaccinări intensive cu OPV. În 2005 a apărut un caz de poliomielită cu virus derivat din vaccin la o femeie nevaccinată din SUA care se întorsese dintr-o vizită în America Centrală și de Sud. În același an a fost descoperit un copil imunodeprimat, nevaccinat din Minnesota, purtător al virusului derivat de la vaccin; investigații mai amănunțite au identificat 4 dintre cei 22 de copii ai aceleiași comunități ca fiind purtători ai virusului. Toți cei 5 copii erau asimptomatici. Aceste focare subliniază nevoia de menținere a unui nivel înalt de acoperire vaccinală și de supraveghere continuă a virusului circulant.

IPV este utilizat în majoritatea țărilor industrializate, iar OPV, în cele mai multe țări în curs de dezvoltare, inclusiv în cele în care poliomielita a fost sau încă este endemică. După câteva doze de OPV singur, rata de seropozitivitate pentru serotipurile de virus polio individual poate fi încă sub nivelul optim la copiii din țările în curs de dezvoltare; una sau mai multe doze suplimentare de IPV pot mări rata de seropozitivitate pentru aceste serotipuri. Împotriva unui anumit serotip, OPV monovalent conținând doar acel serotip este mai imunogen decât vaccinul trivalent datorită lipsei interferenței de la celelalte serotipuri. În timp ce injecțiile i.m. ale altor vaccinuri (vii sau atenuate) pot fi administrate concomitent cu OPV, injecțiile i.m. care nu sunt necesare trebuie evitate pe parcursul primei luni de după vaccinare, din cauza riscului paraliziei asociat vaccinului. Din 1988, în SUA este disponibil un vaccin cu potență mărită care conține virus inactivat.

OPV și IPV induc anticorpi care persistă cel puțin 5 ani. Ambele vaccinuri induc anticorpi IgG și IgA. Comparativ cu cei ce primesc IPV, cei care primesc OPV răspândesc mai puțin virusul și dezvoltă mai rar reinfecția cu virusul sălbatic după expunerea la virusul polio. Deși IPV este sigur și eficace, OPV are ca avantaje administrarea ușoară, costul redus și inducerea imunității intestinale, având ca rezultat reducerea riscului transmiterii în comunitate a virusului sălbatic. Datorită progresului continuu către eradicarea globală a poliomielitei (cu un risc redus de cazuri de import) și apariției continue a cazurilor de boală asociată cu vaccinul, în 2000 a fost recomandat în SUA un regim doar cu IPV pentru vaccinarea anti-polio în copilărie, cu administrarea de vaccin la vârstele de 2, 4, 6-18 luni și 4-6 ani. Înainte de administrarea OPV, trebuie discutat riscul de poliomielită asociat vaccinării. Recomandările de vaccinare la adulți sunt enumerate în **Tabelul 97-3**.

Există îngrijorare cu privire la întreruperea vaccinării, în cazul în care este eliminată răspândirea endemică a virusului polio. Printre motivele acestei îngrijorări se numără următoarele: virusul polio este răspândit de unele persoane imunodeprimate timp de peste 10 ani, virusul derivat din vaccin poate circula și cauza boală și tipul sălbatic de virus polio se găsește în multe laboratoare. Un sondaj național a început în octombrie 2002 pentru a încuraja laboratoarele să înlăture toate materialele inutile care conțin virusul polio de tip sălbatic și pentru a identifica laboratoarele care dețin virusul polio de tip sălbatic sau probe care pot conține virusul.

TABELUL 97-3

RECOMANDĂRILE PENTRU VACCINAREA ANTI-POLIO LA ADULȚI

1. Majoritatea adulților din SUA au fost vaccinați în timpul copilăriei și au risc scăzut de expunere la virusul de tip sălbatic în Statele Unite. Imunizarea este recomandată pentru cei cu risc mai mare de expunere decât populația generală, incluzând:
   a. călătorii în zonele în care virusul polio este sau poate fi epidemic ori endemic;
   b. membrii comunităților sau ai grupurilor populaționale cu boală cauzată de virusul polio de tip sălbatic;
   c. personalul din laborator care manevrează probe ce pot conține virusul polio de tip sălbatic; și
   d. personalul din domeniul sanitar în contact apropiat cu pacienții care pot excreta virusul polio de tip sălbatic.
2. Sunt recomandate trei doze de IPV pentru adulții care necesită imunizare. A doua doză ar trebui administrată la una-două luni după prima doză; a treia doză ar trebui administrată la 6-12 luni după a doua doză.
3. Adulții cu risc crescut de expunere la virusul polio de tip sălbatic și care au încheiat imunizarea primară ar trebui să mai primească o singură doză de IPV. Adulții care nu au încheiat imunizarea primară ar trebui să primească restul vaccinărilor cu IPV.

Abrevieri: IPV, vaccinul cu virus polio inactivat.
Sursa: Informații din LK Pickering (ed): *Red Book 2012: Committee on Infectious Diseases*, ed. 29.

REOVIRUSURILE

Reovirusurile sunt virusuri ARN dublu catenare ce cuprind trei serotipuri. Studiile serologice indică faptul că majoritatea oamenilor sunt infectați cu reovirusuri în timpul copilăriei. Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice sau provoacă o boală ușoară. O epidemie de infecții reovirale la copii a avut ca rezultat simptome minore de tract respirator superior. Reovirusurile sunt considerate o cauză rară de gastroenterită ușoară la sugari și la copii. Speculația privind asocierea reovirusului de tip 3 cu hepatita neonatală idiopatică și cu atrezia biliară extrahepatică se bazează pe prevalența mare a anticorpilor anti-reovirus la unii dintre acești pacienți și pe detectarea ARN-ului prin PCR în țesutul hepatobiliar, în unele studii. Două noi ortoreovirusuri (virusurile Melaka și Kampar) au fost asociate cu febră și cu afecțiune respiratorie acută în Malaezia.

CAPITOLUL 98

RUJEOLA



William J. Moss

DEFINIȚIE

Rujeola (pojarul) este o boală virală foarte contagioasă, caracterizată printr-o fază prodromală care include febră, tuse, coriză și conjunctivită, urmată de apariția erupției maculo-papuloase generalizate. Înainte de utilizarea pe scară largă a vaccinului, s-a estimat că rujeola era cauza a 5-8 milioane de decese anual în lume.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Prin vaccinarea anti-rujeolă s-a produs un progres remarcabil în reducerea incidenței și a mortalității rujeolei la nivel mondial. În cele două Americi vaccinarea intensivă și eforturile de supraveghere – bazate parțial pe strategia de succes a Organizației Panamericane a Sănătății, care a inclus campanii de vaccinare periodică națională (activități de imunizare suplimentară – AIS) – și acoperirea vaccinală mare au avut ca efect întreruperea transmiterii endemice a virusului rujeolic. În Statele Unite acoperirea vaccinală mare cu două doze de vaccin antirujeolic a eliminat transmiterea virusului rujeolic în 2000. Mai recent s-au înregistrat progrese în reducerea incidenței rujeolei și a ratei mortalității în Africa subsahariană după creșterea acoperirii vaccinale de rutină și asigurarea posibilității de vaccinare anti-rujeolică în timpul campaniilor de vaccinare în masă.

În 2003, Adunarea Mondială a Sănătății a emis o rezoluție prin care au solicitat imperios țărilor membre scăderea numărului de decese atribuite rujeolei cu 50% (comparativ cu estimările din 1999) până la sfârșitul anului 2005. Acest obiectiv a fost îndeplinit. Mortalitatea globală prin rujeolă a fost redusă și mai mult până în 2008; în timpul acelui an s-au estimat 164 000 de decese cauzate de rujeolă (marje: 115 000-222 000 de decese). Aceste reușite atestă importanța enormă a vaccinării antirujeolice din punctul de vedere al sănătății publice. Scopul global revizuit, după cum a fost enunțat în Viziunea și Strategia de Imunizare Globală 2006-2015 a Organizației Mondiale a Sănătății și a Fondului Națiunilor Unite pentru Copii, a fost reducerea mortalității globale prin rujeolă cu 90% până în 2010 (comparativ cu 757 000 de decese estimate în 2000).

ETIOLOGIE

Virusul rujeolic este un virus ARN sferic, nesegmentat, monocatenar, cu polaritate negativă, membru al genului *Morbilivirus*, din familia Paramyxoviridae. Rujeola a fost la origine o infecție zoonotică, apărută prin transmiterea interspecii, de la animale la om, a unui morbilivirus ancestral în urmă cu aproximativ 10 000 de ani, când populația umană atinsese un număr suficient care să susțină transmiterea virală. Deși virusurile ARN au în mod tipic o rată mare de mutații, virusul rujeolic este considerat un virus monotipic din punct de vedere antigenic, adică proteinele de suprafață responsabile de inducerea imunității protectoare și-au menținut structura antigenică în timp și spațiu. Semnificația acestei stabilități în sănătatea publică este faptul că vaccinul antirujeolic a fost dezvoltat în urmă cu decenii dintr-o singură tulpină de virus rujeolic și a rămas protectiv la nivel mondial. Virusul rujeolic este distrus de razele ultraviolete și de căldură, iar vaccinul antirujeolic cu virus atenuat menține aceste caracteristici, fiind necesar un lanț de răcire pentru transportul și depozitarea sa.

EPIDEMIOLOGIE

Virusul rujeolic este unul dintre cei mai contagioși agenți patogeni transmiși în mod direct. Pot apărea focare epidemice în comunități în care sub 10% dintre persoane sunt sensibile. Căile de transmitere sunt frecvente între persoanele care locuiesc împreună, între copiii de vârstă școlară și la personalul din domeniul sanitar. Nu există infecții cu virusul rujeolic latente sau persistente, nici rezervoare animale pentru acest virus. Așadar virusul rujeolic poate fi menținut în cadrul populației umane doar printr-un lanț continuu de infecții acute, care necesită o sursă continuă și indivizi sensibili. Nou-născuții devin sensibili când pierd anticorpii dobândiți pasiv de la mamă și dacă nu sunt vaccinați, se adaugă la mulțimea de noi indivizi sensibili.

Rujeola endemică are un tipar temporal tipic, caracterizat prin epidemii sezoniere anuale, suprapuse pe cicluri epidemice mai lungi de 2-5 ani sau chiar mai mult. În climatele temperate, izbucnirile anuale de rujeolă au loc la finalul iernii și la începutul primăverii. Acestea sunt

probabil atribuite rețelelor sociale care facilitează transmiterea (de exemplu, aglomerările de copii în școli) și factorilor de mediu care favorizează viabilitatea și transmiterea virusului rujeolic. Cazuri de rujeolă continuă să apară și în perioadele interepidemice în rândul populațiilor mari, dar cu o incidență mică. Ciclurile mai lungi, care au loc la câțiva ani, sunt rezultatul acumulării de persoane sensibile după cohorte de nașteri succesive și al scăderii numărului de persoane sensibile după o epidemie.

Rata de afectare secundară la persoanele sensibile care locuiesc în aceeași casă sau la contacții din instituții depășește în general 90%. Vârsta medie la care apare rujeola depinde de ratele de contact cu persoanele infectate, de reducerea anticorpilor protectivi materni și de acoperirea vaccinală. În contextul unei aglomerări urbane cu acoperire vaccinală mică, rujeola este o boală a sugarilor și a copiilor mici. Distribuția cumulativă poate atinge 50% până la vârsta de un an, cu o proporție semnificativă de copii care fac rujeolă până la 9 luni – vârsta la care are loc vaccinarea obișnuită în multe țări, conform recomandărilor din Programul Extins de Imunizare. Dacă acoperirea vaccinală este în creștere sau densitatea populației scade, distribuția vârstei se mută spre copiii mai mari. În asemenea situații, cazurile de rujeolă predomină la copiii de vârstă școlară. Sugarii și copiii mici, deși sensibili, dacă nu sunt protejați prin vaccinare, nu sunt expuși la virusul rujeolic cu o frecvență suficientă pentru a cauza o amploare mare a bolii la această grupă de vârstă. Pe măsură ce acoperirea vaccinală crește, distribuția vârstei de îmbolnăvire poate migra spre adolescență sau maturitate; această distribuție este observată în focarele epidemice de rujeolă din SUA și necesită vaccinare țintită antirujeolică la aceste grupe de vârstă.

Persoanele cu rujeolă sunt contagioase câteva zile înainte și după apariția erupției, când nivelul de virus rujeolic din sânge și din alte lichide corporale este cel mai mare și când tusea, coriza și strănutul, care facilitează răspândirea virusului, sunt cel mai severe. Contagiozitatea rujeolei înainte de recunoașterea bolii justifică eficiența măsurilor de carantină. Virusul rujeolic poate fi izolat din urină până la o săptămână după debutul erupției, iar răspândirea virusului de către copiii cu imunitatea celulară afectată poate fi prelungită.

Instituțiile medicale sunt locuri bine-cunoscute de transmitere a virusului. Copiii se pot prezenta la spital în timpul prodromului, când diagnosticul nu este evident, deși copilul este contagios și poate infecta contacții sensibili. Personalul medical poate să contracteze virusul rujeolic de la copiii infectați și să îl transmită la alții. Transmiterea nosocomială poate fi redusă prin precauțiile de izolare adecvate în cazul suspiciunii de rujeolă, prin administrarea vaccinului antirujeolic copiilor sensibili și personalului sanitar și prin documentarea imunizării împotriva rujeolei a personalului sanitar (dovada administrării celor două doze de vaccin antirujeolic sau detectarea anticorpilor anti-rujeolă).

Deoarece eforturile de control al rujeolei au succes tot mai mare, percepția publică a riscului de rujeolă se diminuează și este înlocuită de preocupări legate de eventualele efecte adverse asociate cu vaccinarea anti-rujeolă. Drept consecință, au apărut numeroase focare epidemice de rujeolă din cauza refuzului vaccinării din motive religioase sau filosofice sau din cauza temerilor nefondate legate de efectele adverse severe (vezi „Imunizarea activă“, mai jos).

PATOGENEZĂ

Virusul rujeolic se transmite în primul rând prin picăturile respiratorii la distanțe mici și mai rar prin mici particule de aerosoli care rămân suspendate în aer perioade lungi. Transmiterea aeriană pare să fie importantă în anumite situații, inclusiv în școli, în cabinetele medicale, în spitale și în spațiile publice închise. Virusul se poate transmite prin contactul direct cu secrețiile infectate, dar nu rezistă mult timp pe obiectele înconjurătoare.

Perioada de incubație a rujeolei este de circa 10 zile până la apariția febrei și 14 zile până la debutul erupției. Această perioadă poate fi mai mică la sugari și mai mare (până la 3 săptămâni) la adulți. Infecția debutează când virusul rujeolic se depozitează pe celulele epiteliale din tractul respirator, orofaringe sau conjunctive (**Fig. 98-1*A***). În timpul primelor două-patru zile de la infecție virusul rujeolic proliferează local în mucoasa respiratorie și se răspândește la ganglionii limfatici adiacenți. Ulterior virusul intră în torentul sangvin, în leucocitele infectate (în principal în monocite), producând viremia primară, care diseminează infecția la nivelul sistemului reticulo-endotelial. Replicarea ulterioară determină viremia secundară, care începe la 5-7 zile de la debutul infecției și diseminează virusul rujeolic în întregul corp. Replicarea virusului rujeolic în aceste organe țintă împreună cu răspunsul imun al gazdei sunt responsabile de semnele și simptomele rujeolei, care se manifestă la 8-12 zile după infecție și marchează finalul perioadei de incubație (Fig. 98-1*B*).

RĂSPUNSUL IMUN

Răspunsul imun al gazdei la virusul rujeolic este esențial pentru eliminarea virusului, pentru recuperarea clinică și pentru instalarea imunității pe termen lung (Fig. 98-1*C*). Răspunsul imun precoce nespecific (înnăscut) din timpul fazei prodromale include activarea celulelor *natural killer* (NK) și producția crescută de proteine antivirale interferon (IFN) α și IFN-γ. Răspunsul imun adaptativ constă în formarea de anticorpi specifici anti-rujeolă și răspunsul imun celular. Eficacitatea protecției anticorpilor anti-rujeolă este ilustrată de imunitatea oferită nou-născuților de anticorpii dobândiți pasiv de la mamă și de protejarea indivizilor sensibili după administrarea de imunoglobuline anti-rujeolă. Primul tip de anticorpi specifici anti-rujeolă produs după infecție este subtipul IgM, cu o comutare ulterioară la izotipurile predominante IgG1 și IgG4. Răspunsul prin anticorpi IgM este de obicei absent în cazul reexpunerii sau al revaccinării și servește drept marker al infecției primare.

Importanța imunității celulare la virusul rujeolic este dovedită prin capacitatea copiilor cu agamaglobulinemie (imposibilitatea congenitală de a produce anticorpi) de a se recupera în totalitate după rujeolă și de tabloul opus al celor cu deficite severe ale funcției limfocitelor T, care

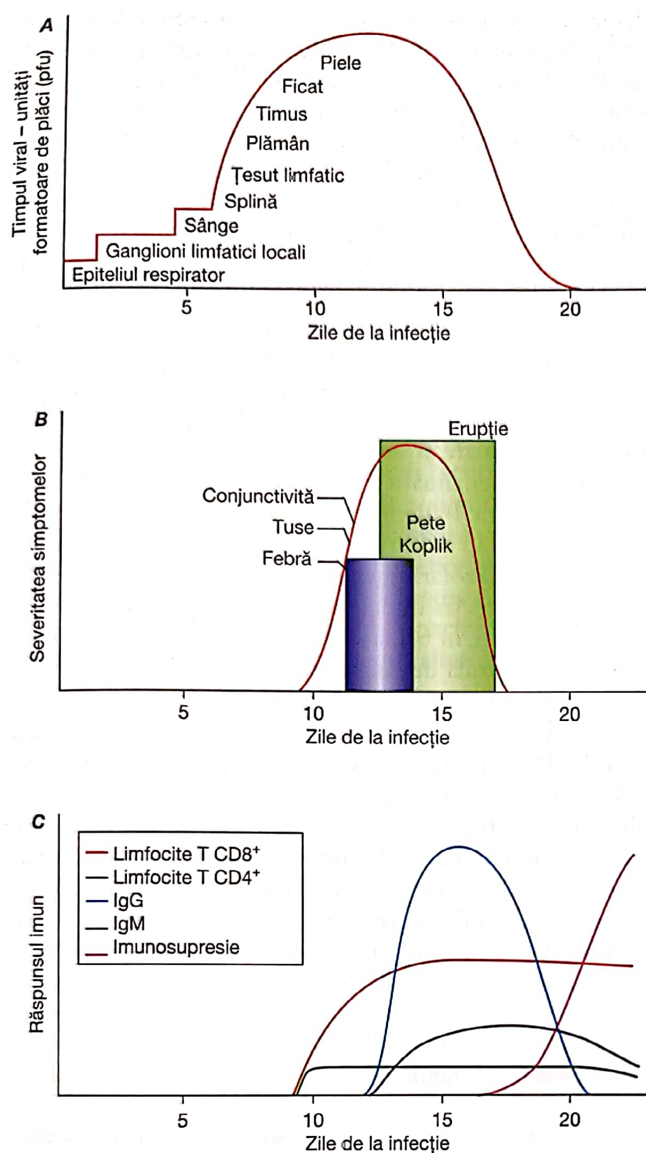


FIGURA 98-1
Infecția cu virusul rujeolic: patogeneză, manifestări clinice și răspunsul imun. ***A:*** Răspândirea virusului rujeolic, de la infecția inițială a tractului respirator până la diseminarea cutanată. ***B:*** Apariția semnelor și a simptomelor clinice, incluzând petele Koplik și erupția. ***C:*** Răspunsurile imune umoral (anticorpi) și celular la virusul rujeolic. Semnele și simptomele rujeolei apar simultan cu răspunsul imun al gazdei. *(Sursa: WJ Moss, DE Griffin: Nat Rev Microbiol 4:900, 2006.)*

dezvoltă frecvent forme severe sau fatale de boală. Răspunsul inițial predominant T_H1 (caracterizat de IFN-γ) este esențial pentru eliminarea virusului, iar răspunsul ulterior T_H2 (caracterizat de interleukina 4) promovează dezvoltarea anticorpilor specifici anti-rujeolă, esențiali în protecția împotriva reinfecției.

Se consideră că imunitatea protectivă împotriva virusului rujeolic de tip sălbatic durează toată viața. Memoria imunologică împotriva virusului rujeolic cuprinde atât producția continuă de anticorpi specifici anti-rujeolă, cât și circularea de limfocite T $CD4^+$ și $CD8^+$ specifice.

Totuși, răspunsul imun intens indus de infecția cu virusul rujeolic este asociată în mod paradoxal cu răspunsul redus la antigenii neînrudiți (virusuri non-rujeolice), care persistă câteva săptămâni sau luni după rezoluția bolii acute. Această stare de imunosupresie crește sensibilitatea la infecțiile secundare cu bacterii și virusuri care produc pneumonie și diaree și este responsabilă de o proporție substanțială din morbiditatea și mortalitatea asociate rujeolei. Răspunsurile de hipersensibilitate de tip întârziat menite să rememoreze antigeni, cum ar fi tuberculina, sunt suprimate, iar răspunsurile imune celular și umoral la antigeni noi sunt afectate. Au fost descrise reactivarea tuberculozei și remisiunea bolilor autoimune după rujeolă; ele sunt atribuite acestei stări de imunosupresie.

ABORDAREA PACIENTULUI Rujeola

Clinicienii trebuie să ia în calcul rujeola la pacienții care se prezintă cu febră și erupție generalizată, mai ales când se știe circulația virusului sau că pacientul are istoric de călătorii în zone endemice. Trebuie luate măsuri adecvate pentru prevenția transmiterii nosocomiale. Diagnosticul necesită confirmare de laborator, cu excepția epidemiilor mari, în care se poate stabili legătura epidemiologică cu un caz confirmat. Îngrijirea este în mare parte de susținere și constă în administrarea vitaminei A și a antibioticelor (vezi „Tratament", ulterior în acest capitol). Complicațiile rujeolei, incluzând infecțiile bacteriene secundare și encefalita, pot apărea după boala acută și necesită monitorizare atentă, mai ales la persoanele imunocompromise.

MANIFESTĂRI CLINICE

La majoritatea persoanelor semnele și simptomele de rujeolă sunt caracteristice (Fig. 98-1*B*). Febra și starea generală alterată, care debutează la aproximativ 10 zile după expunere, sunt urmate de tuse, coriză și conjunctivită. Severitatea acestor semne și simptome crește pe parcursul a 4 zile. Petele Koplik (vezi Fig. 11-2) apar pe mucoasa bucală cu circa două zile înainte de apariția erupției. Erupția caracteristică rujeolei (Fig. 11-3) debutează la două săptămâni după infecție, când manifestările clinice sunt cele mai severe, și semnalează răspunsul imun al gazdei la virusul replicativ. Pot fi prezente și cefalee, durere abdominală, vărsături, diaree și mialgii.

Petele Koplik (Fig. 11-2) sunt patognomonice pentru rujeolă și sunt alb-albăstrui, cu diametrul de 1 mm, înconjurate de eritem. Leziunile apar mai întâi pe mucoasa bucală, opus molarilor inferiori, cresc rapid ca număr și implică întreaga mucoasă bucală. Ele se estompează odată cu apariția erupției.

Erupția din rujeolă debutează ca macule eritematoase retroauriculare, pe gât și pe linia pilozității capilare. Erupția progresează către față, trunchi și brațe (Fig. 11-3), cu

implicarea picioarelor până la sfârșitul celei de-a doua zile. Pe trunchi și pe extremități apar zone de erupție confluentă și pot fi prezente și peteșii. Erupția se estompează lent în aceeași ordine în care a apărut, de obicei începând cu ziua a treia sau a patra de la debut. Rezoluția erupției poate fi urmată de descuamare.

Erupția caracteristică rujeolei poate să nu apară la pacienții cu imunitatea celulară alterată (de exemplu, la cei cu SIDA; Cap. 93) deoarece ea este consecința răspunsului imun celular. Aceste persoane au o rată mare de fatalitate și dezvoltă frecvent pneumonie cu celule gigantice cauzată de virusul rujeolic. Defectele limfocitelor T determinate de alte cauze decât infecția cu HIV-1 (de exemplu, de chimioterapie în cancer) sunt de asemenea asociate cu severitatea mai mare a rujeolei.

Un sindrom de rujeolă atipică, severă, a fost observat la primitorii de vaccin antirujeolic inactivat cu formol (utilizat în SUA din 1963 până în 1967 și în Canada până în 1970), ulterior expuși la virusul rujeolic de tip sălbatic. Erupția atipică debuta pe palme și plante și se răspândea centripet către extremitățile proximale și trunchi, cruțând fața. Erupția era inițial eritematoasă și maculo-papuloasă, dar progresa frecvent către forme veziculare, peteșiale sau spre leziuni purpurice (vezi Fig. 11-22).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al rujeolei include alte cauze de febră, erupție și conjunctivită, inclusiv rubeola, boala Kawasaki, mononucleoza infecțioasă, rozeola, scarlatina, febra pătată a Munților Stâncoși, infecțiile cu enterovirus sau adenovirus și sensibilitatea la medicamente. Rubeola este o boală mai ușoară, fără tuse și cu limfadenopatii specifice. Erupția din rozeolă (exantemul subit) apare după ce febra a scăzut. Limfocitoza atipică din mononucleoza infecțioasă contrastează cu leucopenia observată la copiii cu rujeolă.

DIAGNOSTIC

Rujeola este diagnosticată rapid pe baza caracteristicilor clinice de medicii familiarizați cu boala, mai ales în timpul epidemiilor. Petele Koplik (Fig. 11-2) sunt de mare ajutor, fiindcă ele apar devreme și sunt patognomonice. Diagnosticul clinic este mai dificil: (1) în timpul fazei prodromale; (2) când erupția este atenuată de anticorpii dobândiți pasiv sau de imunizarea anterioară; (3) când erupția este absentă sau întârziată la copiii imunocompromiși sau malnutriți sever, cu imunitatea celulară afectată; (4) în regiunile unde incidența rujeolei este mică și alți patogeni sunt responsabili de majoritatea bolilor cu erupție febrilă. Definiția rujeolei conform Centrului pentru Prevenirea și Controlul Bolilor cuprinde: (1) erupție maculo-papuloasă generalizată cu durată de cel puțin 3 zile; (2) febră de cel puțin 38,3°C (101°F) și (3) tuse, coriză sau conjunctivită.

Serologia este cea mai obișnuită metodă de diagnostic de laborator. Detecția IgM specifice anti-rujeolă într-o singură probă de ser sau de lichid oral este considerată diagnostică pentru infecția acută, ca și creșterea de patru ori sau mai mult a nivelului de anticorpi IgG în probele de ser dintre faza acută și cea de convalescență. Infecția primară la gazda imunocompetentă are ca urmare apariția de anticorpi care sunt detectabili în una-trei zile de la debutul erupției și ating niveluri maxime în două-patru săptămâni. Anticorpii specifici anti-rujeolă de tip IgM sunt detectabili după 4-5 zile sau mai mult de la debutul erupției și de obicei devin nedetectabili în decurs de 4-8 săptămâni de la debutul erupției.

Sunt disponibile câteva metode de dozare a anticorpilor anti-rujeolă. Testele de neutralizare sunt sensibile și specifice, iar rezultatele se corelează bine cu imunitatea protectivă; totuși aceste teste necesită propagarea virusului în culturi celulare și de aceea sunt scumpe și laborioase. Testele imunoenzimatice disponibile pe piață sunt folosite cel mai frecvent. Rujeola poate fi diagnosticată și prin izolarea virusului în culturi celulare din secrețiile respiratorii, din exsudate nazofaringiene și conjunctivale, din sânge sau din urină. Detecția directă a celulelor gigantice în secrețiile respiratorii, în urină sau în țesut obținut prin biopsie este o altă metodă de diagnostic.

Pentru detecția ARN-ului virusului rujeolic prin reacția de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază (RT-PCR) prin amplificarea ARN-ului extras din probele clinice sunt utilizați primeri din regiunile conservate ale genelor virusului rujeolic. Extrem de sensibile și de specifice, testele RT-PCR permit și identificarea și caracterizarea genotipurilor de virus rujeolic pentru studii epidemiologice moleculare și pot distinge tulpinile de virus de tip sălbatic de cele din vaccin.

TRATAMENT Rujeola

Nu există terapie antivirală specifică pentru rujeolă. Tratamentul constă în măsuri generale de susținere, precum hidratarea și administrarea de agenți antipiretici. Deoarece infecțiile bacteriene secundare sunt o cauză importantă de morbiditate și de mortalitate după rujeolă, managementul eficient al cazului include tratamentul antibiotic prompt la pacienții cu dovezi clinice de infecție bacteriană, inclusiv pneumonie sau otită medie. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* de tip b sunt cauze frecvente de pneumonie bacteriană după rujeolă; vaccinurile împotriva acestor patogeni probabil scad incidența infecțiilor bacteriene secundare după rujeolă.

Vitamina A este eficientă pentru tratamentul rujeolei și poate reduce marcat ratele morbidității și mortalității. Organizația Mondială a Sănătății recomandă administrarea în priză unică zilnic a 200 000 UI de vitamina A, două zile consecutiv, la toți copiii cu rujeolă în vârstă de ≥12 luni. La copiii mai mici sunt recomandate doze mai mici: 100 000 UI pe zi la copiii cu vârsta de 6-12 luni și 50 000 UI pe zi pentru copiii cu vârsta sub 6 luni. A treia doză este recomandată la două-patru săptămâni la

copiii cu deficiență dovedită de vitamina A. În timp ce în Statele Unite o astfel de deficiență nu este recunoscută pe scară largă, mulți copii americani cu rujeolă au de fapt un nivel seric scăzut de vitamina A și aceștia înregistrează morbiditate mare după rujeolă. Comitetul de Boli Infecțioase al Academiei Americane de Pediatrie recomandă administrarea timp de două zile consecutive de vitamina A la copiii spitalizați cu rujeolă sau complicațiile ei, precum și la copiii cu imunodeficiență; la cei cu dovezi oftalmologice de deficiență de vitamina A, absorbție intestinală defectuoasă, malnutriție moderată sau severă; sau la cei care au imigrat recent din zone cu rata mortalității mare prin rujeolă. Sunt disponibile formulări parenterale și orale de vitamina A.

Raportări neconfirmate au descris recuperarea femeilor însărcinate anterior sănătoase și a pacienților imunocompromiși cu pneumonie rujeolică, precum și a pacienților imunocompromiși cu encefalită rujeolică după tratamentul cu ribavirină în aerosoli și i.v. Totuși beneficiile clinice ale ribavirinei la pacienții cu rujeolă nu au fost demonstrate clar în studii clinice.

COMPLICAȚII

Majoritatea complicațiilor rujeolei implică tractul respirator și includ efectele replicării virale în sine și infecțiile bacteriene secundare. Laringo-traheobronșita acută (crupul) poate apărea în timpul rujeolei și poate avea ca efect obstrucția căilor aeriene, mai ales la copiii mici. Pneumonia cu celule gigantice determinată de replicarea virusului rujeolic la nivel pulmonar se poate produce la copiii imunocompromiși, inclusiv la cei cu infecție cu HIV-1. Mulți copii cu rujeolă dezvoltă diaree, care contribuie la malnutriție.

Majoritatea complicațiilor rujeolei se produc prin infecții bacteriene secundare ale tractului respirator, care sunt atribuite unei stări de imunosupresie ce persistă săptămâni sau luni după rujeola acută. Otita medie și bronhopenumonia sunt cele mai frecvente și pot fi cauzate de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* de tip b sau de stafilococi. Reapariția febrei sau persistența acesteia după apariția erupției sugerează infecție bacteriană secundară.

Complicațiile rare, dar grave ale rujeolei implică sistemul nervos central (SNC). Encefalomielita postrujeolică complică unul din 1 000 de cazuri, afectând mai mult copiii mai mari și adulții. Encefalomielita apare în decurs de două săptămâni de la debutul erupției și este caracterizată de febră, convulsii și diverse anomalii neurologice. Descoperirea demielinizării periventriculare, inducerea unui răspuns imun la proteina de bază mielinică și absența virusului rujeolic de la nivel cerebral sugerează faptul că encefalomielita postrujeolică este o boală autoimună declanșată de infecția cu virusul rujeolic. Alte complicații la nivelul SNC care se produc la luni sau ani după infecția acută sunt encefalita cu corpi de incluziune rujeolici (ECIR) și panencefalita subacută sclerozantă (PESS). Spre deosebire de encefalomielita postrujeolică, ECIR și PESS sunt cauzate de persistența infecției cu virusul rujeolic. ECIR este o complicație rară, dar fatală, care afectează indivizii cu imunitate celulară deficitară și are loc, în mod tipic, la câteva luni după infecție. PESS este o afecțiune lent progresivă caracterizată de convulsii și deteriorarea progresivă a funcțiilor cognitivă și motorie, soldată cu deces la 5-15 ani după infecția cu virusul rujeolic. PESS se dezvoltă mai ales la persoanele infectate cu virusul rujeolic la vârsta <2 ani.

PROGNOSTIC



Majoritatea persoanelor cu rujeolă se vindecă și dezvoltă imunitate protectivă pe termen lung la reinfecție. Rata de fatalitate în cazul rujeolei variză în funcție de vârsta medie la care se produce infecția, de statusul nutrițional și imunologic al populației, de acoperirea vaccinală anti-rujeolică și de accesul la serviciile medicale. La pacienții vaccinați anterior care se infectează, boala este mai puțin severă și rata mortalității este mult mai mică. În țările dezvoltate moare mai puțin de unul din 1 000 de copii cu rujeolă. În zonele endemice din Africa subsahariană, rata de fatalitate în rujeolă poate fi de 5-10% sau mai mult. Rujeola este o cauză majoră de mortalitate infantilă în taberele de refugiați și în rândul populațiilor migratorii, cu o rată de fatalitate de 20-30%.

PROFILAXIE

Imunizarea pasivă

Imunoglobulinele umane administrate imediat după expunere pot atenua manifestările clinice ale rujeolei. La persoanele imunocompetente, administrarea de imunoglobuline în primele 72 de ore de la expunere previne de obicei infecția cu virusul rujeolic și aproape întotdeauna previne rujeola manifestă clinic. Administrate în primele șase zile după expunere, imunoglobulinele încă împiedică sau modifică evoluția bolii. Profilaxia cu imunoglobuline este recomandată pentru contacții sensibili din locuință sau din spital, cu risc de a dezvolta rujeolă severă, mai ales copiii cu vârsta sub un an, persoanele imunodeprimate (inclusiv pacienții infectați cu HIV imunizați anterior cu vaccin cu virus rujeolic viu atenuat) și femeile însărcinate. Cu excepția sugarilor prematuri, copiii cu vârsta sub 6 luni sunt de obicei parțial sau complet protejați de anticorpii dobândiți pasiv de la mamă. Dacă rujeola e diagnosticată la mamă, toți copiii neimunizați din aceeași locuință trebuie să primească imunoglobuline. Doza recomandată este 0,25 mL/kgc administrată i.m. Persoanele imunocompromise trebuie să primească 0,5 mL/kgc. Doza maximă totală este de 15 mL. Imunoglobulinele i.v. conțin anticorpi anti-virusul rujeolic; doza uzuală de 100-400 mg/kgc oferă în general profilaxie adecvată pentru expunerea la rujeolă timp de trei săptămâni sau mai mult după administrarea de imunoglobuline i.v.

Imunizarea activă



Primul vaccin antirujeolic viu atenuat a fost creat prin trecerea tulpinei Edmonston în fibroblaste de embrion de pui, pentru a produce virusul Edmonston B, care a primit aprobarea în 1963 în SUA. Trecerile

ulterioare ale virusului Edmonston B au produs vaccinul Schwarz cu virus mai atenuat, ce reprezintă în prezent standardul în mare parte din lume. Tulpina Moraten („mai atenuată"), aprobată în 1968 și folosită în SUA, este strâns înrudită cu tulpina Schwarz din punct de vedere genetic.

Vaccinul antirujeolic liofilizat este relativ stabil, dar vaccinul reconstituit își pierde rapid potența. Vaccinurile antirujeolice cu virus viu atenuat sunt inactivate de lumină și de căldură și își pierd aproape jumătate din potență la 20°C și aproape întreaga potență la 37°C la o oră după reconstituire. Așadar lanțul de frig trebuie menținut înainte și după reconstituire. Anticorpii apar la 12-15 zile după vaccinare și ating maximul la una-trei luni. Vaccinurile antirujeolice sunt combinate frecvent cu alte vaccinuri vii atenuate, cum ar fi cel antiurlian și antirubeolic (ROR) și cele antiurlian, antirubeolic și antivaricelic (ROR-V).

Vârsta recomandată pentru prima vaccinare variază de la 6 la 15 luni și reprezintă o combinație între vârsta optimă pentru seroconversie și probabilitatea de infectare cu rujeolă înainte de vârsta respectivă. Proporția de copii care dezvoltă un nivel protectiv de anticorpi după vaccinarea antirujeolică este de aproximativ 85% la vârsta de 9 luni și 95% la 12 luni. Bolile comune ale copilăriei concomitente cu vaccinarea pot reduce nivelul răspunsului imun, dar ele nu sunt un motiv temeinic de a refuza vaccinarea. Vaccinurile antirujeolice au fost bine tolerate și imunogene la copiii și adulții infectați cu HIV-1, deși nivelul anticorpilor poate scădea. Din cauza severității potențiale a infecției cu tipul sălbatic al virusului rujeolic la copiii infectați cu HIV-1, vaccinarea antirujeolică este recomandată de rutină, cu excepția celor care sunt imunocompromiși sever. Vaccinarea antirujeolică este contraindicată la indivizii cu alte deficiențe severe ale imunității celulare, din cauza posibilității afectării infecțioase progresive pulmonare sau a SNC cu virusul vaccinal.

Durata imunității induse de vaccin este de câteva decenii sau chiar mai mult. Rata eșecului vaccinării secundare la 10-15 ani după imunizare este estimată la circa 5%, dar este probabil mai mică atunci când vaccinarea are loc după vârsta de 12 luni. Scăderea concentrațiilor de anticorpi nu implică în mod necesar pierderea completă a imunității protective: un răspuns imun secundar apare de obicei după reexpunerea la virusul rujeolic, cu creșterea rapidă a titrurilor de anticorpi în absența bolii evidente clinic.

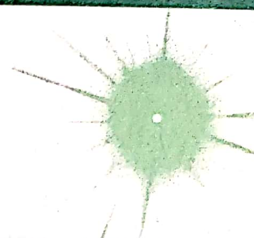
Dozele standard de vaccinuri antirujeolice aprobate în prezent sunt sigure pentru adulții și copiii imunocompromiși. Febra până la 39,4°C (103°F) apare la aproximativ 5% dintre primitorii de vaccin seronegativi, iar la 2% dintre primitorii de vaccin apare o erupție pasageră. A fost raportată trombocitopenie ușoară temporară, cu incidența de un caz la 40 000 de doze de vaccin ROR.

De la publicarea, în 1998, a unui raport care lansa ipoteza că vaccinul ROR poate cauza autism și un sindrom de inflamație intestinală, atenția publică s-a canalizat pe această presupusă asociere. Evenimentele care au urmat publicării acestui raport au dus la scăderea acoperirii vaccinale în Marea Britanie și oferă o lecție importantă despre interpretarea greșită a dovezilor epidemiologice și comunicarea publică a rezultatelor științifice. Publicația care a inițiat îngrijorarea a cuprins o serie de 12 cazuri de copii cu o deficiență regresivă de dezvoltare și enterocolită cronică; 9 dintre aceștia aveau autism. În 8 dintre cele 12 cazuri, părinții au asociat debutul întârzierii dezvoltării cu vaccinarea ROR. Această simplă asociere temporală a fost interpretată și prezentată greșit ca o posibilă relație cauzală, mai întâi de către principalul autor al studiului și apoi de media și de publicul larg. Ulterior câteva analize sistematice comprehensive și studii epidemiologice suplimentare au infirmat dovezile asocierii cauzale dintre vaccinarea ROR și autism.

PERSPECTIVE DE ERADICARE A RUJEOLEI

Progresul înregistrat în controlul global al rujeolei a readus în discuție eradicarea bolii. Spre deosebire de eradicarea virusului polio, eradicarea virusului rujeolic nu va ridica probleme din cauza răspândirii îndelungate a virusurilor vaccinale potențial virulente și a rezervoarelor virale din mediu. Totuși, în comparație cu eradicarea variolei, sunt necesare niveluri mai mari de imunizare a populației pentru a întrerupe transmiterea virusului rujeolic, personal sanitar mai experimentat pentru administrarea vaccinului, iar oprirea răspândirii prin detectarea cazurilor și vaccinarea contacților va fi mai dificilă din cauza contagiozității dinaintea debutului erupției. Noi instrumente, precum administrarea vaccinului antirujeolic sub formă de aerosoli, vor facilita campaniile de vaccinare în masă. În ciuda progresului enorm, rujeola rămâne o cauză importantă de mortalitate infantilă globală ce poate fi prevenită prin vaccin și continuă să producă epidemii în comunitățile cu acoperire vaccinală mică din țările industrializate.

CAPITOLUL 99
RUBEOLA



Laura A. Zimmerman ■ Susan E. Reef

Rubeola a fost considerată în trecut o variantă de rujeolă sau scarlatină. Abia la mijlocul anilor 1900 a fost izolat agentul viral al rubeolei. După o epidemie de rubeolă în Australia, la începutul anilor 1940, oftalmologul Norman Gregg a observat apariția cataractei congenitale la copiii ale căror mame raportaseră rubeolă în timpul primelor luni de sarcină și a fost descris pentru prima dată sindromul de rubeolă congenitală (SRC).

ETIOLOGIE

Virusul rubeolic este membru al familiei Togaviridae și singurul membru al genului *Rubivirus*. Acest virus anvelopat, cu ARN monocatenar, măsoară 50-70 nm în diametru. Proteina sa centrală (*core*) este înconjurată de o anvelopă monostratificată din lipoproteine, cu prelungiri ascuțite care conțin două glicoproteine, E1 și E2. Există un singur tip antigenic de virus rubeolic, iar oamenii sunt singurul său rezervor cunoscut.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Deși patogeneza rubeolei postnatale (dobândite) a fost bine documentată, datele legate de anatomia patologică sunt limitate din cauza gravității reduse a bolii. Virusul rubeolic se transmite de la persoană la persoană prin picăturile respiratorii. Implantarea primară și replicarea din nazofaringe sunt urmate de răspândirea la ganglionii limfatici. Ulterior se produce viremia, care la femeile însărcinate se soldează cu infectarea placentei. Replicarea virusului în placentă poate conduce la infectarea organelor fătului. Anatomia patologică a SRC la fătul infectat este bine descrisă, aproape toate organele fiind infectate; totuși patogeneza SRC nu este bine definită. La nivel tisular infecția cu virusul rubeolic are diverse efecte, de la lipsa impactului evident la distrugerea celulară. Semnul specific al infecției fetale este cronicizarea, cu persistența pe parcursul dezvoltării intrauterine și timp de până la un an după naștere.

Indivizii cu rubeolă dobândită pot răspândi virusul cu 7 zile înainte de apariția erupției și până la 5-7 zile după. Atât infecțiile clinice, cât și cele subclinice sunt considerate contagioase. Sugarii cu SRC pot răspândi mari cantități de virus din secrețiile corporale, mai ales din gât și din urină, până la vârsta de un an. Epidemiile de rubeolă, inclusiv în context nosocomial, au avut drept sursă cazuri inițiale de SRC. Astfel, doar persoanele imune la rubeolă ar trebui să intre în contact cu sugarii cu SRC sau care sunt infectați congenital cu virusul rubeolic, dar nu prezintă semne de SRC.

EPIDEMIOLOGIE

Cea mai mare epidemie recentă de rubeolă din Statele Unite a avut loc în 1964-1965, cu aproximativ 12,5 milioane de cazuri, având ca rezultat circa 20 000 de cazuri de SRC. De la introducerea programului de vaccinare antirubeolică de rutină în SUA, în 1969, numărul cazurilor de rubeolă raportate anual a scăzut cu peste 99%; rata vaccinării antirubeolice a fost de peste 90% la copiii cu vârsta de 19-35 de luni din 1995 și peste 95% la preșcolari și la cei care intră în clasa I, din 1980. În 1989, în SUA a fost stabilit obiectivul eliminării rubeolei și a SRC, iar în 2004 un grup de experți a fost de părere că rubeola nu mai era o boală endemică în această țară. Criteriile utilizate pentru a dovedi lipsa transmiterii endemice au inclus incidența mică a bolii, seroprevalența anticorpilor anti-rubeolă mare la nivel național, epidemiile rare și izolate (număr mic de cazuri) și lipsa transmiterii endemice a virusului (constatată prin secvențiere genică). În SUA, întreruperea transmiterii endemice a virusului rubeolic se menține din 2001.



Deși rubeola și SRC nu mai sunt endemice în Statele Unite, ele rămân probleme importante de sănătate publică la nivel mondial. Numărul cazurilor de rubeolă raportate în lume în 1999 a fost de aproximativ 900 000; a scăzut treptat la 165 000 în 2007. Totuși acesta este subestimat, deoarece în multe țări cazurile sunt identificate prin sistemele de supraveghere a rujeolei, care nu sunt specifice pentru rubeolă. În țările în curs de dezvoltare apar 110 000 de cazuri de SRC în anii nonepidemici.

MANIFESTĂRI CLINICE

Rubeola dobândită

Rubeola dobândită este caracterizată de erupție maculo-papuloasă generalizată care durează de obicei până la trei zile (**Fig. 99-1**). Până la 50% dintre infecțiile cu virusul rubeolic pot fi subclinice sau inaparente. Erupția este de obicei ușoară și poate fi mai dificil de observat la persoanele cu pielea mai închisă la culoare. La copii de obicei erupția este primul semn al bolii. Totuși, la copiii mai mari și la adulți erupția e precedată de un prodrom de 1-5 zile, care poate include subfebrilități, stare generală alterată și simptome ale tractului respirator superior. Perioada de incubație este de 14 zile (variază de la 12 la 23 de zile).

În timpul celei de-a doua săptămâni de la expunere se pot observa limfadenopatii, mai ales occipitale și retroauriculare. Deși rubeola dobândită este considerată o boală benignă, la adulții infectați, mai ales la femei, sunt frecvente și artralgiile și artrita. Trombocitopenia și encefalita sunt complicații mai rare.

Sindromul de rubeolă congenitală

Cea mai gravă consecință a infecției cu virusul rubeolic se poate produce când femeia se infectează în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru. Complicațiile pot include avort spontan, moarte fetală, naștere prematură sau naștere de făt viu, dar cu defecte congenitale. Sugarii infectați cu rubeolă intrauterin pot avea o serie de defecte fizice (**Tabelul 99-1**), care afectează cel mai frecvent ochii, urechile și cordul.



FIGURA 99-1
Erupție maculo-papuloasă rubeolică ușoară la un copil.

TABELUL 99-1

MANIFESTĂRI FRECVENTE PASAGERE SAU PERMANENTE LA COPIII CU SINDROMUL DE RUBEOLĂ CONGENITALĂ

MANIFESTĂRI PASAGERE	MANIFESTĂRI PERMANENTE
Hepatosplenomegalie	Deficit de auz/surditate
Pneumonită interstițială	Defecte congenitale cardiace (persistența canalului arterial, stenoza de arteră pulmonară)
Trombocitopenie cu purpură/peteșii (de exemplu, eritropoieză dermică sau „sindromul brioșă cu coacăze")	Defecte oculare (cataractă, cornee opacă, microftalmie, retinopatie pigmentară, glaucom congenital)
Anemie hemolitică	
Radiotransparență osoasă	
Retard de creștere intrauterină	Microcefalie
Adenopatii	
Meningoencefalită	Sechele ale sistemului nervos (retard psihic și motor, autism)

Această constelație de defecte severe la naștere este cunoscută sub numele de *sindromul de rubeolă congenitală*. Pe lângă manifestările permanente, există multe manifestări fizice tranzitorii, inclusiv trombocitopenie cu purpură/peteșii (de exemplu, eritropoieză dermică, „sindromul brioșă cu coacăze"). Unii copii se pot naște cu infecție congenitală cu virusul rubeolic, dar nu au semne și simptome vizibile ale SRC și sunt considerați doar sugari cu infecție congenitală cu virusul rubeolic.

DIAGNOSTIC

Rubeola dobândită

Diagnosticul clinic al rubeolei dobândite este dificil din cauza asemănării cu multe boli eruptive, a tabloului clinic variat și a frecvenței mari a bolii ușoare sau subclinice. Afecțiuni care pot fi similare rubeolei includ scarlatina, rozeola, toxoplasmoza, eritemul infecțios (a cincea boală eruptivă), rujeola și afecțiunile cu limfadenopatii suboccipitale și retroauriculare. De aceea dovedirea în laborator a infecției cu virusul rubeolic este considerată singurul mod de a confirma boala acută.

Testele de laborator în infecția cu virus rubeolic se realizează prin metode serologice și virusologice. Pentru rubeola dobândită, diagnosticul serologic este cel mai obișnuit și constă în determinarea anticorpilor IgM în serul unui pacient în fază acută sau creșterea de patru ori a titrului de anticorpi IgG în serul recoltat între faza acută și faza de convalescență. Testele ELISA de detectare a IgM sunt considerate cele mai precise pentru diagnosticul serologic,

dar sunt acceptate și testele indirecte. După infecția cu virusul rubeolic, anticorpii IgM pot fi decelabili până la 6 săpămâni. În cazul unui rezultat negativ pentru IgM din probe recoltate mai devreme de 5 zile după apariția erupției, testele serologice trebuie repetate. Deși rară, reinfecția cu virus rubeolic este posibilă, iar anticorpii IgM pot fi prezenți. Pentru a detecta creșterea titrului IgG caracteristică bolii acute, serul de fază acută trebuie recoltat în decurs de 7-10 zile după debutul bolii, iar serul din faza de convalescență, la 14-21 de zile după prima probă.

Testul de aviditate a IgG este folosit împreună cu detectarea IgG. Anticorpii cu aviditate mică indică infecție recentă. Anticorpii cu aviditate mare (maturi) indică cel mai probabil o infecție produsă cu cel puțin două luni în urmă. Acest test diferențiază infecția primară de reinfecție.

Virusul rubeolic poate fi izolat din sânge și din nazofaringe în timpul fazei prodromale și timp de două săptămâni după apariția erupției. Totuși, având în vedere că secreția virusului la indivizii cu rubeolă dobândită este maximă puțin înainte de sau până la 4 zile după debutul erupției, acesta este momentul optim pentru recoltarea probelor pentru culturile virale. Detectarea ARN-ului rubeolic prin reacția în lanț a polimerazei cu revers-transcriptază (RT-PCR) este o tehnică dezvoltată mai recent pentru diagnosticul rubeolei.

Sindromul de rubeolă congenitală

Diagnosticul clinic de SRC este întemeiat când un sugar prezintă o combinație de cataractă, deficit de auz și defecte cardiace; acest tipar este întâlnit la aproximativ 10% dintre sugarii cu SRC. Totuși, ca și în cazul rubeolei dobândite, este recomandat diagnosticul de laborator, mai ales deoarece majoritatea caracteristicilor clinice sunt nespecifice și pot fi asociate cu alte infecții intrauterine. Diagnosticul precoce al SRC ușurează intervenția medicală adecvată pentru deficitele specifice și grăbește implementarea măsurilor de control al infecției.

Testele diagnostice utilizate pentru confirmarea SRC includ teste serologice și izolarea virusului. La un sugar cu SRC, anticorpii IgM pot fi prezenți până la un an după naștere. În unele cazuri IgM pot să nu fie detectabili până la vârsta de o lună, așadar sugarii care au simptome compatibile cu SRC, dar serologie negativă trebuie retestați la o lună. Un titru seric de IgG anti-rubeolă care persistă mai mult decât timpul normal după transferul pasiv de anticorpi IgG materni (un titru de anticorpi anti-rujeolă care nu scade cu rata așteptată de înjumătățire lunară) este un alt criteriu serologic utilizat în confirmarea SRC.

În infecția congenitală, virusul rubeolic este izolat mai frecvent din exsudate faringiene și mai rar din urină și din lichidul cefalorahidian. Sugarii cu rubeolă congenitală pot excreta virusul până la un an, dar probele pentru izolarea virusului sunt mai probabil pozitive dacă sunt recoltate în primele 6 luni de la naștere. Virusul rubeolic la sugarii cu SRC poate fi detectat și prin RT-PCR.

Diagnosticul rubeolei la gravide

În SUA este recomandat screeningul pentru anticorpii IgG anti-rubeolă ca parte din supravegherea prenatală obișnuită. Gravidele cu testul serologic pentru anticorpii IgG pozitiv sunt considerate imune. Femeile însărcinate sensibile trebuie vaccinate postpartum.

O femeie însărcinată sensibilă expusă la virusul rubeolic trebuie testată pentru anticorpii IgM și pentru creșterea de patru ori a nivelului IgG între fazele acută și de convalescență, pentru a determina dacă a fost infectată în timpul sarcinii. Femeile însărcinate cu dovezi de infecție acută trebuie monitorizate clinic și trebuie determinată vârsta gestațională la momentul infecției materne, pentru a stabili riscul fătului. Dintre femeile infectate cu virusul rubeolic în primele 11 săptămâni de sarcină, până la 90% nasc un copil cu SRC; în cazul infecției materne în timpul primelor 20 de săptămâni de sarcină, rata SRC este de 20%.

TRATAMENT **Rubeola**

Nu este disponibilă nicio terapie specifică pentru infecția cu virusul rubeolic. Este adecvat tratamentul simptomatic pentru diverse manifestări, precum febră și artralgii. Imunoglobulinele nu previn infecția rubeolică după expunere, de aceea nu sunt recomandate ca profilaxie postexpunere. Deși imunoglobulinele pot modifica sau atenua simptomele, acestea pot crea un sentiment de siguranță nejustificat: s-au născut copii cu rubeolă congenitală din mame care au primit imunoglobuline la scurt timp de la expunere. Administrarea de imunoglobuline ar trebui luată în considerare doar la o femeie însărcinată care a fost expusă la rubeolă și nu ia în considerare întreruperea sarcinii sub nicio formă. În astfel de cazuri, administrarea a 20 mL de imunoglobuline i.m. în primele 72 de ore de la expunere poate reduce – dar nu elimină – riscul de rubeolă.

PROFILAXIE

După izolarea virusului rubeolic la începutul anilor 1960 și producerea unei pandemii devastatoare, a fost dezvoltat și aprobat un vaccin anti-rubeolă în 1969. În prezent majoritatea vaccinurilor antirubeolice utilizate în lume sunt combinații pentru rujeolă și rubeolă (RR) sau de formulări pentru rujeolă, oreion, rubeolă (ROR). Este disponibil un vaccin tetravalent – rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă (RORV) –, dar nu este utilizat pe scară largă.

Povara infecției rubeolice pentru sănătatea publică este măsurată în primul rând prin numărul cazurilor de SRC. Epidemia de rubeolă din anii 1964-1965 din SUA a cuprins peste 30 000 de infecții în timpul sarcinii. SRC s-a produs la 20 000 de sugari născuți vii, incluzând peste 11 000 de sugari cu surditate, peste 3 500 cu cecitate și aproape 2 000 cu retard mental. Costul epidemiei a depășit

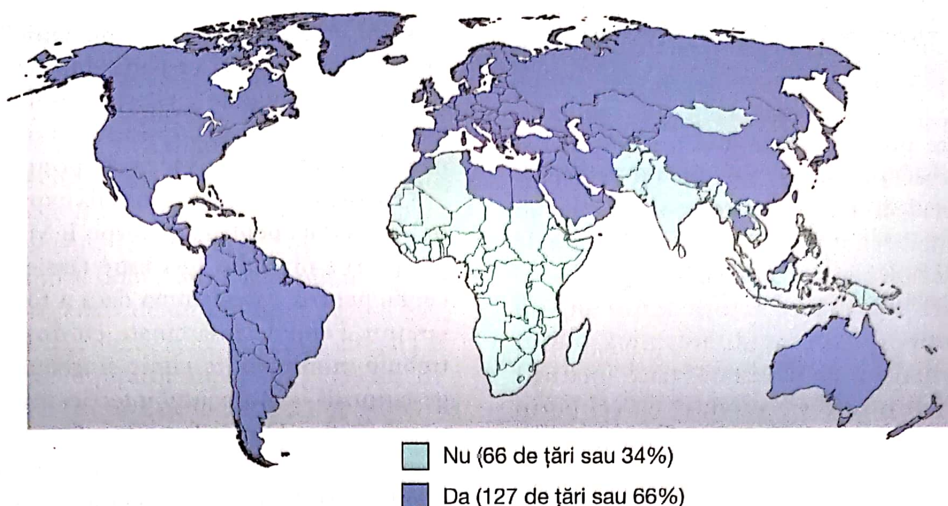


FIGURA 99-2
Țările care utilizează vaccinul antirubeolic în Programul Național de Imunizare, 2008. [Din Organizația Mondială a Sănătății: Rubeola, Modulul 11, în Baza imunologică pentru seriile de imunizare (The Immunological Basis for Immunization Series.) Geneva, OMS, 2009 (*http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241596848/en/index.html*).]

1,5 miliarde de dolari. În 1982, costul per copil cu SRC a fost estimat la peste 200 000 de dolari.

În majoritatea țărilor există puține dovezi documentate care să elucideze epidemiologia SRC. În țările în curs de dezvoltare au fost raportate cazuri grupate de SRC, iar studiile au arătat că, înainte de introducerea programului de imunizare, incidența SRC era de 0,1-0,2 la 1 000 de născuți vii în timpul perioadelor endemice și de 1-4 la 1 000 de născuți vii în perioadele epidemice. Acolo unde circulă virusul rubeolic și femeile la vârsta gestațională sunt sensibile, vor continua să apară cazuri de SRC.

Cea mai eficientă metodă de a preveni rubeola dobândită și SRC este vaccinarea cu vaccin antirubeolic. O doză induce seroconversia la ≥95% dintre persoanele cu vârsta peste un an. Se consideră că imunitatea este de lungă durată, probabil pe viață. Cel mai frecvent utilizat vaccin la nivel global este derivat din tulpina virală RA27/3. Recomandările actuale pentru vaccinarea de rutină în SUA constau în administrarea unei prime doze de vaccin ROR la vârsta de 12-15 luni și a celei de-a doua doze la 4-6 ani. Grupurile țintă pentru vaccinarea antirubeolică în toate țările includ copiii cu vârsta mai mare de un an, adolescenții și adulții fără dovada certă a imunizării, indivizii care trăiesc în grupuri aglomerate (de exemplu, studenții, personalul militar, lucrătorii în asistența copilului sau în domeniul sanitar) și femeile sensibile pre- și postnatal.

Din cauza riscului teroretic de transmitere a virusului rubeolic viu atenuat din vaccin la fătul în dezvoltare, nu este recomandată vaccinarea antirubeolică la gravide. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 28 de zile după administrarea vaccinului antirubeolic. În studiile de urmărire a 680 de femei care erau gravide fără să știe și care au primit vaccin antirubeolic nu s-a născut niciun copil cu SRC. Administrarea unui vaccin antirubeolic în timpul sarcinii nu reprezintă o indicație de întrerupere a sarcinii.

Din 2008, 127 (66%) dintre cele 193 de țări membre ale OMS au recomandat includerea vaccinului antirubeolic în programul de vaccinare de rutină la copii (**Fig. 99-2**). Acoperirea vaccinală variază mult în rândul țărilor membre, Europa și regiunile americane raportând acoperire de peste 90%. În regiunile americană, europeană și a Pacificului de Vest s-au stabilit ca obiective controlul și eliminarea rubeolei și a SRC. Celelalte trei regiuni (est-mediteraneană, a Asiei de Sud-Est și africană) nu au încă asemenea obiective.

CAPITOLUL 100

OREIONUL (PAROTIDITA EPIDEMICĂ)



Steven Rubin ■ Kathryn M. Carbone

DEFINIȚIE

Oreionul (parotidita epidemică) este o infecție virală acută, sistemică, asociată în mod clasic cu tumefacția uneia sau a ambelor glande parotide.

AGENTUL ETIOLOGIC

Oreionul este cauzat de virusul urlian, un paramixovirus cu genom ARN nesegmentat, cu polaritate negativă, alcătuit din 15 384 de baze, care codează nouă proteine. Nucleoproteina, fosfoproteina și proteina polimerază participă la replicarea virală și, împreună cu ARN-ul genomic, formează ribonucleocapsida. Ribonucleocapsida este înconjurată de o anvelopă derivată de la gazdă, bistratificată lipidică și conținând proteinele neuraminidază-hemaglutinină (NH) și de fuziune (F), care sunt responsabile de legarea virusului de celule și de penetrarea lui și constituie ținte majore ale anticorpilor neutralizanți. Funcțiile celorlalte proteine virale (mică hidrofobă, matrice, V și I) sunt mai puțin înțelese. Secvența genică mică hidrofobă este foarte variabilă și reprezintă baza celor 13 genotipuri (A-M), utilizate mai ales în scopuri epidemiologice moleculare.

EPIDEMIOLOGIE

Oreionul este endemic în întreaga lume, cu epidemii care au loc la fiecare 3-5 ani la populația nevaccinată. Incidența globală anuală estimată este de 100-1 000 de cazuri la 100 000 de locuitori în țările fără programe naționale de vaccinare antiurliană, unde până la vârsta adultă practic întreaga populație se infectează. După introducerea vaccinului antiurlian din 1967, în SUA numărul de cazuri raportate a scăzut; până în 2001, acest număr a scăzut de la peste 150 000 la sub 300 – o reducere de 99,8% față de nivelul prevaccin. În 2006 SUA au înregistrat cea mai mare epidemie din ultimii peste 20 de ani, cu 6 584 de cazuri raportate. Această epidemie a fost precedată de epidemii în Marea Britanie (2004-2005) și urmată de epidemii în Canada. Dovezi epidemiologice convingătoare asociază genotipul viral G cu epidemiile din toate cele trei țări. Majoritatea cazurilor au avut loc la studenții cu vârsta de 18-23 de ani, cei mai mulți fiind vaccinați în copilăria precoce. Aceste epidemii sunt probabil rezultatul unor circumstanțe concomitente, incluzând (1) situații care favorizează răspândirea virusurilor respiratorii printre adulți (de exemplu, rezidența în cămine studențești), (2) scăderea imunității oferite de vaccin de-a lungul timpului, (3) lipsa circulației endemice a tipului sălbatic de virus care să accentueze periodic răspunsul imun indus de vaccin și (4) epidemia globală continuă de oreion (cauzată de lipsa programelor de vaccinare sau de ratele mici de vaccinare, unde există aceste programe). În timp ce în epoca pre-vaccin sau la începuturile vaccinării oreionul era o boală a copilăriei, în prezent majoritatea cazurilor din SUA apar la adulți tineri vaccinați anterior.

PATOGENEZĂ

Omul este singura gazdă naturală pentru infecția cu virusul urlian. Perioada de incubație a oreionului este de aproximativ 19 zile (interval 7-23 de zile). Virusul se transmite pe cale respiratorie, prin intermediul picăturilor aeriene, al salivei și al obiectelor de uz comun. Virusul urlian este răspândit în mod obișnuit cu o săptămână înainte și o săptămână după debutul simptomelor, deși la indivizii vaccinați această fereastră pare să fie mai îngustă. Persoanele sunt cele mai contagioase cu una-două zile înainte de debutul simptomelor clinice. Replicarea primară are loc în mucoasa nazală sau în epiteliul tractului respirator superior. Se pot infecta și celulele mononucleare și celulele din ganglionii limfatici regionali; asemenea infectare favorizează apariția viremiei și crește riscul unei game largi de reacții inflamatorii acute. Locurile clasice de replicare a virusului includ glandele salivare, testiculele, pancreasul, ovarele, glandele mamare și sistemul nervos central (SNC).

Se cunosc puține date despre anatomia patologică a oreionului, deoarece boala este rareori fatală. Virusul se multiplică bine în epiteliul glandular, dar parotidita clasică nu este o componentă necesară a oreionului. Glandele afectate conțin infiltrate cu celule mononucleare perivasculare și interstițiale și au hemoragie și edem important.

Necroza celulelor ductelor epiteliale și acinare este evidentă în glandele salivare și în epiteliul germinativ al tubilor seminiferi din testicule. Cel mai probabil virusul ajunge în lichidul cefalorahidian (LCR) prin plexul coroid sau prin tranzitul celulelor mononucleare în timpul viremiei plasmatice. Deși datele relevante sunt limitate, encefalita urliană tipică pare să fie secundară răspândirii respiratorii și este probabil un proces parainfecțios, fapt sugerat de demielinizarea perivenoasă, infiltratul inflamator perivascular format din celule mononucleare și relativa cruțare a neuronilor. Deși rară, encefalita presupusă primară a fost asociată cu izolarea virusului urlian din țesutul cerebral. Au fost descoperite dovezi ale răspândirii prin placentă și intrauterine, atât la începutul, cât și la finalul gestației.

MANIFESTĂRI CLINICE

Până la jumătate dintre infecțiile cu virus urlian sunt asimptomatice sau conduc la simptome respiratorii nespecifice. Infecțiile inaparente sunt mai frecvente la adulți decât la copii. Prodromul oreionului constă în febră mică, stare generală alterată, cefalee și anorexie. Parotidita epidemică – debut acut prin tumefacția unilaterală sau bilaterală a glandei parotide sau a altor glande salivare, cu durată de peste două zile, fără altă cauză evidentă – are loc în 70-90% dintre infecțiile simptomatice, de obicei în decurs de 24 de ore după apariția simptomelor prodromale, dar uneori chiar la o săptămână după. Parotidita este bilaterală de obicei, deși cele două părți pot să nu aibă afectare sincronă. Afectarea unilaterală este documentată în aproximativ o treime dintre cazuri. Tumefacția parotidei este însoțită de sensibilitatea acesteia și de obliterarea spațiului dintre lobul urechii și unghiul mandibulei (**Fig. 100-1** și **100-2**). Pacientul acuză frecvent otalgie, disfagie și dificultate la vorbire. Orificiul ductului Stenon este de obicei eritematos și edemațiat. Glandele submaxilare și sublinguale sunt implicate mai rar decât glanda parotidă și aproape niciodată nu sunt singurele afectate. Edemul glandular crește câteva zile, apoi scade gradual, dispărând într-o săptămână. Sialadenita recurentă este o sechelă rară a parotiditei epidemice. În 6% dintre cazurile de oreion, obstrucția drenajului limfatic secundar edemului glandelor salivare bilateral poate conduce la edem presternal ce lasă godeu, asociat frecvent cu adenită submandibulară și rar cu edem supraglotic, potențial letal.

Orhiepididimita este următoarea manifestare ca frecvență a oreionului, apărând în 15-30% dintre cazuri la bărbații în postpubertate, cu afectare bilaterală în 10-30% dintre acele cazuri. Orhita, însoțită de febră, apare tipic în timpul primei săptămâni de parotidită, dar se poate produce până la 6 săptămâni după sau în absența sa. Testiculul este dureros și are consistență crescută și poate fi mărit de câteva ori; această afectare se remite de obicei într-o săptămână. Atrofia testiculară are loc la jumătate dintre bărbații afectați. Sterilitatea după oreion este rară, deși fertilitatea scăzută este estimat să apară la 13% dintre cazurile de orhită unilaterală și la 30-87% dintre cele de orhită bilaterală. Ovarita apare la 5% dintre femeile cu oreion și poate fi asociată cu durere abdominală joasă și vărsături, dar este asociată doar rareori cu sterilitate sau menopauză prematură. Infecția cu virusul urlian la femeile în postpubertate se poate manifesta și ca mastită.

Pleiocitoza LCR dovedită indică faptul că virusul urlian invadează SNC în circa 50% dintre cazuri; totuși afectarea simptomatică a SNC, tipic sub formă de meningită aseptică, are loc în sub 10% dintre cazuri, cu predominanță masculină. Simptomele de meningită aseptică (redoarea cefei, cefalee și vertij) apar la 5 zile după parotidită și pot fi prezente frecvent și în absența afectării parotidei. În primele 24 de ore, în LCR pot predomina leucocitele polimorfonucleare (1 000-2 000 celule/μL), dar din



FIGURA 100-1
Copil cu oreion. Observați mărirea clasică a parotidei submandibular și preauricular (*De la Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor*).

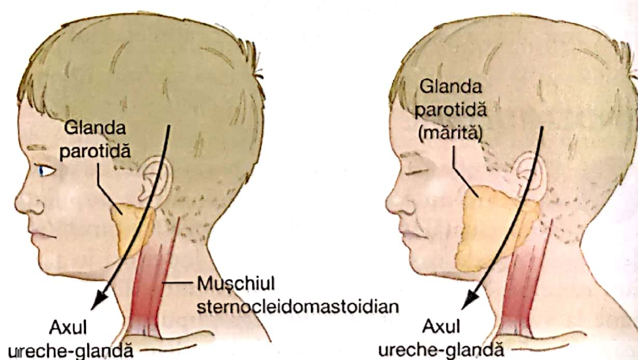


FIGURA 100-2
Reprezentare schematică a glandei parotide infectate cu oreion (dreapta) comparată cu glanda normală (stânga). Un ganglion limfatic cervical mărit este de obicei posterior de linia imaginară. (*Reprintat cu permisiunea A Gershon et al: Mumps, în* Krugman's Infectious Diseases of Children, *11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p 392.*)

a doua zi aproape toate celulele sunt limfocite. Glicorahia poate fi scăzută și proteinorahia mare, un model care amintește de meningita bacteriană. Meningita urliană este o manifestare autolimitată fără risc semnificativ de deces sau sechele pe termen lung. Paraliziile de nervi cranieni au condus ocazional la sechele permanente, mai ales la surditate. Incidența raportată de surditate asociată cu oreionul variază între 1 la 1 000 și 1 la 100 000. În 0,1% dintre infecții virusul urlian poate cauza encefalită, care se manifestă prin febră mare, alterarea marcată a stării de conștiență, convulsii și semne neurologice de focar. Pot fi prezente modificări electroencefalografice. La supraviețuitori se observă uneori sechele permanente, iar infecțiile la adulți au un prognostic prost mai frecvent decât cele la copii. Rata mortalității asociate cu encefalita urliană este de 1,5%. Alte probleme ale SNC asociate ocazional cu oreionul includ ataxia cerebeloasă, pareza facială, mielita transversă, hidrocefalia, sindromul Guillain-Barré, paralizia flască și modificările de comportament.

Pancreatita urliană, manifestată prin durere abdominală, se produce în doar 4% dintre infecții, dar este dificil de diagnosticat din cauza faptului că nivelul seric crescut al amilazei poate fi asociat fie cu parotidita, fie cu pancreatita. Rămâne controversată asocierea etiologică dintre virusul urlian și diabetul zaharat juvenil. Miocardita și fibroelastoza endocardică sunt rare și autolimitate, dar pot reprezenta complicații severe ale infecției cu virusul urlian; totuși au fost raportate anomalii electrocardiografice asociate cu oreionul în până la 15% dintre cazuri. Alte complicații rare includ tiroidita, nefrita, artrita, boala hepatică, cheratouveita și purpura trombocitopenică. Alterarea funcției renale este frecventă, dar nefrita severă, posibil letală, este rară. Rămâne de discutat dacă numărul excesiv de avorturi spontane este asociat cu oreionul gestațional. Oreionul în sarcină nu pare să conducă la naștere prematură, greutate mică la naștere sau malformații fetale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În timpul unei epidemii de oreion diagnosticul se pune ușor la pacienții cu parotidită și cu istoric recent de expunere; totuși, când incidența bolii este mică, trebuie luate în calcul alte cauze de parotidită și sunt necesare teste de laborator pentru confirmarea diagnosticului. Cauzele infecțioase de parotidită includ alte virusuri (de exemplu, HIV, Coxsackie, paragripal de tip 3, gripal A, Epstein-Barr, adenovirus, parvovirus B19, virusul coriomeningitei limfocitare, herpesvirusul uman 6), bacterii Gram-pozitive, micobacterii atipice, speciile *Bartonella*. Rareori, alte bacterii Gram-negative sau anaerobe sunt asociate cu parotidita. Parotidita poate apărea și în contextul sarcoidozei, al sindromului Sjögren, al sindromului Mikulicz, al sindromului Parinaud, al uremiei, al diabetului zaharat, al ingerării de apret de rufe cu amidon, al malnutriției, al cirozei și al unor tratamente medicamentoase. Parotidita unilaterală poate fi cauzată de obstrucția ductală, de chisturi și de tumori. În absența parotiditei sau a măririi de volum a altei glande salivare, pot predomina simptomele altor viscere și/sau ale SNC și e necesar diagnosticul de laborator. Trebuie luate în calcul și alte entități când apar manifestări atribuibile oreionului la alte organe decât glanda parotidă. Torsiunea testiculară poate produce o formațiune scrotală dureroasă asemănătoare celei din orhita urliană. Alte virusuri (de exemplu, enterovirusurile) pot cauza meningită aseptică, indistinctibilă clinic de cea cauzată de virusul urlian.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Diagnosticul de laborator este bazat pe detectarea antigenului viral sau a ARN-ului ori pe serologie. Antigenii virali pot fi detectați prin colorare imunofluorescentă specifică virusului urlian a probelor clinice direct sau, mai frecvent, după incubarea probelor în culturi de celule. Mai frecvent virusul urlian este detectat ca ARN viral prin RT-PCR, considerată mai rapidă, mai sensibilă și mai specifică decât detectarea virusului viu prin teste de imunofluorescență; totuși, rezultatele fals-negative nu sunt neobișnuite cu niciuna dintre metode. Tipic virusul este testat din materialul obținut de pe tamponul faringian, deși a fost detectat în LCR, în urină și în lichidul seminal. În ciuda frecvenței aparent mari a viremiei, virusul urlian a fost izolat din sânge doar rareori, posibil din cauza prezenței anticorpilor specifici. În probele de urină, presupușii inhibitori ai PCR reduc valoarea relativă a metodelor de testare a ARN-ului.

Diagnosticul serologic al oreionului (un răspuns IgM pozitiv sau creșterea semnificativă a titrului de IgG în serul din faza de convalescență față de serul din faza acută) este obținut tipic prin tehnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Diagnosticul serologic are în prezent o valoare limitată: anticorpii IgM sunt detectați în sub 20% dintre cazuri la indivizii imunizați, iar titrurile de IgG din faza de convalescență sunt rareori mai mari decât cele din faza acută. Așadar în prezent capacitatea detecției ARN-ului sau a antigenului viral pentru confirmarea cazurilor este mult mai mare decât aceea a serologiei. Testele tradiționale și cele care necesită multă muncă, precum fixarea complementului, inhibarea hemaglutinării și neutralizarea virusului, sunt efectuate rar în prezent. Principalul dezavantaj al înlocuirii acestor metode serologice funcționale cu metoda mai rapidă ELISA este că aceasta din urmă identifică toți anticorpii, inclusiv pe cei non-neutralizanți (neprotectivi). Așadar un individ poate fi seropozitiv prin metoda ELISA, dar fără a avea un nivel protectiv de anticorpi. Deși există o puternică legătură între prezența anticorpilor neutralizanți anti-virusul urlian și protecția față de boală, nu există un titru de anticorpi absolut predictiv pentru protecția serologică; în această privință oreionul diferă față de alte infecții respiratorii, precum rujeola.

PROFILAXIE

Vaccinarea este singura măsură practică de control; în SUA raportul cost-beneficiu pentru vaccinarea antiurliană este >13 pentru costurile directe (costurile medicale) și >24

pentru costurile sociale (incluzând scăderea productivității pentru pacienți și îngrijitorii lor). Câteva vaccinuri antiurliene sunt folosite în întreaga lume; în SUA este utilizată doar tulpina vie atenuată Jeryl Lynn. Recomandările actuale cuprind vaccinarea antiurliană ca parte a vaccinului combinat trivalent rujeolă-oreion-rubeolă (ROR) (MMR-H®) sau tetravalent rujeolă-oreion-rubeolă-varicelă (RORV) (ProQuad®). Vaccinul monovalent (MumpsVax®) nu este disponibil pe scară largă.

Înainte de administrarea vaccinului antiurlian, medicii trebuie să consulte cele mai recente recomandări din partea Comitetului Consultativ privind Practicile de Imunizare (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP). Recomandările actuale pentru copii precizează administrarea a două doze de vaccin antiurlian: prima doză la prima sau după prima aniversare, iar a doua doză nu mai devreme de o lună după prima. În SUA copiii primesc frecvent a doua doză între 4 și 6 ani.

În 2009 ACIP a revizuit recomandările pentru dovada imunizării antiurliene la personalul din domeniul sanitar, care trebuie să includă (1) documentarea administrării a două doze de vaccin antiurlian viu, (2) dovezi de laborator ale imunității sau confirmarea bolii prin teste de laborator sau (3) nașterea înainte de 1957. Pentru personalul medical nevaccinat născut înainte de 1957, fără dovezi de laborator ale imunizării sau ale confirmării oreionului, unitățile sanitare trebuie să ia în calcul administrarea a două doze de vaccin ROR la intervalul adecvat; în timpul unei epidemii de oreion este recomandată vaccinarea acestor persoane.

Vaccinul antiurlian conține virus viu atenuat. Nu este recomandat la gravide, la persoanele care au avut reacții alergice potențial letale la componentele vaccinurilor sau la cei cu imunosupresie primară sau secundară semnificativă clinic. (Pentru detalii, vezi ghidurile ACIP pe website-ul CDC). Ocazional au fost raportate reacții febrile sau parotidită curând după vaccinarea antiurliană. Reacțiile alergice după vaccinare (de exemplu, erupție și prurit) sunt rare și de obicei ușoare și autolimitate. Complicațiile mai grave, precum meningita aseptică, au fost asociate cauzal cu anumite tulpini virale, dar nu cu tulpina Jeryl Lynn.

Imunizarea împotriva oreionului este asociată cu dezvoltarea de anticorpi neutralizanți, deși nu a fost stabilită încă o corelație specifică a protecției. Seroconversia are loc la 95% dintre cei care primesc tulpina Jeryl Lynn; totuși eficiența vaccinului este de 80% după o doză și de 90% după două doze. Datele recente indică scăderea ratei de seropozitivitate odată cu trecerea timpului de la vaccinare. Deși este general acceptat faptul că virusul urlian este monotipic din punct de vedere serologic, au fost detectate diferențe antigenice între tulpinile virale. Nu este clar dacă aceste diferențe pot duce la scăpare imună. Rolul răspunsului imun celular este neclar, dar există dovezi că acesta poate ajuta la limitarea răspândirii virusului și a complicațiilor.

TRATAMENT Oreionul

Oreionul este în general o boală benignă, autolimitată. Tratamentul parotiditei și al altor manifestări clinice este simptomatic și de susținere. Administrarea de analgezice și aplicarea de comprese calde sau reci în zona parotidiană pot fi utile. Durerea testiculară poate fi minimizată prin aplicarea locală de comprese reci și susținerea ușoară a scrotului. Pot fi utilizate și blocurile anestezice. Nici administrarea de corticosteroizi, nici incizia tunicii albuginee nu sunt utile în orhita severă. Informații neconfirmate de la un număr mic de pacienți cu orhită sugerează că administrarea de interferon α-2b subcutanat poate ajuta la păstrarea organului și a fertilității. Puncția lombară este practicată ocazional pentru a diminua cefaleea asociată meningitei. Imunoglobulinele antiurliene nu s-au dovedit eficiente în prevenirea oreionului și nu sunt recomandate ca tratament sau profilaxie postexpunere.

Mulțumiri

Autorii mulțumesc și recunosc meritul dr. Anne Gersohn, autoarea acestui capitol în edițiile anterioare ale tratatului Harrison – Principiile medicinei interne.

CAPITOLUL 101

RABIA ȘI ALTE INFECȚII CU RHABDOVIRUSURI

Alan C. Jackson

RABIA

Rabia este o boală infecțioasă acută a sistemului nervos central (SNC), rapid progresivă, care afectează oamenii și animalele și este cauzată de infecția cu virusul rabic. Infecția este transmisă de obicei de la vectorii animale. Rabia are formele encefalitică și paralitică, ce evoluează spre deces.

AGENTUL ETIOLOGIC

Virusul rabic este membru al familiei Rhabdoviridae. Două genuri din această familie, *Lyssavirus* și *Vesiculovirus*, conțin specii care determină boli la om. Virusul rabic este un lyssavirus care infectează un grup mare de animale și cauzează boli neurologice grave când este transmis la om. Virusul cu ARN monocatenar are un genom nesegmentat, cu polaritate negativă (antisens), care conține 11 932 de nucleotide și codează cinci proteine: proteina nucleocapsidică, fosfoproteina, proteina matricei, glicoproteina și o proteină mare polimerază. Variantele de virus rabic, care pot fi caracterizate de secvențe nucleotidice distincte, sunt asociate cu rezervoare animale specifice. Au fost raportate încă cinci virusuri nonrabice din genul *Lyssavirus* care determină o boală cu tablou clinic asemănător rabiei. Virusul stomatitei veziculare, un veziculovirus, cauzează vezicule și ulcerații la bovine, cabaline și alte animale și o boală sistemică, ușoară, autolimitată la om (vezi „Alte rhabdovirusuri", mai jos în acest capitol).

EPIDEMIOLOGIE



Rabia este o infecție zoonotică ce apare la diverse mamifere din jurul lumii, cu excepția Antarcticii și a unor insule. Virusul rabic se transmite la om de obicei prin mușcătura unui animal infectat. Rabia canină este endemică în multe țări sărace în resurse sau cu resurse limitate și continuă să fie o amenințare pentru om, mai ales în Asia și în Africa (vezi „Considerații globale"); rabia canină endemică a fost eliminată din SUA și din majoritatea țărilor bogate. Rabia este endemică la speciile sălbatice și au fost identificate mai multe rezervoare animale în diverse țări. Datele de urmărire din 2008 consemnează 6 841 de cazuri de rabie confirmată la animale în Statele Unite (inclusiv în Puerto Rico). Doar 7% dintre cazuri au fost la animale domestice, incluzând 294 de cazuri la pisici, 75 la câini și 59 la bovine. Rezervoarele sălbatice din America de Nord, incluzând lilieci, ratoni, sconcși și vulpi, au infecție endemică, implicând una sau mai multe variante virale la fiecare specie (**Fig. 101-1**). Are loc „răspândirea" rabiei la alte specii sălbatice sau la animale domestice. Variante de virus rabic la lilieci există în fiecare stat, cu excepția statului Hawaii, și sunt responsabile de majoritatea cazurilor de rabie umană cu sursă indigenă din SUA. Rabia la raton este endemică pe întreaga coastă de est a Statelor Unite. Rabia la sconcs este prezentă în statele din vestul mijlociu, cu alt focar în California. Rabia la vulpi se întâlnește în Texas, New Mexico, Arizona și Alaska.

Variantele de virus rabic izolate de la om sau la alte mamifere pot fi identificate prin amplificare și secvențiere RT-PCR sau prin caracterizare cu anticorpi monoclonali. Aceste tehnici sunt utile în cazurile de la om fără istoric cunoscut de expunere. În lume majoritatea cazurilor de rabie la om sunt transmise de la câini în țările cu rabie canină endemică și de la un câine la altul, iar cazurile umane pot fi importate de călători care se întorc din astfel de regiuni. În America de Nord boala la om este asociată de obicei cu transmiterea de la lilieci; în aceste cazuri este posibil să nu existe istoric cunoscut de mușcătură de liliac sau altă expunere la lilieci. Majoritatea cazurilor la om sunt cauzate de o variantă a virusului rabic asociată cu liliecii argintii și cu liliecii tricolori. Aceștia sunt lilieci a căror mușcătură poate să nu fie recunoscută, iar virusul s-a adaptat pentru replicare la temperatura pielii și în tipurile de celule prezente în tegument.

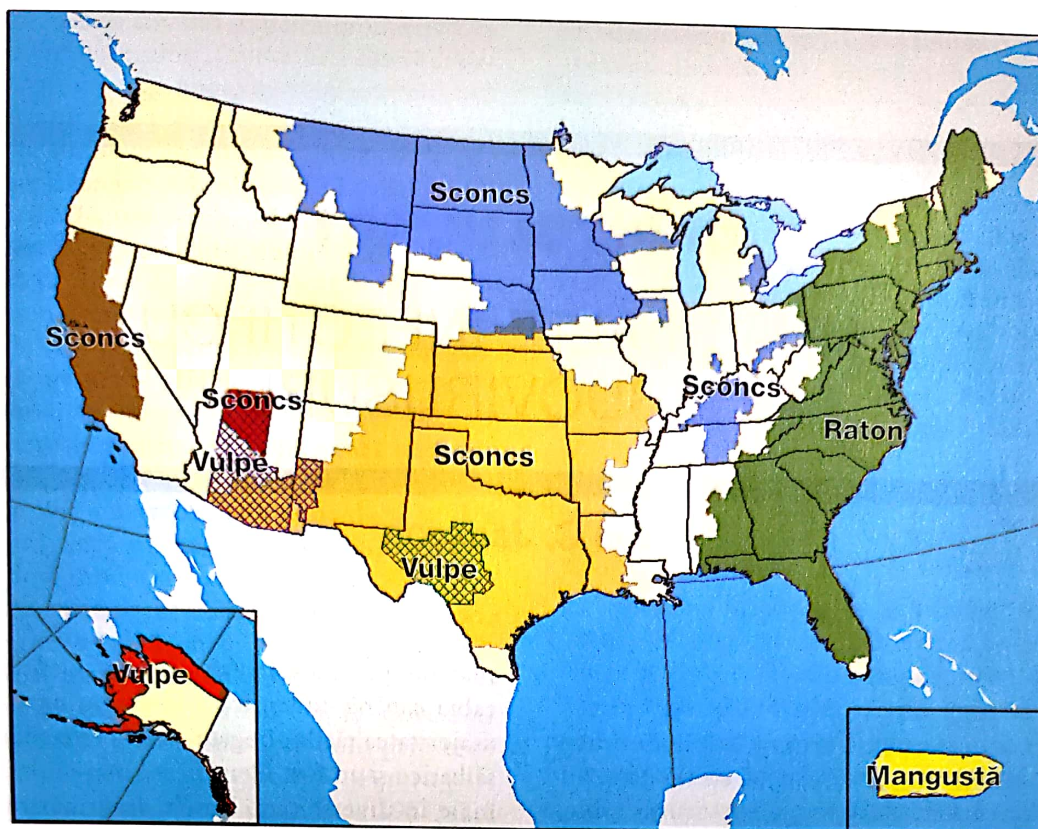


FIGURA 101-1
Distribuția variantelor majore de virus rabic în rândul rezervoarelor terestre sălbatice în Statele Unite și în Puerto Rico, 2008. (*Din JD Blanton et al: J Am Vet Med Assoc 235:676, 2009, Centers for Disease Control and Prevention.*)

Transmiterea prin expunerea fără mușcătură este relativ rară. Aerosolii generați în laborator sau în peșterile care conțin milioane de lilieci brazilieni fără coadă au cauzat rareori rabie la om. Transmiterea a avut loc prin transplantul de cornee și recent prin transplantul de organe solide și de vase (pentru transplantul hepatic) de la donatori nediagnosticați cu rabie din Texas și din Germania. Transmiterea interumană este extrem de rară, deși posibilitatea ei teoretică la lucrătorii din domeniul sanitar a impus implementarea de măsuri de protecție pentru a preveni expunerea.

PATOGENEZĂ

Perioada de incubație a rabiei (definită ca intervalul dintre expunere și debutul clinic al bolii) este de obicei de 20-90 de zile, dar în cazuri rare este de doar câteva zile sau peste un an. Se consideră că în mare parte din perioada de incubație virusul rabic este prezent la locul de inoculare sau în apropierea sa (**Fig. 101-2**). Se știe că în mușchi virusul se leagă de receptorii nicotinici ai acetilcolinei din membranele postsinaptice ale joncțiunilor neuromusculare, dar detaliile exacte ale penetrării virusului în piele și în țesuturile subcutanate nu au fost clarificate încă. Virusul rabic se extinde centripet de-a lungul nervilor periferici către SNC cu aproximativ 250 mm/zi pe calea transportului axonal retrograd rapid către măduva spinării sau trunchiul cerebral. Nu există dovezi bine documentate pentru răspândirea sa hematogenă. Odată ce penetrează SNC, virusul diseminează rapid către alte regiuni ale SNC prin transport axonal rapid pe calea conexiunilor neuroanatomice. În rabie sunt infectați predominant neuronii; infecția astrocitelor este neobișnuită. După ce se instituie infecția SNC, are loc răspândirea centrifugă de-a lungul nervilor senzitivi și vegetativi către celelalte țesuturi, incluzând glandele salivare, inima, glandele suprarenale și pielea. Virusul rabic se multiplică în celulele acinare ale glandelor salivare și este secretat în saliva animalelor rabigene care servesc drept vectori ai bolii.

Studiile anatomopatologice arată modificări inflamatoare ușoare la nivelul SNC în rabie, cu infiltrat inflamator mononuclear în leptomeninge, în regiunile perivasculare și în parenchim, incluzând noduli microgliali numiți *corpusculii Babeș*. Modificările neuronale degenerative nu sunt notabile de obicei și există puține dovezi de moarte neuronală; neuronofagia este observată ocazional. Modificările anatomopatologice sunt surprinzător de mici, având în vedere severitatea clinică și prognosticul fatal al bolii. Modificările anatomopatologice caracteristice în rabie sunt *corpusculii Negri* (**Fig. 101-3**). Ei sunt incluziuni citoplasmatice eozinofilice în neuronii cerebrali, compuse din proteine virale rabice și ARN viral. Aceste incluziuni apar într-o minoritate din neuronii infectați, sunt observate frecvent în celulele Purkinje ale cerebelului și în neuronii piramidali ai hipocampului și mai rar în neuronii corticali și ai trunchiului cerebral. Corpusculii Negri nu se observă în toate cazurile de rabie. Lipsa modificărilor neuronale

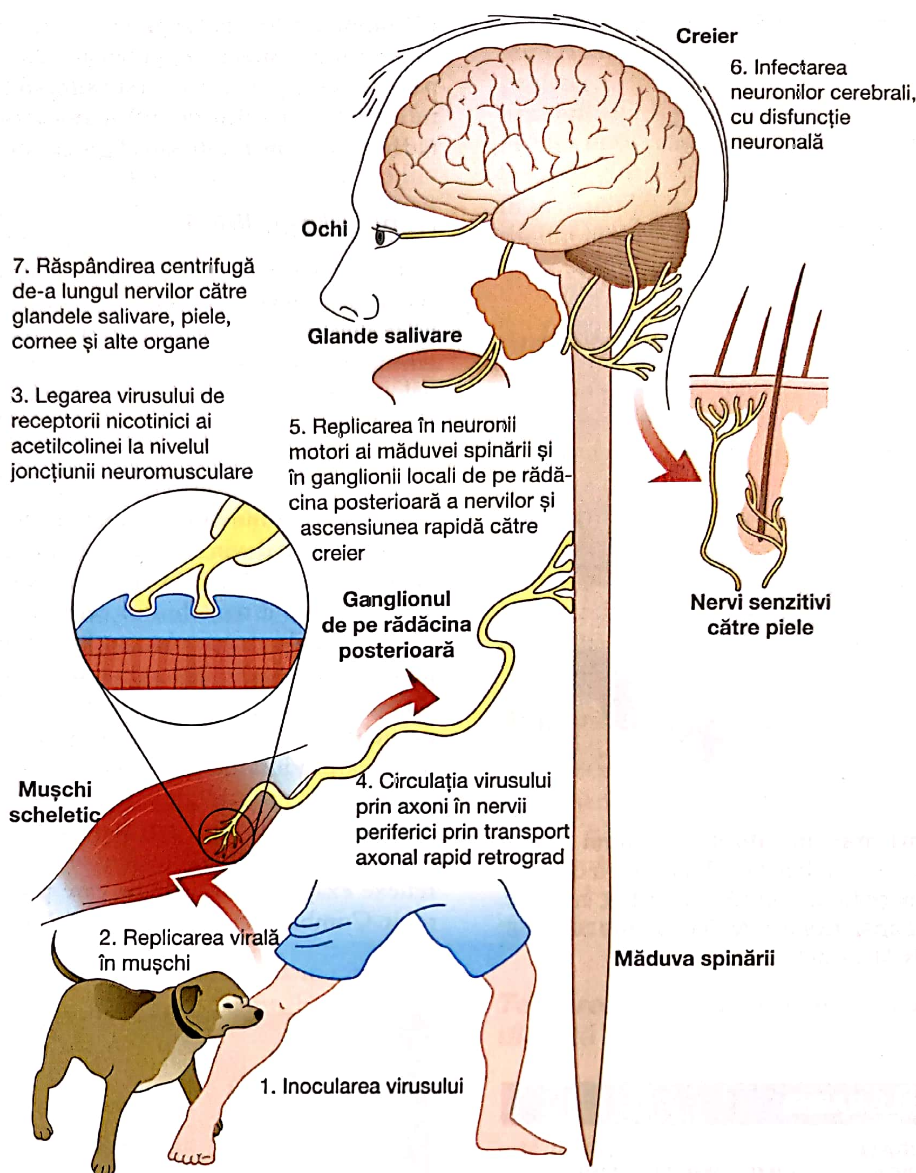


FIGURA 101-2
Reprezentarea schematică a evenimentelor patogenice după inocularea periferică a virusului rabic. [*Adaptat după Jackson AC: Human disease, in Rabies, AC Jackson, WH Wunner (eds), San Diego, Academic Press, 2002, pp 219–244; cu permisiune.*]

degenerative importante a condus la conceptul că disfuncția neuronală – mai degrabă decât moartea neuronală – este responsabilă de afectarea clinică în rabie. Baza modificărilor de comportament, inclusiv comportamentul agresiv al animalelor infectate cu rabie, nu este bine înțeleasă.

MANIFESTĂRI CLINICE

În rabie accentul trebuie pus pe profilaxia postexpunere inițiată înaintea apariției semnelor și a simptomelor. Rabia trebuie suspectată de obicei pe baza aspectului clinic. Boala debutează în mod obișnuit ca o encefalită atipică, cu păstrarea relativă a stării de conștiență. Rabia poate fi dificil de recunoscut tardiv în evoluția clinică, atunci când s-a instalat coma. O mică parte dintre pacienți se prezintă cu paralizie flască acută. Există fazele prodromală, neurologică acută și comatoasă, care progresează de obicei către deces în ciuda terapiei agresive (Tabelul 101-1).

Caracteristicile prodromului

Caracteristicile clinice cele mai precoce debutează cu manifestări prodromale nespecifice, incluzând febră, stare generală alterată, cefalee, greață și vomă. Pot apărea și anxietate sau agitație. Cele mai precoce simptome neurologice specifice pentru rabie includ parestezii, durere sau prurit

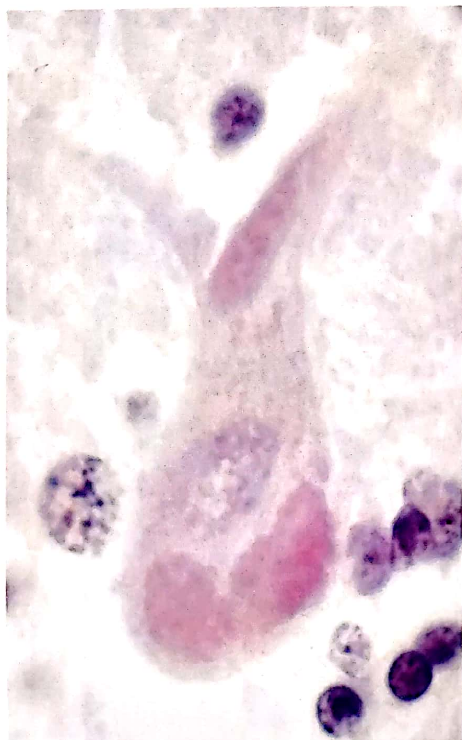


FIGURA 101-3
Trei corpusculi Negri mari în citoplasma unei celule Purkinje cerebeloase de la un băiat de 8 ani care a decedat din cauza rabiei după mușcătura unui câine cu rabie, în Mexic. (*După AC Jackson, E Lopez-Corella: N Engl J Med 335:568, 1996. © Massachusetts Medical Society.*)

TABELUL 101-1
STADIILE CLINICE ALE RABIEI

FAZA	DURATA TIPICĂ	SIMPTOME ȘI SEMNE
Perioada de incubație	20-90 de zile	Fără
Prodromul	2-10 zile	Febră, stare generală alterată, anorexie, greață, vomă, parestezii, durere sau prurit la locul plăgii
Boală neurologică acută Encefalitică (80%)	2-7 zile	Anxietate, agitație, hiperactivitate, comportament bizar, halucinații, disfuncții vegetative, hidrofobie
Paralitică (20%)	2-10 zile	Paralizie flască la unul sau mai multe membre, progresivă către tetrapareză cu paralizie facială
Comă, deces[a]	0-14 zile	

[a] Recuperarea este rară.
***Sursa:** MAW Hattwick: Rabies virus, în Principles and Practice of Infectious Diseases, GL Mandell et al (eds). New York, Wiley, 1979, pp 1217–1228.* Adaptat cu permisiune de la Elsevier.

în apropierea locului expunerii, care apar la 50-80% dintre pacienți și sugerează puternic rabia. Plaga s-a vindecat până la acest punct, iar aceste simptome reflectă probabil infecția cu modificările inflamatorii asociate de la nivelul rădăcinii dorsale locale sau al ganglionului senzitiv cranian.

Rabia encefalitică

La om se întâlnesc două forme neurologice de rabie: encefalitică (furioasă) la 80% și paralitică la 20%. O parte dintre manifestările rabiei encefalitice pot fi prezente și în alte encefalite virale. Aceste manifestări includ febră, confuzie, halucinații, agresivitate și convulsii. Disfuncțiile vegetative sunt frecvente și pot avea ca rezultat hipersalivație, contracția mușchilor erectori ai firului de păr, aritmii cardiace și priapism. În rabia encefalitică episoadele de hiperexcitabilitate sunt în mod tipic urmate de perioade de luciditate completă care devin din ce în ce mai scurte pe măsură ce boala progresează. Rabia encefalitică se distinge prin afectarea precoce a trunchiului cerebral, care are ca rezultat caracteristicile clasice, precum hidrofobia (contracția involuntară, dureroasă a diafragmului și a mușchilor respiratori accesorii, laringieni și faringieni, ca răspuns la deglutiția de lichide) și aerofobia (aceleași aspecte cauzate de stimularea produsă de un curent de aer). Aceste simptome sunt cauzate probabil de disfuncția neuronilor trunchiului cerebral, care în mod normal inhibă neuronii responsabili de inspir de lângă nucleul ambiguu, având ca rezultat reflexe exagerate de apărare, care protejează tractul respirator. Combinația de hipersalivație cu disfuncția faringiană



FIGURA 101-4
Spasm hidrofob al mușchilor inspiratori asociat cu spaimă la un pacient cu rabie encefalitică (furioasă) ce încearcă să înghită apa. (*Drepturi de autor DA Warrell, Oxford, Marea Britanie; cu permisiune.*)

este responsabilă și de aspectul clasic de „spume la gură" **(Fig. 101-4)**. Disfuncția trunchiului cerebral progresează rapid, iar coma urmată în câteva zile de deces este regula, dacă nu se prelungește evoluția prin măsuri de susținere. Cu astfel de măsuri, complicațiile tardive pot include insuficiență cardiacă și/sau respiratorie, perturbări ale echilibrului hidric (sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic sau diabet insipid), edem pulmonar necardiogen și hemoragie gastrointestinală. Aritmiile cardiace pot fi cauzate de unele disfuncții care afectează centri vitali din trunchiul cerebral sau de miocardită. Insuficiența multiplă de organe este frecventă la pacienții tratați în mod agresiv în unitățile de terapie intensivă.

Rabia paralitică

În jur de 20% dintre pacienți au rabie paralitică, la care predomină astenia musculară și lipsesc caracteristicile cardinale ale rabiei encefalitice (hiperexcitabilitate, hidrofobie și aerofobie). Apare slăbiciune musculară flască precoce și predominantă, frecvent cu debut în extremitatea mușcată și cu progresie către tetrapareză și slăbiciune facială. Afectarea sfincterelor este frecventă, afectarea senzitivă este ușoară de obicei, iar aceste cazuri sunt diagnosticate adesea ca sindrom Guillain-Barré. Pacienții cu rabie paralitică supraviețuiesc în general cu câteva zile mai mult decât cei cu rabie encefalitică, dar insuficiența multiplă de organe survine oricum.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Majoritatea testelor de laborator de rutină în rabie dau rezultate normale sau modificate nespecific. Hemograma completă este normală de obicei. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă frecvent pleiocitoză ușoară cu celule mononucleare, cu nivelul proteinelor ușor crescut. Pleiocitoza severă (>1 000 leucocite/μL) este rară și trebuie să ridice suspiciunea unui diagnostic alternativ. Examinările CT cerebrale sunt de obicei normale în rabie. Examinările IRM cerebrale pot surprinde anomalii de semnal în trunchiul cerebral sau în alte zone cu materie cenușie, dar aceste aspecte sunt variabile și nespecifice. Electroencefalogramele arată doar anomalii nespecifice. Desigur, testele importante în rabie sunt cele care pot identifica un diagnostic alternativ, potențial tratabil (vezi „Diagnostic diferențial", mai jos).

DIAGNOSTIC

În America de Nord diagnosticul de rabie nu este luat în considerare până relativ tardiv în cursul bolii, chiar în cazul prezenței elementelor clinice tipice. Diagnosticul trebuie luat în calcul la pacienții care se prezintă cu encefalită acută atipică sau paralizie flascã acută, inclusiv la cei la care este suspectat sindromul Guillain-Barré. Absența istoricului de mușcătură de animal este frecventă în America de Nord. Absența hidrofobiei nu este rară în rabie. Odată suspectată rabia, trebuie efectuate teste de laborator specifice ei pentru a confirma diagnosticul. Probele utile pentru diagnostic includ serul, LCR, saliva proaspătă, biopsia cutanată cervicală și țesutul cerebral (rareori obținut înainte de deces). Deoarece biopsia cutanată se bazează pe determinarea antigenului rabic în nervii cutanați de la baza foliculilor piloși, probele se prelevează de obicei de la nivelul pielii păroase de la baza scalpului. Colorațiile probelor de cornee nu au aport diagnostic și nu sunt efectuate în general. Teste specifice rabiei negative antemortem nu exclud niciodată diagnosticul de rabie și trebuie repetate după un timp pentru confirmarea diagnosticului.

Anticorpii specifici anti-virusul rabic

La un pacient neimunizat anterior anticorpii serici neutralizanți împotriva rabiei au valoare diagnostică. Totuși, deoarece virusul rabic infectează țesuturile neuronale privilegiate din punct de vedere imunologic, anticorpii serici pot să nu apară până târziu în evoluția bolii. Anticorpii pot fi detectați în câteva zile de la debutul simptomelor, dar unii pacienți decedează fără anticorpi detectabili. Prezența anticorpilor specifici anti-virusul rabic în LCR sugerează encefalită rabică, indiferent de statusul imunizării.

Amplificarea RT-PCR

Detecția ARN-ului virusului rabiei prin RT-PCR este foarte sensibilă și specifică. Această tehnică poate detecta virusul în probele de salivă proaspătă, în LCR și în țesuturile cutanat și cerebral. În plus, RT-PCR cu secvențiere genetică poate deosebi variantele de virus rabic, permițând identificarea sursei probabile de infecție.

Testarea anticorpilor prin fluorescență directă

Testarea anticorpilor prin fluorescență directă (AFD) cu anticorpi anti-rabici conjugați cu coloranți fluorescenți este foarte sensibilă și specifică și poate fi efectuată rapid și aplicată pe biopsiile cutanate și pe țesutul cerebral. În biopsiile cutanate antigenul viral rabic poate fi detectat în nervii cutanați la baza foliculilor piloși.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul rabiei poate fi dificil fără un istoric de expunere la un animal și poate să nu fie amintită nicio expunere la un animal (de exemplu, un liliac). Tabloul inițial al rabiei este de obicei destul de diferit față de cel al encefalitei virale acute produse de alte cauze, incluzând encefalita cu herpes simplex și encefalita arbovirală (de exemplu, West Nile). Simptomele neurologice precoce pot debuta la locul mușcăturii și pot fi prezente caracteristici precoce ale implicării trunchiului cerebral cu păstrarea stării de conștiență. Encefalomielita postinfecțioasă (mediată imun) poate apărea după gripă, rujeolă, oreion și alte infecții; poate avea loc și ca urmare a imunizării antirabice cu vaccin derivat din țesutul neural, utilizat doar în țările cu resurse limitate sau sărace. Rabia se poate prezenta cu simptome neuropsihiatrice neobișnuite și poate fi diagnosticată ca o afecțiune psihiatrică. Isteria rabică poate apărea

ca un răspuns fiziologic la frica de rabie și este caracterizată frecvent printr-o perioadă de incubație mai scurtă decât a rabiei, comportament agresiv, imposibilitatea de a comunica și durată mare până la recuperare.

După cum a fost menționat anterior, rabia paralitică poate mima sindromul Guillan-Barré. În aceste cazuri, febra, disfuncțiile vezicii urinare și examinarea senzorială normală pledează pentru diagnosticul de rabie. În mod contrar, sindromul Guillan-Barré poate fi o complicație a vaccinării antirabice cu un produs derivat din țesutul neural (de exemplu, vaccin din creier de șoarece sugar) și poate fi confundat cu rabia paralitică (adică eșec vaccinal).

TRATAMENT Rabia

Nu există un tratament bine stabilit pentru rabie. Recent au fost câteva eșecuri terapeutice cu medicamente antivirale, ketamină și comă indusă terapeutic – măsuri utilizate la un supraviețuitor sănătos la care anticorpii anti-virusul rabic au fost detectați la prezentare. Trebuie cerută părerea experților înaintea începerii unui tratament experimental. Pentru unii pacienți poate fi potrivită o abordare paliativă.

PROGNOSTIC

Rabia este aproape uniform o boală fatală, dar mai întotdeauna poate fi prevenită cu terapie postexpunere adecvată în timpul perioadei de incubație precoce (vezi mai jos). Există șapte cazuri bine documentate de supraviețuire după rabie. Toate, cu excepția unuia, au primit vaccin antirabic înainte de debutul bolii. Singurul supraviețuitor care nu a primit vaccin avea anticorpi neutralizanți antirabici în ser și în LCR la prezentare. Majoritatea pacienților cu rabie mor după câteva zile de boală, în ciuda îngrijirii agresive în unitatea de terapie intensivă.

PROFILAXIE

Profilaxia postexpunere

Având în vedere că nu există terapie eficientă a rabiei, este extrem de importantă prevenirea bolii după expunerea la un animal. **Figura 101-5** arată pașii implicați în luarea deciziilor privind profilaxia postexpunere (PPE). Pe baza istoricului de expunere și a informațiilor epidemiologice locale, medicul trebuie să hotărască dacă este indicată inițierea PPE. Câinii, pisicile sau dihorii sănătoși pot fi izolați și urmăriți timp de 10 zile. PPE nu este necesară dacă animalul rămâne sănătos. Dacă animalul dezvoltă semne de rabie în timpul perioadei de observare, trebuie eutanasiat imediat, iar capul său trebuie transportat refrigerat către laborator și examinat pentru detectarea virusului rabic prin imunofluorescență directă și izolare virală prin culturi de celule și/sau inoculare la șoareci. Orice alt animal în afară de câine, pisică sau dihor trebuie eutanasiat imediat, iar capul său trebuie dus la laborator pentru examinare. În cazul expunerilor cu risc mare și în zonele în care rabia canină este endemică, profilaxia antirabică

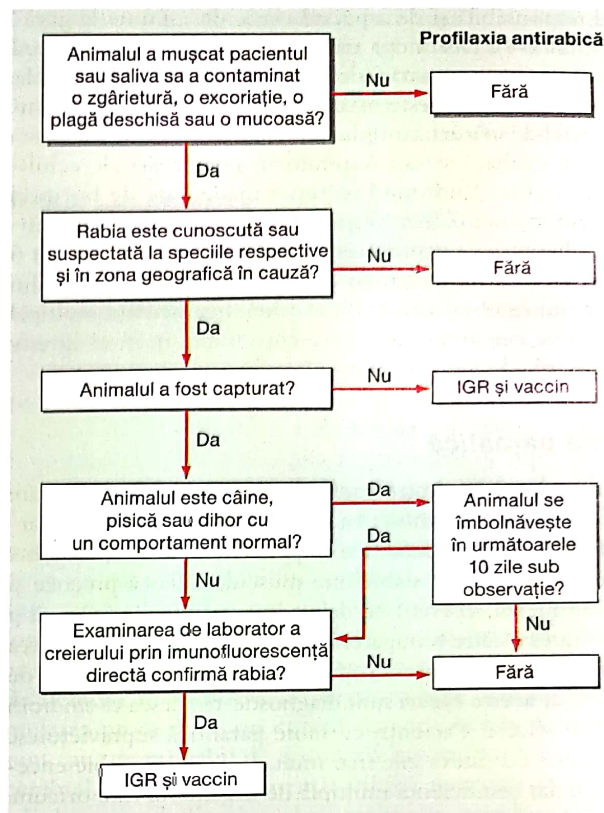


FIGURA 101-5
Algoritmul pentru profilaxia rabiei postexpunere. IGR, imunoglobuline antirabice. [*Din L Corey, în Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. E Braunwald et al (eds): New York, McGraw-Hill, 2001; adaptat cu permisiune.*]

trebuie inițiată fără a aștepta rezultatele de laborator. Dacă acestea se dovedesc negative, se poate concluziona că saliva animalului nu a conținut virus rabic, iar imunizarea trebuie oprită. Dacă animalul scapă după expunere, trebuie considerat rabigen, iar PPE trebuie inițiată, cu excepția situației în care informația de la oficialii în sănătate publică indică altfel (nu există rabie endemică în zonă). PPE poate fi indicată în situațiile în care o persoană (de exemplu, un copil mic sau un adult care doarme) este prezentă în același spațiu cu un liliac și nu poate fi exclusă cu siguranță o mușcătură nedecelată.

PPE include igiena locală a plăgii și imunizare atât activă, cât și pasivă. Igiena locală este esențială și poate scădea riscul de infecție cu virus rabic. Igiena locală a plăgii nu trebuie întârziată, chiar dacă inițierea imunizării este amânată în așteptarea rezultatelor perioadei de 10 zile de observare. Toate mușcăturile și zgârieturile trebuie spălate riguros cu săpun și apă. Țesutul devitalizat trebuie debridat, trebuie administrată profilaxie antitetanică și apoi inițiat tratamentul antibiotic, când există indicații.

Toate persoanele nevaccinate anterior (dar nu acelea care au fost imunizate anterior) trebuie imunizate pasiv cu imunoglobuline antirabice (IGR). Dacă IGR nu sunt

disponibile imediat, trebuie administrate nu mai târziu de 7 zile după prima doză de vaccin. După ziua a șaptea se produc anticorpi endogeni, iar imunizarea pasivă poate fi chiar dăunătoare. Dacă este posibil din punct de vedere anatomic, întreaga doză de IGR (20 UI/kgc) trebuie infiltrată la locul mușcăturii; altfel, restul de IGR care rămân după infiltrarea la locul mușcăturii trebuie administrate i.m. într-un loc la distanță. În cazul rănilor multiple sau mari, preparatul IGR poate necesita diluare pentru a obține un volum suficient pentru infiltrarea adecvată la locul tuturor plăgilor. Dacă expunerea implică o mucoasă, întreaga cantitate de IGR trebuie administrată i.m. Vaccinul antirabic și IGR nu trebuie administrate niciodată în același loc sau cu aceeași seringă. IGR disponibile în comerț în SUA sunt purificate din serul donatorilor umani hiperimunizați. Aceste preparate de IGR umane sunt mult mai bine tolerate decât preparatele derivate de la cai, care sunt încă în uz în unele țări (vezi „Considerații globale", în continuare). Reacțiile adverse grave ale IGR umane sunt rare. Pot apărea durere locală și febră joasă.

În SUA sunt disponibile două tipuri de vaccin antirabic purificat, inactivat pentru PPE. Sunt foarte imunogenice și extrem de sigure față de vaccinurile anterioare. Patru doze de 1 mL trebuie administrate i.m. în zona deltoidului. (La copii este acceptată și zona anterolaterală a coapsei). Injectarea gluteală, care poate să nu fie întotdeauna intramusculară, nu trebuie efectuată și a fost asociată cu rarele eșecuri vaccinale. Ideal, prima doză trebuie administrată cât mai curând posibil după expunere; dacă nu, trebuie dată fără întârziere ulterioară. Cele trei doze suplimentare trebuie administrate în zilele 3, 7 și 14; a cincea doză, în ziua 28, nu mai este recomandată. Sarcina nu este o contraindicație pentru imunizare. Glucocorticoizii și alte medicamente imunosupresoare pot interfera cu dezvoltarea imunității active și trebuie administrate în timpul PPE doar dacă sunt indispensabile. Nu este necesară dozarea de rutină a titrurilor de anticorpi serici neutralizanți, dar titrurile trebuie măsurate la 2-4 săptămâni după imunizare la persoanele imunosupresive. Reacțiile locale (durere, eritem, edem și prurit) și reacțiile sistemice ușoare (febră, mialgii, cefalee și greață) sunt comune; pot fi utilizate antiinflamatoare și antipiretice, dar imunizarea nu trebuie întreruptă. Reacțiile alergice sistemice sunt neobișnuite, dar șocul anafilactic are loc rareori și poate fi tratat cu adrenalină și antihistaminice. Riscul dezvoltării rabiei trebuie luat în considerare cu atenție înainte de decizia de a înceta vaccinarea din cauza reacțiilor adverse.

Vaccinarea antirabică preexpunere

Profilaxia antirabică preexpunere trebuie luată în calcul pentru persoanele cu risc profesional sau recreativ de expunere la rabie, inclusiv pentru anumiți turiști în zone endemice de rabie. Regimul primar constă în trei doze de vaccin administrate în zilele 0, 7 și 21 sau 28. Testele pentru anticorpii serici neutralizanți ajută la determinarea necesității dozelor ulterioare. Când un individ imunizat anterior este expus la rabie, trebuie administrate două doze de vaccin în zilele 0 și 3. Igiena plăgii rămâne esențială. După cum a fost precizat anterior, IGR nu trebuie administrate persoanelor vaccinate anterior.

CONSIDERAȚII GLOBALE



La nivel mondial se estimează că rabia canină endemică determină 55 000 de decese umane anual. Majoritatea acestora se produc în Asia și în Africa, cel mai frecvent fiind afectate populațiile rurale și copiii. Cea mai mare povară a PPE rabică este atribuită populațiilor cu cele mai mici resurse. În America Latină eforturile de control al rabiei la câini au avut succes în ultimii ani. În Canada și în Europa rabia la vulpile roșii a fost bine controlată prin utilizarea de momeli care conțin vaccin antirabic. O abordare similară este utilizată în Canada pentru controlul rabiei la ratoni.

Pe lângă vaccinurile antirabice discutate anterior, vaccinurile crescute pe linii celulare fie primare (rinichi de hamster sau de câine), fie continue (celule Vero) sunt mulțumitoare și sunt disponibile în multe țări din afara Statelor Unite. În țările în curs de dezvoltare au fost utilizate vaccinuri mai ieftine derivate din țesuturi neurale; totuși acestea sunt asociate cu complicații neuroparalitice grave, incluzând encefalomielită postinfecțioasă și sindrom Guillain-Barré. Utilizarea acestor vaccinuri ar trebui întreruptă cât de curând posibil și chiar s-au efectuat progrese în acest sens. În lume peste 10 milioane de indivizi primesc vaccinare postexpunere antirabică anual.

Dacă IGR nu sunt disponibile, IGR ecvine purificate pot fi utilizate în același mod, în doză de 40 UI/kgc. Înainte de administrarea de IGR ecvine, trebuie evaluată sensibilitatea prin testare intradermică cu o diluție de 1:10. Incidența reacțiilor anafilactice și a bolii serului a fost mică în cazul produselor IGR ecvine recente.

ALTE RHABDOVIRUSURI

ALTE LYSSAVIRUSURI



S-a descoperit că un număr din ce în ce mai mare de lyssavirusuri, altele decât virusul rabiei, infectează populațiile de lilieci din Africa, Europa și Australia. Patru dintre aceste virusuri au produs un număr foarte mic de cazuri de boală la om, care nu poate fi distinsă de rabie: lyssavirusurile 1 și 2 de la liliacul european, lyssavirusul liliacului australian și virusul Duvenhage (în Africa). Virusul Mokola, un lyssavirus izolat de la șoarecii de câmp, cu un rezervor necunoscut în Africa, poate produce, de asemenea, la om o boală care nu se poate deosebi de rabie.

VIRUSUL STOMATITEI VEZICULARE (VSV)

Stomatita veziculară este o boală virală la bovine, cabaline, suine și unele mamifere sălbatice. VSV este membru al genului *Vesiculovirus* din familia Rhabdoviridae. Focare epidemice de stomatită veziculară la cai și la bovine apar sporadic în sud-vestul Statelor Unite. Infecția animalelor este asociată cu vezicule și ulcerații severe ale țesuturilor periorale, ale mamelelor și ale picioarelor și nu se poate deosebi întotdeauna de boala picior-gură, mai gravă. Epidemiile sunt de obicei sezoniere, începând în mod tipic primăvara târziu, și sunt cauzate probabil de vectorii artropode. Poate avea loc și răspândirea directă de la un animal

la altul, deşi virusul nu poate penetra pielea intactă. Transmiterea la om are loc de obicei prin contact direct cu animalele infectate (mai ales cu bovine) şi apare ocazional după expunerea în laborator. În boala la om, conjunctivita precoce este urmată de un sindrom pseudogripal cu febră, frison, greaţă, vărsătură, cefalee, durere retrobulbară, mialgii, durere substernală, stare generală alterată, faringită şi limfadenită. Pe mucoasa bucală sau pe degete pot fi prezente mici leziuni veziculare. Boala durează de obicei 3-6 zile, cu recuperare completă. Infecţiile subclinice sunt frecvente. Diagnosticul serologic poate fi pus pe baza creşterii titrului anticorpilor fixatori ai complementului sau neutralizanţi. Terapia este simptomatică.

CAPITOLUL 102

INFECŢIILE CAUZATE DE VIRUSURI TRANSMISE PRIN ARTROPODE ŞI ROZĂTOARE

Clarence J. Peters

Unele virusuri zoonotice sunt transmise în natură fără legătură cu oamenii şi numai accidental infectează omul şi-i produc îmbolnăvirea; în plus, câţiva agenţi sunt răspândiţi regulat în rândul oamenilor de către artropode. Majoritatea acestor virusuri fie sunt întreţinute de artropode, fie infectează cronic rozătoarele. Evident, modul de transmitere nu reprezintă o bază raţională pentru clasificarea taxonomică. Într-adevăr, virusurile zoonotice din cel puţin şapte familii virale acţionează ca patogeni umani importanţi **(Tabelul 102-1)**. Familiile de virusuri diferă fundamental în ceea ce priveşte morfologia, mecanismele de replicare şi genetica. Informaţiile despre apartenenţa unui virus la o familie sau la un gen dau lămuriri cu privire la strategiile de supravieţuire, sensibilitatea la antivirale şi unele aspecte ale patogenezei, dar nu prezic neapărat ce sindroame clinice (dacă sunt) va determina virusul la om.

FAMILII DE VIRUSURI TRANSMISE PRIN ARTROPODE ŞI ROZĂTOARE (TABELUL 102-1)

Arenaviridae

Arenaviridae sunt particule sferice de 110-130 nm care se desprind prin înmugurire din membrana plasmatică celulară şi utilizează genoame ARN ambisens cu două segmente pentru replicare. Există două ramuri filogenetice principale de Arenaviridae: virusurile din Lumea Veche, cum sunt virusul febrei Lassa şi virusul coriomeningitei limfocitare (CML), şi virusurile din Lumea Nouă, care le includ pe acelea ce determină febrele hemoragice (FH) ale Americii de Sud. Arenavirusurile persistă în natură prin infectarea cronică a rozătoarelor, cu o corelaţie izbitoare între specia de virus şi specia de rozătoare. Aceste infecţii ale rozătoarelor au ca rezultat excreţia îndelungată de virusuri şi poate o viremie ce durează toată viaţa; infecţia pe verticală este frecventă la unele arenavirusuri. Oamenii se infectează prin inhalarea de aerosoli ce conţin arenavirusuri, care sunt apoi depozitaţi în căile aeriene terminale, şi probabil şi prin contactul apropiat cu rozătoarele şi dejecţiile lor, ceea ce determină contaminarea mucoaselor sau a zonelor în care pielea nu este integră.

Bunyaviridae

Familia Bunyaviridae include patru genuri cu importanţă medicală. Toate aceste virusuri sferice au trei segmente de ARN cu polaritate negativă ce se maturează în particule de 90-120 nm în interiorul complexului Golgi şi ies din celulă prin exocitoză. Virusurile din genul *Bunyavirus* sunt în marea majoritate transmise de ţânţari şi au o gazdă intermediară vertebrată care face viremie; multe sunt transmise şi prin intermediul ouălor în gazda lor specifică, ţânţarul. Un grup serologic foloseşte ca vector şi muşcătura musculiţelor. Muştele de nisip din genul Phlebotomus sau ţânţarii sunt vectori pentru genul *Phlebovirus* (denumiţi după febra flebotomică, cea mai cunoscută boală asociată genului), în timp ce căpuşele servesc ca vector pentru genul *Nairovirus*. Virusurile acestor două genuri sunt de asemenea asociate cu transmiterea verticală la gazda artropodă şi cu transmiterea orizontală prin

TABELUL 102-1

FAMILIILE MAJORE DE VIRUSURI ZOONOTICE ȘI UNELE CARACTERISTICI ALE MEMBRILOR TIPICI

FAMILIA	GENUL SAU GRUPUL	SINDROAME: VIRUSURILE TIPICE	STRATEGIA DE ÎNTREȚINERE
Arenaviridae	Complexul din Lumea Veche	FM, E: Virusul coriomeningitei limfocitare FH: Virusul febrei Lassa	Infecția cronică a rozătoarelor, deseori cu viremie persistentă; transmitere verticală frecventă
	Complexul din Lumea Nouă sau Tacaribe	FH: Virusurile FH din America de Sud (Machupo, Junin, Guanarito, Sabia)	Infecția cronică a rozătoarelor, uneori cu viremie persistentă; poate apărea infecția verticală
Bunyaviridae	*Bunyavirus*	E: Virusuri din serogrupul California (La Crosse, Jamestown Canyon, al encefalitei California) FM: Virusurile Bunyamwera, de grup C, Tahyna	Ciclu țânțar-vertebrat; transmiterea prin ouă e frecventă la țânțari
		FM: Virusul Oropouche	Transmis de *Culicoides*
	Phlebovirus	FM: Virusul febrei flebotomice, virusul Toscana FM: Virusul Punta Toro	Transmitere între vertebrate prin flebotom, cu componentă predominantă la flebotom prin intermediul ouălor
		FH, FM, E: Virusul febrei Văii Marelui Rift	Transmitere țânțar-vertebrat cu componentă prin ouă între țânțari
	Nairovirus	FH: Virusul FH de Crimeea-Congo	Căpușă-vertebrat, cu transmitere prin ouă între căpușe
	Hantavirus	FH: Virusurile Hantaan, Dobrava, Puumala	Rezervor rozătoare; eliminare cronică de virusuri, dar nu se cunoaște viremia cronică
		FH: Sin Nombre și alte hantavirusuri înrudite	Rezervor rozătoare sigmodontine
Filoviridae[a]	Virusul Ebola, virusul Marburg	FH: Virusurile Marburg, virusurile Ebola (4 subtipuri)	Necunoscută
Flaviviridae	*Flavivirus* (transmis de țânțari)	FH: Virusul febrei galbene FM,FH: Virusurile denga (4 subtipuri) E: Virusurile encefalitelor St. Louis, japoneză, West Nile și Murray Valley; virusurile Rocio	Țânțar-vertebrat; rar prin ouă
	Flavivirus (transmis de căpușe)	E: encefalita de căpușă central-europeană, encefalita rusească de primăvară-vară, virusurile Powassan FH: FH de Omsk, virusurile bolii Kyasanur Forest, virusurile bolii Alkhurma	Căpușă-vertebrat
Reoviridae	*Coltivirus*	FM, E: Virusul febrei de căpușă de Colorado	Căpușă-vertebrat
	Orbivirus	FM, E: Virusurile Orungo, Kemerovo	Artropod-vertebrat
Rhabdoviridae[b]	*Vesiculovirus*	FM: Virusul stomatitei veziculare (Indiana, New Jersey); virusurile Chandipura, Piry	Flebotom-vertebrat cu componentă dominantă prin ouă la flebotomi
Togaviridae	*Alphavirus*	AE: Virusurile Sindbis, chikungunya, Mayaro, Ross River, Barmah Forest E: Virusurile encefalitelor cabaline estică, vestică și venezueleană	Țânțar-vertebrat

[a] Filoviridaele sunt discutate în Cap. 103.
[b] Rhabdoviridaele sunt discutate în Cap. 101.
Notă: Abrevierile se referă la sindroamele asociate cel mai frecvent cu virusurile: AE, artrită, erupție; E, encefalită; FM, febră, mialgii; FH, febră hemoragică.

intermediul gazdelor vertebrate cu viremie. Genul *Hantavirus* este unic în rândul Bunyaviridaelor prin faptul că nu este transmis de artropode, ci se menține în natură prin gazdele rozătoare care elimină cronic virusul. Ca și arenavirusurile, hantavirusurile manifestă de obicei o izbitoare specificitate de specie între virus și rozătoare. Hantavirusurile nu determină viremie cronică la gazda lor rozătoare și se transmit doar pe orizontală de la o rozătoare la alta.

Alte familii

Flaviviridae sunt virusuri cu ARN monocatenar cu polaritate pozitivă care formează particule de 40-50 nm în reticulul endoplasmatic. Flavivirusurile discutate aici fac parte din genul *Flavivirus* și alcătuiesc două grupuri diferite filogenetic și antigenic, transmise în rândul vertebratelor prin țânțari, respectiv prin căpușe. Virusurile transmise de țânțari fac parte din grupuri filogenetice care includ virusurile febrei galbene, cele patru virusuri denga și virusurile encefalitei, în timp ce grupul transmis de căpușe conține un spectru variat geografic, din care unele sunt responsabile de encefalită sau boală hemoragică cu encefalită. Reoviridaele sunt virusuri cu ARN dublu catenar cu genomuri multisegmentate. Aceste particule de 80 nm sunt singurele virusuri discutate în acest capitol care nu au un înveliș lipidic și astfel sunt insensibile la detergenți. Togaviridaele au un genom ARN monocatenar pozitiv și formează particule de aproximativ 60-70 nm prin înmugurire din membrana plasmatică. Togavirusurile discutate aici sunt toate membre ale genului *Alphavirus* și se transmit în rândul vertebratelor de către țânțari în ciclul lor natural. Filoviridae și Rhabdoviridae sunt discutate în Cap. 103, respectiv 101.

PRINCIPALELE TRĂSĂTURI ALE VIRUSURILOR TRANSMISE DE ARTROPODE ȘI ROZĂTOARE

Deși acest capitol discută trăsăturile majore ale unor virusuri selecționate ce se transmit prin artropode și rozătoare, el nu se ocupă de peste 500 de alte virusuri zoonotice distincte recunoscute, dintre care aproximativ o pătrime infectează omul. Virusurile zoonotice suferă o evoluție genetică, fiind descoperite virusuri zoonotice „noi", iar epidemiologia acestora continuă să se dezvolte prin modificările de mediu ce afectează vectorii, rezervoarele și oamenii. Aceste virusuri sunt cele mai numeroase la tropice, dar se găsesc și în climatele temperat și rece. Distribuția și activitatea lor sezonieră pot fi variabile și deseori depind mult de condițiile ecologice, precum ploile și temperatura, care la rândul lor afectează densitatea vectorilor și a rezervoarelor și implicit dezvoltarea infecției.

Menținere și transmitere

Virusurile transmise prin artropode își infectează vectorul după ingestia unui prânz hematic de la un vertebrat cu viremie. Vectorii dezvoltă apoi o infecție sistemică cronică, pe măsură ce virusul penetrează intestinul și se răspândește în corp. Virusurile ajung în final în glandele salivare în timpul unei perioade cunoscute drept *incubație extrinsecă* și care durează în mod tipic una-trei săptămâni la țânțari. În acest moment, artropodul este capabil să continue lanțul transmiterii prin infectarea altui vertebrat la un prânz hematic ulterior. În general artropodul nu este afectat de infecție, iar partenerul natural vertebrat dezvoltă de obicei doar o viremie tranzitorie fără boală evidentă. Un mecanism alternativ de menținere a virusului în gazda sa artropod este transmiterea prin ouă, obișnuită în rândul membrilor familiei Bunyaviridae.

Virusurile transmise de rozătoare, precum hantavirusurile și arenavirusurile, se mențin în natură prin infecția cronică transmisă între rozătoare. La fel ca și în ciclurile virusurilor transmise de artropode, de obicei există un mare grad de specificitate între virus și animalul rozător și nu există o boală evidentă a rezervoarelor/vectorilor.

Epidemiologie

Distribuția virusurilor transmise de artropode și rozătoare este restrânsă la zonele locuite de rezervoare/vectorii lor și oferă un indiciu important în diagnosticul diferențial. **Tabelul 102-2** arată distribuția geografică aproximativă a celor mai importante dintre aceste virusuri. Membrii fiecărei familii, ai fiecărui gen și chiar ai fiecărui grup înrudit serologic apar de obicei în fiecare zonă, dar pot să nu fie patogeni în toate zonele sau pot să nu fie o cauză a bolii recunoscută în mod obișnuit în toate zonele, și astfel să nu fie incluși în tabel.

Majoritatea acestor boli sunt dobândite în așezări rurale; câteva au vectori urbani. Virusurile Seul, ale febrei flebotomice și Oropouche sunt exemple de virusuri urbane, dar cele mai notabile sunt virusurile febrei galbene, febrei denga și chikungunya. Un istoric de înțepătură de țânțar are o importanță diagnostică mică la un individ; istoricul de înțepătură de căpușă este mai specific din punctul de vedere al diagnosticului. Deseori este raportată expunerea la rozătoare a persoanelor infectate cu un arenavirus sau hantavirus, dar are o specificitate mică. Într-adevăr, aerosolii pot infecta persoane care nu-și amintesc să fi văzut măcar rozătoare.

Sindroame

Bolile determinate de virusurile transmise de artropode sau rozătoare la om sunt deseori subclinice. Spectrul posibilelor răspunsuri la infecție este larg, iar cunoștințele noastre despre consecințele majorității acestor infecții sunt limitate. Sindroamele uzuale asociate cu aceste virusuri au fost grupate în patru categorii: febră și mialgii, artrită și erupție cutanată, encefalită, precum și febră hemoragică. Deși pentru scopul acestei discuții majoritatea virusurilor au fost plasate într-un singur grup, adesea categoriile se suprapun parțial. De exemplu, virusurile West Nile și al encefalitei cabaline venezuelene sunt discutate ca virusuri ale encefalitei, dar în timpul epidemiilor ele pot determina multe cazuri cu sindroame febrile moderate și cazuri relativ rare de encefalită. În mod similar, virusul febrei Văii Marelui Rift

TABELUL 102-2
DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ A UNOR BOLI VIRALE ZOONOTICE LA OM IMPORTANTE ȘI FRECVENT ÎNTÂLNITE

ZONA	ARENAVIRIDAE	BUNYAVIRIDAE	FLAVIVIRIDAE	RHABDOVIRIDAE	TOGAVIRIDAE
America de Nord	Coriomeningita limfocitară	Encefalitele La Crosse, Jameston Canyon, California; sindromul pulmonar cu hantavirus	Encefalitele St. Louis, Powassan, West Nile; denga	Stomatita veziculară	Encefalitele cabaline estică și vestică
America de Sud	FH boliviană (Machupo, Chapare), argentiniană, venezuelană și braziliană; coriomeningita limfocitară	Infecțiile cu virusurile Oropouche, de grup C, Punta Toro; sindromul pulmonar cu hantavirus	Febra galbenă, denga, infecția cu virusul Rocio	Stomatita veziculară, infecția cu virusul Piry	Infecția cu virusul Mayaro, encefalita cabalină venezueleană
Europa	Coriomeningita limfocitară	Febrele de Tahyna, Toscana și flebotomică, FH cu sindrom renal	Encefalitele West Nile, de căpușă central-europeană, rusească de primăvară	—	Infecția cu virusul Sindbis
Orientul Mijlociu	Infecția cu virusul Alkhurma al FH	Febra flebotomului, FH de Crimeea-Congo	Encefalita West Nile, denga	—	—
Asia de Est	—	Febra flebotomică, infecția cu virusuri Seul, Hantaan	Denga, encefalita rusească de primăvară-vară, encefalita japoneză; FH de Omsk	Infecția cu virus Chandipura	—
Asia de Sud-Vest	—	Febra flebotomică, FH de Crimeea-Congo	Encefalitele West Nile, japoneză; denga; boala Kyasanur Forest	—	Infecția cu virusul chikungunya
Asia de Sud-Est	—	Infecția cu virusul Seul	Encefalita japoneză, denga	—	Infecția cu virusul chikungunya
Africa	Febra Lassa, infecția cu virusul Lujo	Infecția cu virusul Bunyamwera, febra Văii Marelui Rift (Rift Valley)	Febra galbenă, denga	—	Infecția cu virusurile Sindbis, chikungunya
Australia	—	—	Encefalita Murray Valley, denga	—	Infecția cu virusurile Ross River, Barmah Forest

Abrevieri: FH, febră hemoragică.

este bine-cunoscut ca o cauză de FH, dar rata de atac de boală febrilă este mult mai mare, iar encefalita apare și ea ocazional. Virusul CML este clasificat ca o cauză de febră și mialgii, deoarece acest sindrom este cea mai frecventă manifestare a bolii și, chiar atunci când apare afectarea sistemului nervos central (SNC), ea este precedată de obicei de febră și mialgii. Infecția cu virusul denga este considerată drept o cauză de febră și mialgii (febra denga), deoarece acestea sunt de departe cele mai frecvente manifestări în lume și este sindromul cel mai probabil să fie întâlnit în SUA; oricum, FH denga este de asemenea discutată în secțiunea FH, datorită patogenezei sale complicate și importanței în practica pediatrică în anumite zone de pe glob.

Diagnostic

Diagnosticul de laborator este necesar în orice caz dat, deși epidemiile furnizează ocazional indicii clinice și epidemiologice pe care se poate baza o supoziție privind etiologia. Pentru majoritatea virusurilor transmise

de artropode și rozătoare, mostrele de ser din faza acută (recoltate în interval de până la 3-4 zile de la debut) au pus în evidență microorganismele, iar serurile pereche au fost folosite cu o varietate de teste pentru a demonstra titrul de anticorpi în creștere. Eforturile intensive de a dezvolta teste rapide pentru FH au avut ca rezultat o tehnică imunoenzimatică pentru detectarea antigenilor (ELISA) și o tehnică ELISA cu captura IgM, ce pot furniza un diagnostic în interval de câteva ore pe baza unei singure mostre de ser și sunt deosebit de folositoare în cazurile grave. Testele mai sensibile bazate pe reacția de polimerizare în lanț cu revers-transcriptază (RT-PCR) pot pune diagnosticul pe baza mostrelor ce nu conțin antigen detectabil și pot furniza și informații genetice utile despre virus. Infecțiile cu hantavirusuri diferă de celelalte discutate aici prin faptul că boala severă acută este imunopatologică; pacienții au IgM serice care servesc ca bază pentru un test specific și sensibil.

În momentul diagnosticului, în general pacienții cu encefalită nu mai au viremie sau antigenemie și de obicei nu au virusuri în lichidul cefalorahidian (LCR). În această situație valoarea metodelor serologice pentru determinarea IgM și prin RT-PCR este mare. Captura IgM este folosită din ce în ce mai mult pentru testarea simultană a serului și a LCR. ELISA pentru IgG sau serologia clasică este folositoare în evaluarea expunerii din trecut la virusuri, dintre care multe circulă în zone cu infrastructură medicală minimă și uneori determină infecție ușoară sau subclinică.

Restul acestui capitol oferă descrierile generale ale principalelor sindroame determinate de virusurile transmise prin artropode și rozătoare. Majoritatea bolilor luate în considerare nu au fost studiate în detaliu cu mijloace medicale moderne; astfel, datele disponibile pot fi incomplete sau părtinitoare.

FEBRA ȘI MIALGIA

Febra și mialgia constituie sindromul asociat cel mai frecvent cu infecția virală zoonotică. Multe dintre numeroasele virusuri aparținând familiilor enumerate în Tabelul 102-1 determină probabil acest sindrom, dar câteva virusuri au fost selectate spre a fi incluse în tabel datorită asocierii lor marcate cu sindromul și importanței lor biomedicale.

Sindromul începe tipic cu un episod brusc de febră, frisoane, mialgii intense și stare de rău general. Pacienții pot să descrie și dureri articulare sau musculare, dar nu este detectabilă o artrită veritabilă. Anorexia este caracteristică și poate fi acompaniată de greață sau chiar de vărsături. Cefaleea este frecventă și poate fi severă, cu fotofobie și dureri retroorbitare. Modificările la examenul fizic sunt minime și de obicei sunt limitate la congestie conjuctivală, cu dureri la palparea mușchilor sau a epigastrului. Durata simptomelor este destul de variabilă, dar în general este de 2-5 zile, cu o evoluție bifazică în unele cazuri. Spectrul afecțiunii variază de la forme subclinice la incapacitate temporară.

Manifestările mai puțin constante includ o erupție maculo-papuloasă. Poate apărea epistaxisul, dar nu indică în mod necesar o diateză hemoragică. Puține cazuri determinate de unele virusuri sunt cunoscute sau suspectate că includ meningită aseptică, dar acest diagnostic este dificil de pus în zonele îndepărtate, având în vedere fotofobia și mialgiile pacienților, precum și lipsa posibilității de examinare a LCR. Deși se poate observa faringită sau se găsesc imagini radiologice de infiltrate pulmonare la unii pacienți, aceste virusuri nu sunt patogeni respiratori principali. Diagnosticul diferențial include leptospiroza anicterică, bolile rickettsiene și stadiile inițiale ale altor sindroame discutate în acest capitol. Aceste boli sunt descrise deseori ca „pseudogripale", dar absența obișnuită a tusei și a corizei le fac improbabil de confundat cu gripa, cu excepția stadiilor cele mai timpurii.

Urmarea acestui sindrom este în general recuperarea completă, deși au fost descrise în unele cazuri, mai ales după infecția cu virusurile CML sau denga, astenia prelungită și simptome nespecifice. Tratamentul este de susținere, cu evitarea aspirinei din cauza potențialului de a determina sângerări exacerbate și sindrom Reye. Eforturile de prevenire sunt eficiente când se bazează pe controlul vectorilor, care oricum poate fi costisitor sau imposibil. Pentru controlul țânțarilor, distrugerea locurilor de reproducere este modalitatea cea mai economică și sănătoasă pentru mediul înconjurător. Tehnologiile noi includ transformarea genetică a țânțarilor și introducerea *Wolbachia* pentru a limita rata de multiplicare. Măsurile luate individual pentru evitarea vectorilor pot fi valoroase. Evitarea habitatului vectorilor și a momentelor lor de activitate maximă, prevenirea intrării vectorilor în locuințe prin folosirea de ecrane sau alte bariere (de exemplu, plase impregnate cu permetrină), aplicarea judicioasă pe piele a substanțelor repelente pentru artropode, cum este dietiltoluamida (DEET), și folosirea de haine impregnate cu permetrină, toate sunt metode posibile, în funcție de vector și de habitatul său.

CORIOMENINGITA LIMFOCITARĂ

CML se transmite la om de la șoarecele de casă obișnuit (*Mus musculus*), prin intermediul aerosolilor din excreții și secreții. Virusul CML, un arenavirus, se menține la șoareci în principal prin transmitere verticală de la femelele infectate. Șoarecii infectați pe cale verticală rămân viremici toată viața, cu concentrații mari de virusuri în toate țesuturile. Coloniile infectate de hamsteri de companie au servit de asemenea drept o legătură cu oamenii. Virusul CML este folosit pe scară largă în laboratoarele de imunologie ca model pentru funcțiile limfocitelor T și poate infecta silențios culturi celulare și linii tumorale de pasaj, având ca rezultat infecții în rândul oamenilor de știință și al îngrijitorilor de animale. Pacienții cu CML pot avea un istoric de rezidență în case infestate cu rozătoare sau de alte expuneri la rozătoare. În SUA, în Argentina și în zonele endemice din Germania a fost raportată o prevalență a anticorpilor de aproximativ 5-10% la adulți.

CML diferă de sindromul general de febră și mialgie prin faptul că debutul este gradat. Printre afecțiunile asociate ocazional cu CML sunt orhita, alopecia tranzitorie, artrita, faringita, tusea și erupția maculo-papuloasă. Se estimează că o pătrime sau mai puțin dintre pacienți suferă o fază febrilă de 3-6 zile, iar apoi, după o scurtă remisiune, reapare febra acompaniată de cefalee severă, greață și vărsături, și semne meningiene ce durează aproximativ o săptămână.

Acești pacienți se recuperează complet aproape totdeauna, la fel ca și rarii pacienți cu semne clare de encefalită. Recuperarea poate fi întârziată de hidrocefalia tranzitorie.

În timpul fazei febrile inițiale leucopenia și trombocitopenia sunt frecvente, iar virusul poate fi izolat de obicei din sânge. În timpul fazei de afectare a SNC, virusul poate fi găsit în LCR, dar anticorpii sunt prezenți în sânge. Se crede că patogenia CML se aseamănă cu aceea de după inocularea directă intracraniană a virusului la șoarecele adult; debutul răspunsului imun duce la meningită imunopatologică mediată de limfocitele T. În timpul fazei meningiene, numărul mononuclearelor din LCR ia valori între sute și câteva mii pe microlitru, iar la o treime dintre cazuri se găsește hipoglicorahie. ELISA cu captura IgM în ser și LCR este de obicei pozitivă; a fost dezvoltată tehnica RT-PCR pentru a fi aplicată pentru LCR. Infecțiile recente transmise prin transplant de organe nu au inclus dovezi ale unui răspuns imun, urmate de evoluție fulminantă (ca și a febrei Lassa), și au necesitat teste de imunohistochimie sau RT-PCR pentru diagnostic.

Infecția cu virusul CML trebuie suspectată la pacienții cu boală acută febrilă cu leucopenie și trombocitopenie marcate. În cazurile de meningită aseptică, oricare dintre următoarele trebuie să ridice suspiciunea privind CML: prodromul febril bine marcat, vârsta adultă, apariția sezonieră toamna, hipoglicorahia sau valori ale mononuclearelor în LCR de peste 1 000/μL.

La femeile însărcinate infecția cu virusul CML poate duce la invazia fătului, având drept consecință hidrocefalie congenitală și corioretinită. Deoarece infecția maternă poate fi ușoară, constând doar dintr-un episod febril scurt, anticorpii față de virus trebuie căutați atât la mamă, cât și la făt în cazurile suspicionate, mai ales în cazul hidrocefaliei neonatale TORCH-negativă. [TORCH este o baterie de teste cuprinzând *t*oxoplasmoză, alte (*o*ther) boli (sifilis congenital și infecție virală), *r*ubeolă, infecția cu *c*itomegalovirus și infecția cu virusul *h*erpes simplex.]

INFECȚIA CU VIRUSUL BUNYAMWERA

Virusurile din serogrupul Bunyamwera, transmise de țânțari, se găsesc pe fiecare continent, cu excepția Australiei și a Antarcticii. Virusul Bunyamwera și ruda sa apropiată, virusul Ilesha, determină în mod obișnuit boală febrilă în Africa. Recent, virusul Ngari, un reasortat al virusului Bunyamwera, a fost identificat ca un important patogen uman în Africa. Alte virusuri înrudite sunt implicate în astfel de boli în Asia de Sud-Est (virusul Batai), Europa (virusul Calovo) și America de Sud (virusul Wyeomyia). În America de Nord virusul Cache Valley a fost implicat în boli febrile la om, iar în situații rare, în boli sistemice mai grave; prezența anticorpilor serici față de virus poate fi asociată cu malformații congenitale. În America Centrală virusul strâns înrudit Fort Sherman determină sindromul febră-mialgie.

INFECȚIA CU VIRUSUL DE GRUP C

Virusurile de grup C includ cel puțin 11 agenți transmiși prin țânțari în pădurile neotropicale. Acești agenți sunt printre cele mai obișnuite cauze de infecții arbovirale la oamenii ce intră în junglele americane și determină boală febrilă acută.

INFECȚIA CU VIRUSUL TAHYNA

Acest virus din serogrupul California (vezi discuția despre encefalita de California mai jos) există în Europa Centrală și de Vest, iar virusuri înrudite apar în Rusia. Semnificația virusului Tahyna pentru sănătatea oamenilor a fost bine studiată doar în Republicile Cehă și Slovacă; acolo virusul a fost identificat ca o cauză importantă de boli febrile, în unele cazuri determinând faringită, sindroame pulmonare și meningită aseptică. Trebuie reținut potențialul arbovirusurilor în implicarea în astfel de cazuri în zonele cu prevalență mare a țânțarilor.

FEBRA OROPOUCHE

Virusul Oropouche este transmis în America Centrală și de Sud de la o musculiță ciupitoare, *Culicoides paraensis*, care se înmulțește deseori până la densități mari în tecile de cacao și în alte detritusuri vegetale ce se găsesc în orașele mici sau mari. Epidemii explozive implicând mii de cazuri au fost raportate în câteva orașe din Brazilia și din Peru. În anumite cazuri s-au descris erupție și meningită aseptică.

FEBRA FLEBOTOMICĂ (PAPATACI)

Musca de nisip (flebotomul) *Flebotomus papatasi* transmite febra flebotomică (papataci). Insecta femelă se poate infecta pe cale orală când ingerează un prânz hematic și poate transmite virusul urmașilor când își depune ouăle după un al doilea prânz hematic. Acest mod de transmitere predominant prin ouă a fost recunoscut pentru prima dată în rândul dipterelor și complică controlul virusurilor. Denumirea anterioară pentru febra flebotomică, „febra de trei zile", descrie în mod instructiv evoluția scurtă, debilitantă, asociată cu această infecție esențial benignă. Nu există nici erupție, nici implicare a SNC, iar vindecarea completă este regula.

Febra flebotomică apare în zona circummediteraneană, extinzându-se spre est din Balcani în China, precum și în Orientul Mijlociu și în Asia de Sud-Vest. Vectorul se găsește atât în mediul rural, cât și în cel urban și este cunoscut pentru dimensiunile sale mici, care îl fac capabil să penetreze ecranele și plasele standard pentru țânțari, și pentru zborul său pe distanțe scurte. Au fost descrise epidemii în urma dezastrelor naturale și a războaielor. În unele părți ale Europei populația de flebotomi și transmiterea virusului au fost mult reduse prin dezinfecțiile extensive de după al Doilea Război Mondial făcute pentru controlul malariei, iar incidența continuă să scadă. O trăsătură comună a bolii în zonele endemice constă în rata înaltă de contagiozitate în rândul turiștilor și al personalului militar, cu îmbolnăviri puține sau absente în rândul populației locale, care este protejată după infecția din copilărie. Peste 30 de flebovirusuri înrudite sunt transmise de flebotomi și țânțari, dar majoritatea au semnificație necunoscută pentru sănătatea umană.

BOALA CU VIRUSUL TOSCANA

Virusul Toscana este un *Phlebovirus* (familia Bunyaviridae) transmis în principal de musca de nisip circummediteraneană *Phlebotomus perniciosus*. Gazda vertebrată amplificatoare, dacă există, este necunoscută. Infecția cu virusul Toscana este obișnuită în timpul verii în rândul rezidenților din zonele rurale și al celor ce își petrec vacanța acolo, în mod special în Italia, Spania și Portugalia; câteva cazuri au fost identificate în rândul turiștilor ce se întorceau în Germania și în Scandinavia. Boala se poate manifesta ca o afecțiune febrilă necomplicată, dar deseori este asociată cu meningita aseptică, cu izolarea virusului din LCR.

BOALA CU VIRUSUL PUNTA TORO

Dintre cele câteva flebovirusuri care sunt asociate cu flebotomi din Lumea Nouă și infectează omul, virusul Punta Toro este cel mai bine cunoscut. Boala determinată de acest virus este asemănătoare clinic, dar diferă epidemiologic de cea cauzată de virusurile febrei flebotomice Napoli și Sicilia. Infecțiile cu virusul Punta Toro sunt sporadice și se dobândesc în pădurile tropicale, unde vectorii stau pe tulpinile copacilor. Nu au fost raportate epidemii, dar prevalența anticorpilor în rândul locuitorilor satelor din zonele endemice indică o rată cumulativă a expunerii de-a lungul vieții de peste 50%.

FEBRA DENGA

Toate cele patru virusuri denga distincte (denga 1-4) îl au ca principal vector pe *Aedes aegypti* și toate determină un sindrom clinic similar. În cazuri rare, infecția secundară cu un serotip de virus denga diferit de cel implicat în infecția primară duce la apariția FH denga cu șoc sever (vezi mai jos). Cazuri sporadice sunt observate în zone cu transmitere endemică și boală epidemică. Transmiterea a fost stabilită pe tot parcursul anului între latitudinile de 25°N și 25°S, și se crede că în SUA pot avea loc incursiuni sezoniere ale virusului până în nord în Philadelphia. Febra denga este întâlnită în regiunea caraibiană, inclusiv în Puerto Rico. Odată cu creșterea răspândirii țânțarului vector peste tot la tropice și în zonele subtropicale, zone mari ale globului au devenit vulnerabile la introducerea virusului denga, mai ales de către oamenii infectați care călătoresc pe calea aerului, iar atât febra denga, cât și FH înrudite cu denga devin din ce în ce mai obișnuite. Condiții favorabile pentru transmiterea febrei denga există în Hawaii și în sudul Statelor Unite, explozii ale activității febrei denga fiind așteptate în aceste regiuni, mai ales de-a lungul frontierei mexicane, unde apa poate fi stocată în containere și de aceea numărul de *A. aegypti* poate fi mai mare. Acest țânțar, de asemenea un vector eficient pentru virusurile febrei galbene și chikungunya, se înmulțește tipic în preajma habitatelor umane, folosind apa relativ proaspătă din surse precum borcane cu apă, vaze, containere aruncate, coji de nucă de cocos și anvelope vechi. *A. aegypti* stă de obicei în interiorul locuințelor și înțeapă în timpul zilei. Locuințelele închise, cu aer condiționat, diminuează transmiterea multor arbovirusuri, după cum a fost bine ilustrat de studii de-a lungul graniței Texas-Mexic. *Aedes albopictus* s-a extins în prezent din Asia către SUA, Oceanul Indian și părți ale Europei. De exemplu, *A. albopictus* a transmis virusul denga în Hawaii, virusul chikungunya în Italia și în Oceanul Indian (vezi mai jos).

După o perioadă de incubație de 2-7 zile, la pacientul tipic debutul este brusc cu febră, cefalee, dureri retroorbitare și dureri de spate, împreună cu mialgie severă, care au dat denumirea colocvială de „febra oaselor rupte". Deseori există o erupție maculoasă în prima zi, precum și adenopatie, vezicule pe bolta palatină și sclere hiperemice. Boala poate dura o săptămână, cu simptome suplimentare, de obicei anorexie, greață sau vărsături, hipersensibilitate cutanată marcată și – aproape de momentul defervescenței – o erupție maculo-papuloasă ce începe pe trunchi și se răspândește spre extremități și față. Deseori se observă epistaxis și peteșii dispersate în denga necomplicată, iar leziunile gastrointestinale preexistente pot sângera în timpul bolii acute.

Datele de laborator includ leucopenie, trombocitopenie și, în multe cazuri, creșterea nivelului transaminazelor serice. Diagnosticul se pune prin ELISA IgM sau serologie cu seruri pereche în timpul recuperării ori prin detectarea antigenului în timpul fazei acute folosind ELISA sau RT-PCR. Virusul este ușor de izolat din sânge în faza acută, dacă se folosesc inocularea țânțarilor sau culturi de celule de țânțari.

FEBRA DE CĂPUȘĂ DE COLORADO

Anual în SUA se raportează câteva sute de cazuri de febră de căpușă de Colorado. Această infecție se dobândește din martie până în noiembrie, prin mușcătura căpușei *Dermacentor andersoni* infectate, în regiunile muntoase vestice la altitudini de 1 200-3 000 m (4 000-10 000 de picioare). Mamiferele mici servesc drept gazdă amplificatoare. Cea mai obișnuită prezentare constă în febră și mialgii; meningoencefalita nu este neobișnuită și s-au descris de asemenea boală hemoragică, pericardită, miocardită, orhită și manifestări pulmonare. Într-un număr extrem de mic de cazuri apar erupții. Boala durează de obicei 7-10 zile și este frecvent bifazică. Cele mai importante considerații privind diagnosticul diferențial la începutul secolului XX au fost febra pătată a Munților Stâncoși și tularemia. În Colorado, febra căpușei de Colorado este mult mai frecventă decât febra pătată a Munților Stâncoși.

Infecția eritroblaștilor și a altor celule ale măduvei cu virusul febrei de căpușă de Colorado are ca rezultat apariția și persistența (câteva săptămâni) a eritrocitelor ce conțin virusul. Această trăsătură, detectată pe frotiuri colorate prin imunofluorescență, poate fi utilă pentru diagnostic. Laboratorul clinic detectează leucopenie și trombocitopenie.

INFECȚIA CU *ORBIVIRUS*

Orbivirusurile cuprind mulți patogeni umani și veterinari. De exemplu, virusul Orungo este amplu transmis de țânțari în Africa tropicală și determină boală febrilă la oameni. Complexul Kemerova include virusurile

Kemerova, Lipovnik și Tribec din Rusia și Europa Centrală. Aceste virusuri sunt transmise de căpușe și sunt asociate cu boli febrile și neurologice.

ENCEFALITA

Encefalita arbovirală este o boală sezonieră, apărând de obicei în lunile calde. Incidența sa variază mult în funcție de timp și de loc, depinzând de factorii ecologici. Virusurile determinante diferă evident în ceea ce privește raportul cazuri/infecții (raportul dintre infecțiile clinice și cele subclinice), rata de mortalitate și sechelele **(Tabelul 102-3)**. Oamenii nu sunt un amplificator important pentru aceste virusuri.

Toate encefalitele virale discutate în această secțiune au, după câte se știe, o patogenie similară. Un artropod infectat ingerează un prânz hematic de la un om și infectează gazda. Se crede că perioada inițială de viremie își are originea cel mai obișnuit în sistemul limfoid. Viremia duce la invazia SNC, probabil prin infectarea neuroepiteliului olfactiv, cu trecerea prin lama cribriformă, sau prin infectarea capilarelor cerebrale și penetrarea multifocală în SNC. În timpul fazei viremice poate fi prezentă o afecțiune nerecunoscută sau minoră, cu excepția cazului de encefalită cu flavivirusuri transmise prin căpușe, când poate exista o fază strict delimitată cu febră și boală sistemică. Procesul patologic de la nivelul SNC apare parțial prin infecția neuronală directă, cu leziuni ulterioare, și parțial prin edem, inflamație și alte efecte indirecte. Tabloul anatomopatologic obișnuit este de necroză neuronală focală, noduli gliali inflamatori și infiltrat limfoid perivascular; severitatea și distribuția acestor anomalii variază în funcție de virusul infectant. Zonele implicate prezintă fenomenul de „perfuzie de lux", cu flux sangvin total crescut sau normal și rata de extracție a oxigenului scăzută.

Pacientul tipic prezintă un prodrom de simptome constituționale nespecifice, incluzând febră, dureri abdominale, vertij, dureri faringiene, și simptome respiratorii. Urmează rapid cefalee, semne meningiene, fotofobie și vărsături. Implicarea structurilor mai profunde poate fi semnalată de letargie, somnolență și deficit intelectual (descoperit prin examenul statusului mental sau incapacitatea de a număra înapoi din 7 în 7); pacienții afectați mai sever vor prezenta dezorientare evidentă și pot fi comatoși. Tremorul, pierderea reflexelor abdominale, paraliziile nervilor cranieni, hemipareza, monopareza, dificultatea la deglutiție și semnele de lob frontal – toate sunt comune. Afectarea de neuron motor și spinal este documentată în cazul encefalitelor cu virusurile West Nile și japonez. Convulsiile și semnele focale pot fi evidente precoce sau pot să apară în timpul evoluției bolii. Unii pacienți prezintă un debut brusc cu febră, convulsii și alte semne ale afectării SNC. Rezultatele infecției la om pot varia de la simptome nesemnificative la cefalee febrilă, la meningită aseptică și, în fine, encefalită completă; proporția și severitatea acestor manifestări variază în funcție de virusul infectant.

Encefalita acută durează de obicei de la câteva zile la două-trei săptămâni, dar recuperarea poate fi lentă, necesitând săptămâni sau luni pentru revenirea la funcția recuperabilă maximă. În timpul recuperării sunt obișnuite dificultatea de concentrare, fatigabilitatea, tremorul și modificările de personalitate. Boala acută necesită tratarea pacientului comatos, care poate avea creșteri ale presiunii intracraniene, secreție inadecvată de hormon antidiuretic, insuficiență respiratorie și convulsii. Nu există tratament specific pentru aceste encefalite virale. Singurele metode de prevenire practice sunt ținerea sub control a vectorilor și protecția personală împotriva artropodelor care transmit virusul; pentru encefalita japoneză sau encefalita de căpușă, vaccinarea trebuie luată în considerare în anumite circumstanțe (vezi secțiunile relevante de mai jos).

Diagnosticul encefalitei arbovirale depinde de evaluarea atentă a unui pacient febril cu afectarea SNC, cu identificarea rapidă a encefalitei cu herpes simplex tratabile, excluderea abcesului cerebral, excluderea meningitei bacteriene prin examinări repetate ale LCR și efectuarea testelor de laborator pentru definirea etiologiei virale. Leptospiroza, neurosifilisul, boala Lyme, boala zgârieturii de pisică și noile encefalite virale, precum infecția cu virusul Nipah din Malaezia și din sud-vestul Asiei, trebuie de asemenea luate în considerare. Examinarea LCR arată de obicei un număr modest de celule – zeci sau sute ori poate câteva mii. La începutul procesului, o proporție semnificativă din aceste celule pot fi leucocite polimorfonucleare, dar de obicei predomină celulele mononucleare. Glicorahia este de obicei normală. Există excepții de la acest tipar de analize. De exemplu, în encefalita cabalină estică, leucocitele polimorfonucleare pot predomina în timpul primelor 72 de ore de boală și poate fi detectată hipoglicorahia. În CML, numărul limfocitelor poate fi de ordinul miilor, iar concentrația glucozei poate fi scăzută. Experiența în investigațiile imagistice încă evoluează; oricum, în mod clar, atât CT, cât și IRM pot arăta imagini normale, cu excepția dovezilor afecțiunilor preexistente, sau uneori pot sugera edem difuz. Câțiva pacienți cu encefalită cabalină estică au avut anomalii focale, iar indivizii cu encefalită japoneză severă au prezentat leziuni talamice bilaterale, deseori hemoragice. Electroencefalograma arată de obicei anomalii difuze și nu este utilă în mod direct.

Răspunsul imun umoral este detectabil de obicei la debutul bolii sau într-un moment apropiat. Trebuie examinate atât serul, cât și LCR, pentru depistarea anticorpilor IgM. În general virusul nu poate fi izolat din sânge sau LCR, deși virusul encefalitei japoneze a fost izolat din LCR în cazurile severe. Analiza RT-PCR a LCR poate aduce rezultatul pozitiv. Virusul poate fi obținut din țesutul cerebral unde este prezent antigenul viral, deși distribuția sa poate fi focală.

ENCEFALITELE CU VIRUSURILE CALIFORNIA, LACROSSE ȘI JAMESTOWN CANYON

Izolarea virusului encefalitei de California a stabilit serogrupul de virusuri California drept o cauză de encefalită, iar folosirea sa ca antigen de diagnostic a dus la descrierea multor cazuri de „encefalită de California". De fapt, acest virus a fost implicat numai în câteva cazuri de encefalită, iar

VIRUSUL	CICLUL NATURAL	PERIOADA DE INCUBAȚIE (ZILE)	NR. ANUAL DE CAZURI	RAPORTUL CAZURI/ INFECȚII	VÂRSTA CAZURILOR	RAPORTUL CAZURI/ MORTALITATE, %	SECHELE
La Crosse	*Aedes triseriatus* – veveriță (componenta prin ouă la țânțari de asemenea importantă)	~3–7	70 (SUA)	<1:1 000	<15 ani	<0,5	Convulsii recurente la ~10%; în rare cazuri deficite severe; performanțe școlare scăzute și modificări comportamentale suspectate la o mică parte
St. Louis	*Culex tarsalis*, *Culex pipiens*, *Culex quinquefasciatus* – păsări	4–21	85 (sute-mii în ani epidemici) (SUA)	<1:200	Cazuri mai ușoare la tineri; cazuri mai grave la adulții >40 de ani, mai ales la bătrâni	7	Obișnuite la bătrâni
Japoneză	*Culex tritaeniorhyncus* – păsări	5–15	>25 000	1:200–300	Toate vârstele; copii în zonele puternic endemice	20–50	Obișnuite (aproximativ jumătate dintre cazuri); pot fi severe
West Nile	Țânțari *Culex* – păsări	3–6	?	Foarte mic	În principal bătrânii	5–10	Neobișnuite
Central-europeană	*Ixodes ricinus* – rozătoare, insectivore	7–14	Mii	1:12	Toate vârstele; mai ușoară la copii	1–5	20%
Rusească de primă-vară-vară	*Ixodes persulcatus* – rozătoare, insectivore	7–14	Sute	—	Toate vârstele, mai ușoară la copii	20	Aproximativ jumătate dintre cazuri; deseori severe; paralizii ale centurilor membrelor
Powassan	*Ixodes cookei* – mamifere sălbatice	~10	~1 (SUA)	—	Toate vârstele, oarecare predilecție pentru copii	~10	Obișnuite (aproximativ jumătate dintre cazuri)
Cabalină estică	*Culiseta melanura* – păsări	~5–10	5 (SUA)	1:40 (adulți) 1:17 (copii)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	50–75	Obișnuite
Cabalină vestică	*Culex tarsalis* – păsări	~5–10	~20 (SUA)	1:1 000 (adulți) 1:50 (copii) 1:1 (sugari)	Toate vârstele, predilecție pentru copiii cu vârsta <2 ani (mortalitate crescută la bătrâni)	3–7	Frecvente numai în rândul copiilor cu vârsta <1 an
Cabalină venezueleană (epidemică)	Necunoscut (multiple specii de țânțari și cai în epidemie)	1–5	?	1:250 (adulți) ~1:25 (copii)	Toate vârstele, predilecție pentru copii	~10	—

virusul La Crosse, cu care este înrudit serologic, este cauza majoră de encefalită printre virusurile serogrupului California. „Encefalita de California“ dată de infecția cu virusul La Crosse este cel mai frecvent raportată în regiunile superioare din Vestul Mijlociu, dar se întâlnește și în alte zone ale centrului și estului Statelor Unite, cel mai frecvent în Virginia de Vest, Tennessee, Carolina de Nord și Georgia. Serogrupul include alte 13 virusuri, dintre care unele pot fi implicate și în boli la om, greșit atribuite din cauza complexității acestui serogrup; printre ele se numără virusurile Jamestown Canyon, al iepurelui american, Inkoo și Trivittatus, care au toate drept vector țânțarii *Aedes* și un element puternic de transmitere prin ouă în ciclurile lor naturale.

Țânțarul vector pentru virusul La Crosse este *Aedes triseriatus*. Pe lângă o componentă importantă de transmitere prin ouă, un țânțar se poate infecta și hrănindu-se de la o veveriță sau de la alt mamifer cu viremie, precum și prin transmitere veneriană de la alt țânțar. Țânțarul se înmulțește în locuri precum scorburi sau anvelope abandonate și mușcă în timpul zilei. Aceste date se corelează cu factorii de risc pentru boala la om: recreerea în zone cu păduri, rezidența la liziera pădurilor și prezența de anvelope abandonate în jurul casei. Modificările intensive ale mediului bazate pe aceste date au redus incidența bolii în zonele puternic endemice din Vestul Mijlociu. Majoritatea cazurilor apar din iulie până în septembrie. Țânțarul tigru asiatic, *A. albopictus*, transmite eficient virusul la șoareci și, de asemenea, îl transmite prin ouă, în laborator; îngrijorează posibilul impact al acestui țânțar antropofil agresiv, care se poate adapta la mediul urban, asupra transmiterii la oameni.

O prevalență de ≥20% a anticorpilor în zonele endemice arată că infecția este frecventă, dar afectarea SNC a fost recunoscută în principal la copiii cu vârsta sub 15 ani. Boala variază de la un tablou de meningită aseptică, acompaniată de confuzie, la encefalită severă și ocazional fatală. Deși pot exista simptome prodromale, debutul bolii SNC este brusc, cu febră, cefalee și letargie, deseori însoțite de greață și vărsături, convulsii (la jumătate dintre pacienți) și comă (la o treime dintre pacienți). Convulsiile focale, hemipareza, tremorul, afazia, coreea, semnul Babinski și alte dovezi ale disfuncției neurologice semnificative sunt comune, dar sechelele nu sunt frecvente. Probabil 10% dintre pacienți au convulsii recurente în lunile ce urmează. Alte sechele grave sunt rare, deși s-a raportat scăderea prestației școlare, iar ocazional au fost raportate modificări de personalitate ușoare. Tratamentul este de susținere timp de una-două săptămâni în faza acută, când preocuparea principală o reprezintă statusul epileptic, edemul cerebral și secreția inadecvată de hormon antidiuretic. În cazurile severe a fost utilizată ribavirina, un studiu clinic al acestui medicament fiind în desfășurare.

Numărul de leucocite din sânge este crescut în mod obișnuit, uneori atingând niveluri de peste 20 000/μL, și de obicei există o deviere la stânga. Numărul de celule în LCR este tipic de 30-500/μL, cu predominanța mononuclearelor (deși 25-90% dintre celule sunt polimorfonucleare în unele cazuri). Nivelul proteinelor este normal sau ușor crescut, iar nivelul glucozei este normal. Diagnosticul virusologic specific bazat pe analize cu captura IgM din ser și LCR este eficient. Singurul loc anatomic de unde a fost izolat virusul este creierul.

Virusul Jamestown Canyon a fost implicat în câteva cazuri de encefalită la adulți; în acele cazuri, boala a fost asociată de obicei la debut cu o afecțiune respiratorie semnificativă. Infecția omului cu acest virus a fost raportată în New York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario și în alte zone din America de Nord unde țânțarul vector, *Aedes stimulans*, se hrănește de la gazda sa principală, căprioara cu coada albă.

ENCEFALITA ST. LOUIS

Virusul encefalitei St. Louis este transmis între țânțarii *Culex* și păsări. Acest virus determină o infecție cu nivel endemic scăzut în rândul populației rurale din vestul și centrul Statelor Unite, unde *Culex tarsalis* este vectorul (vezi „Encefalita cabalină vestică“), dar specii de țânțari mai urbanizați, *C. pipiens* și *C. quinquefasciatus*, au fost responsabile de epidemii ce au determinat sute sau chiar mii de cazuri în orașe din centrul și estul SUA. Majoritatea cazurilor apar din iunie până în octombrie. Țânțarii urbani se înmulțesc în acumulări de apă stătătoare și ape de canal cu conținut organic crescut și înțeapă cu ușurință oamenii în case și în jurul lor, la apus. Eliminarea canalelor de scurgere deschise și a sistemelor de drenaj umplute cu gunoi este costisitoare și nu este posibilă întotdeauna, dar ecranarea caselor și implementarea măsurilor personale pot fi metode eficiente pentru indivizi. Vectorul rural este cel mai activ pe înserat și în aer liber; mușcăturile lui pot fi evitate prin modificarea activităților și folosirea de substanțe repelente.

Severitatea bolii crește cu vârsta: infecțiile care determină meningită aseptică sau encefalită ușoară se concentrează la copii și adulții tineri, în timp ce cazurile severe și fatale afectează în primul rând vârstnicii. Ratele infecției sunt similare la toate grupele de vârstă; astfel, marea sensibilitate a bătrânilor față de boală este o consecință biologică a îmbătrânirii. Boala are debut brusc, uneori după un prodrom, și începe cu febră, letargie, confuzie și cefalee. În plus, sunt frecvente rigiditatea nucală, hipotonia, hiperreflexia, miocloniile și tremorul. Cazurile severe pot include paralizii de nervi cranieni, hemipareză și convulsii. Pacienții se plâng deseori de disurie și pot avea antigen viral în urină, precum și piurie. Mortalitatea globală este în general de 7%, dar poate atinge 20% în rândul pacienților trecuți de 60 de ani. Recuperarea este lentă. Labilitatea emoțională, dificultățile de concentrare și de memorie, astenia și tremorul sunt de obicei prelungite la pacienții vârstnici.

LCR al pacienților infectați cu virusul encefalitei St. Louis conține de obicei zeci până la sute de celule, cu predominanță limfocitară și glicorahie normală. Deseori este prezentă leucocitoza cu deviere la stânga.

ENCEFALITA JAPONEZĂ

Virusul encefalitei japoneze se găsește în toată Asia, inclusiv în estul extrem al Rusiei, în Japonia, China, India, Pakistan și Asia de Sud-Est, și determină epidemii ocazionale în insulele Pacificului de Vest. Virusul a fost identificat în insulele Tores Strait și un caz de encefalită umană a fost identificat în apropierea continentului australian. Acest flavivirus este deosebit de frecvent în zonele în care câmpurile



de orez irigate atrag gazdele naturale vertebrate aviare și oferă locuri abundente de înmulțire pentru țânțari precum *Culex tritaeniorhyncus*, care transmit virusul la oameni. Amplificarea suplimentară de către porci, care suferă avorturi, și cai, care dezvoltă encefalită, poate fi, de asemenea, semnificativă. Vaccinarea acestor gazde amplificatoare suplimentare poate reduce transmiterea virusului. Un vaccin eficient, inactivat cu formol, purificat, din creier de șoarece este produs în Japonia și autorizat pentru uzul uman în SUA. Acesta se administrează în zilele 0, 7 și 30 sau – cu unele sacrificii privind titrul seric de anticorpi neutralizanți – în zilele 0, 7 și 14. Vaccinarea este indicată persoanelor care călătoresc vara în zonele rurale ale Asiei, unde riscul de a face boala clinică poate fi de 0,05-2,1/10 000 pe săptămână. Boala severă și deseori fatală raportată la expatriați trebuie pusă în balanță cu șansa de 0,1-1% de a dezvolta reacții alergice tardive sistemice sau cutanate. Aceste reacții sunt rareori fatale, dar pot fi severe și se știe că încep la 1-9 zile după vaccinare, având asociate prurit, urticarie și angioedem. Vaccinurile vii atenuate se folosesc în China, dar în prezent nu sunt recomandate în SUA.

INFECȚIA CU VIRUSUL WEST NILE

Virusul West Nile a fost descris inițial ca fiind transmis în rândul păsărilor sălbatice de țânțarii *Culex* în Africa, Orientul Mijlociu, sudul Europei și Asia. El este o cauză frecventă de boală febrilă fără afectarea SNC, dar ocazional determină meningită aseptică și encefalită severă; aceste infecții grave sunt deosebit de frecvente în rândul bătrânilor. Sindromul febră-mialgie determinat de virusul West Nile se deosebește de multe altele prin apariția frecventă a unei erupții maculo-papuloase, concentrate pe trunchi, și a adenopatiilor. Cefaleea, durerile oculare, durerile faringiene, greața și vărsăturile și artralgiile (dar nu artrita) sunt simptome de acompaniament frecvente. În plus, virusul a fost implicat în necroza hepatică severă și fatală în Africa.

Virusul West Nile a fost introdus în New York în 1999 și ulterior s-a răspândit în alte zone din nord-estul Statelor Unite, cauzând peste 60 de cazuri de meningită aseptică sau de encefalită la oameni, precum și morți subite la ciori, păsări exotice din grădinile zoologice și alte păsări. Virusul a continuat să se răspândească și acum se găsește în aproape toate statele, precum și în Canada, Mexic, America de Sud și în țările caraibiene. *C. pipiens* rămâne vectorul cel mai important în nord-estul Statelor Unite, dar sunt implicate și alte câteva specii de *Culex*, iar gaițele albastre concurează cu ciorile ca amplificatori și ținte mortale în alte zone ale țării. Anual în SUA sunt raportate 1 000-3 000 de cazuri de encefalită, cu 100-300 de morți. Se consideră că rata afectării SNC este de aproximativ 1:100; restul pacienților au infecții subclinice sau febră West Nile. Encefalita, sechelele și decesul sunt mai frecvente printre pacienții vârstnici, diabetici și hipertensivi și în rândul celor cu afectare anterioară a SNC. Pe lângă sechelele mai severe motorii și cognitive, altele mai ușoare includ tremor, anomalii minore ale capacității motorii și pierderea funcțiilor de execuție. Interesul clinic mare și disponibilitatea metodelor de diagnostic de laborator au făcut posibilă definirea câtorva caracteristici clinice neobișnuite, incluzând corioretinita, paralizia flască cu leziuni histologice asemănătoare poliomielitei și debut cu febră și deficite neurologice focale în absența encefalitei difuze. Pacienții imunodeprimați pot avea evoluție fulminantă a bolii sau pot dobândi infecție persistentă a SNC. Transmiterea virusului prin organe transplantate și transfuzii sangvine a necesitat testarea donatorilor de sânge și de organe prin teste bazate pe acidul nucleic. Femeile însărcinate pot uneori să transmită infecția la făt. Toate aceste „noi" descoperiri, mai ales transmiterea bolii prin transfuzie și boala severă asociată cu transplantul, arată ce ar putea fi probabil în SUA dacă alte arbovirusuri ar fi transmise în America de Nord cu o frecvență mare și dacă supravegherea din alte zone ale lumii ar fi mai eficientă și mai riguroasă.

Virusul West Nile se înscrie în același grup filogenetic al flavivirusurilor ca și virusurile encefalitelor St. Louis și japoneză și virusurile Murray Valley și Rocio. Ultimele două virusuri se mențin la țânțari și la păsări și produc un tablou clinic asemănător cu cel al encefalitei japoneze. Virusul Murray Valley a determinat epidemii ocazionale și cazuri sporadice în Australia. Virusul Rocio a determinat epidemii recurente într-o zonă restrânsă din Brazilia în 1975-1977, iar apoi practic a dispărut.

ENCEFALITA DE CĂPUȘĂ CENTRAL-EUROPEANĂ ȘI ENCEFALITA RUSEASCĂ DE PRIMĂVARĂ-VARĂ

Un spectru de flavivirusuri transmise de căpușă a fost identificat de-a lungul masivului continental euroasiatic. Multe dintre ele sunt cunoscute în principal ca patogeni agricoli (de exemplu, virusul *louping ill* în Marea Britanie). Din Scandinavia până la Urali, encefalita central-europeană este transmisă de căpușa *Ixodes ricinus*. Cazurile de îmbolnăvire la oameni apar între aprilie și octombrie, cu maxim în iunie și iulie. Un virus înrudit și mult mai virulent este cel al encefalitei rusești de primăvară-vară, care este asociat cu *Ixodes persulcatus* și răspândit din Europa, de-a lungul Uralilor spre Oceanul Pacific. Căpușele transmit boala în principal primăvara și la începutul verii, cu o rată de transmitere mai scăzută spre sfârșitul verii. Mamiferele mici sunt amplificatoarele vertebrate ale ambelor virusuri. Riscul variază în funcție de zona geografică și poate fi intens localizat într-o zonă dată; cazurile la om urmează de obicei activităților în aer liber sau consumului de lapte proaspăt crud de la capre ori de la alte animale infectate.

După o perioadă de incubație de 7-14 zile sau mai lungă, virusul central-european are ca efect clasic o fază cu febră și mialgii, ce durează 2-4 zile și despre care se crede că ar fi corelată cu viremia. Remisiunea ulterioară de câteva zile este urmată de recurența febrei și debutul semnelor meningiene. Faza SNC variază de la meningită aseptică ușoară, mai frecventă la pacienții tineri, la encefalită severă cu comă, convulsii, tremor și semne motorii ce durează 7-10 zile înainte de începutul ameliorării. Afectarea măduvei spinării și a bulbului rahidian poate duce la paralizia tipică a centurii membrelor și la paralizie respiratorie. Majoritatea pacienților se recuperează, doar puțini rămânând cu deficite semnificative. Infecția cu virusuri din Orientul Îndepărtat are în general o evoluție mai abruptă. Sindromul encefalitic determinat de aceste virusuri începe

uneori fără faza de remisiune și are manifestări mai severe decât sindromul central-european. Mortalitatea este ridicată, iar sechelele majore – cele mai notabile fiind paralizia de neuron motor periferic la mușchii proximali ai extremităților trunchiului și gâtului – sunt obișnuite.

În stadiile precoce de boală virusul poate fi izolat din sânge. În faza SNC, anticorpi IgM sunt detectabili în ser și/sau LCR. Uneori apare trombocitopenie în timpul fazei febrile inițiale, care se aseamănă cu faza hemoragică precoce a altor infecții cu flavivirusuri transmise de căpușe, precum boala Kyasanur Forest. Alte flavivirusuri transmise de căpușe sunt cauze mai rare de encefalită, inclusiv virusul *louping ill* (ce produce encefalomielita ovină) din Marea Britanie și virusul Powassan.

Nu există un tratament specific pentru infecția cu aceste virusuri. Totuși, în Austria, Germania și Rusia se produc vaccinuri eficiente inactivate cu formol și îmbunătățite cu alaun. Două doze de vaccin austriac separate de un interval de una-trei luni par a fi eficiente în domeniu, iar răspunsurile în anticorpi sunt similare când vaccinul se administrează în zilele 0 și 14. Alte vaccinuri au produs titruri de anticorpi neutralizanți similare. Deoarece s-au raportat cazuri rare de sindrom Guillain-Barré postvaccinal, vaccinarea trebuie rezervată persoanelor la care există probabilitatea de expunere în mediul rural într-o zonă endemică, în timpul sezonului de transmitere. S-a stabilit că există neutralizare încrucișată între tulpina central-europeană și cea din Orientul Îndepărtat, dar nu sunt publicate studii privind protecția încrucișată la administrarea de vaccinuri inactivate cu formol. Deoarece 0,2-4% dintre căpușele aflate în zonele endemice pot fi infectate, mușcătura de căpușă ridică problema profilaxiei cu imunoglobuline. Ar trebui probabil să se administreze prompt preparate specifice cu titru înalt, deși nu sunt disponibile date controlate care să demonstreze eficiența acestei măsuri. Imunoglobulinele nu trebuie administrate tardiv, din cauza riscului de amplificare mediată prin anticorpi.

ENCEFALITA POWASSAN

Virusul Powassan este un membru al complexului de virusuri ale encefalitei de căpușe și este transmis de *Ixodes cookei* în rândul mamiferelor mici din estul Canadei și din Statele Unite, unde a fost responsabil de 20 de cazuri recunoscute de boală la om. Alte căpușe pot transmite virusul într-o zonă geografică mai largă și există temerea că *I. scapularis* (denumit și *I. dammini*), un vector eficient în laborator, ar putea fi implicat pe măsură ce devine tot mai numeros în SUA. Pacienții cu encefalită Powassan (deseori copii) se prezintă din mai până în decembrie, după expunerea în aer liber și o perioadă de incubație presupusă de aproximativ o săptămână. Encefalita Powassan este severă, iar sechelele sunt frecvente.

ENCEFALITA CABALINĂ ESTICĂ

Encefalita cabalină estică se întâlnește în principal în focare endemice mlăștinoase aflate de-a lungul coastei de est a Statelor Unite, cu câteva focare în interiorul continentului, situate la depărtare, chiar în Michigan. Boala la om apare din iunie până în octombrie, când ciclul pasăre-țânțar *Culiseta* se răsfrânge și asupra altor specii de țânțari, precum *Aedes sollicitans* sau *A. vexans*, pentru care probabilitatea de a mușca mamifere este mai mare. Există o preocupare privind rolul potențial al speciei de țânțari antropofili introduși *A. albopictus*, care au fost identificați ca fiind infectați în mod natural și care sunt vectori eficienți în laborator. Caii sunt o țintă frecventă pentru virus; dacă nu sunt vaccinați, ei servesc drept gazdă prevestitoare pentru boala umană, dar probabil nu au un rol semnificativ în amplificarea virusului.

Encefalita cabalină estică este una dintre cele mai distructive afecțiuni arbovirale, cu debut brusc, evoluție rapid progresivă, mortalitate mare și sechele frecvente. Această severitate se reflectă în leziunile necrozante extensive și în infiltratele cu polimorfonucleare găsite la examinarea postmortem a creierului și în pleiocitoza acută cu polimorfonucleare din LCR, ce apare deseori în timpul primelor 1-3 zile de boală. În plus, leucocitoza cu deviere la stânga este o trăsătură obișnuită. Pentru protejarea personalului din laboratoare s-a folosit un vaccin inactivat cu formol, dar acesta nu este disponibil sau aplicabil pe plan general.

ENCEFALITA CABALINĂ VESTICĂ

Ciclul vital de bază al virusului encefalitei cabaline vestice se desfășoară între *C. tarsalis* și păsări, în principal vrăbii și cinteze. Caii și oamenii se infectează și ambele specii fac encefalită, fără a amplifica virusul în natură. Encefalita St. Louis se transmite printr-un ciclu similar în aceleași regiuni, dar determină boala la om cu aproximativ o lună mai devreme decât perioada (iulie-octombrie) în care este activ virusul encefalitei cabaline vestice. În anii 1930-1950, în vestul și centrul Statelor Unite și în Canada s-au produs epidemii mari de encefalită cabalină vestică, dar în ultimii ani boala a fost neobișnuită. În 1987 s-au raportat 41 de cazuri în SUA, dar din 1988 până în 2001 au fost raportate doar 5 cazuri. Acest declin al incidenței poate reflecta în parte măsurile integrate de control al țânțarilor ce s-au luat în proiectele de irigații și folosirea mai intensă a pesticidelor în agricultură; aproape cu siguranță reflectă tendința crescută a oamenilor de a sta în casă cu geamurile închise la amurg, perioada de vârf pentru mușcăturile vectorului major.

Virusul encefalitei cabaline vestice determină o encefalită virală difuză tipică, ce are o rată de atac crescută și morbiditate mare în rândul tinerilor, în special al copiilor sub 2 ani. În plus, mortalitatea este mare în rândul tinerilor și al celor foarte bătrâni. O treime dintre indivizii care fac convulsii în timpul episodului acut au activitate convulsivă ulterioară. Copiii cu vârsta sub un an – mai ales cei aflați în primele luni de viață – au risc mare de a rămâne cu deficit motor și intelectual. După vârsta de 5-9 ani, băieții fac encefalită clinică de două ori mai frecvent decât fetele; această diferență poate fi legată de expunerea mai mare a băieților la vector în aer liber, dar este de asemenea posibil a se datora în parte diferențelor biologice. Pentru protejarea personalului din laboratoare s-a folosit un vaccin inactivat cu formol, dar el nu este disponibil sau aplicabil pe plan general.

ENCEFALITA CABALINĂ VENEZUELEANĂ

Există șase tipuri cunoscute de virus în complexul encefalitei cabaline venezuelene. Există o diferență importantă între virusurile „epizootice“ (subtipurile IAB și IC) și virusurile „enzootice“ (subtipurile ID-IF și tipurile II-VI). Virusurile epizootice au un ciclu natural necunoscut, dar determină periodic epidemii extinse la cai și la oameni pe continentele americane. Aceste epidemii se bazează pe viremia foarte mare la cai și catâri, ce are ca rezultat infectarea diferitelor specii de țânțari, care la rândul lor infectează oamenii și perpetuează transmiterea virusului. Oamenii au de asemenea un nivel ridicat al viremiei, dar probabil nu sunt importanți în transmiterea virusului. Virusurile enzootice se găsesc în primul rând în habitatul pădurilor tropicale umede și sunt perpetuate prin țânțarii *Culex* și prin rozătoare; aceste virusuri pot determina boala la om, dar nu sunt patogene pentru cai și nu determină epizootii.

Epizootiile de encefalită cabalină venezueleană au apărut repetat în Venezuela, Columbia, Ecuador, Peru și în alte țări sud-americane la intervale de 10 ani sau mai puțin, din anii 1930 până în 1969, când o epizootie masivă s-a răspândit prin America Centrală și Mexic, ajungând în sudul Texasului în 1972. Secvențierea genetică a virusului epidemiei din 1969-1972 a sugerat că își are originea în virusul rezidual „noninactivat“ din vaccinurile veterinare. Epidemia s-a sfârșit în Texas prin folosirea unui vaccin viu atenuat (TC-83) care a fost sintetizat inițial pentru uz uman de Armata Statelor Unite; acest virus epizootic a fost folosit apoi pentru producerea ulterioară a vaccinurilor inactivate veterinare. Nu au mai fost identificate în continuare boli epizootice până în 1995, când o nouă epizootie a avut loc în Columbia, Venezuela și Mexic. S-a constatat că virusurile implicate în aceste epizootii, ca și virusurile epizootice anterioare din subtipul IC, sunt strâns înrudite filogenetic cu subtipul cunoscut de virusuri enzootice ID. Aceste date sugerează că evoluția activă și selecția virusurilor epizootice se desfășoară în nordul Americii de Sud.

În timpul epizootiilor, regula este apariția extensivă a infecțiilor la om, cu boală clinică la 10-60% dintre indivizii infectați. Majoritatea infecțiilor au ca rezultat o boală febrilă acută notabilă, în timp ce relativ puține determină encefalită. O rată scăzută de invazie a SNC este susținută de absența encefalitei în rândul multor infecții ce rezultă din expunerea la aerosoli în laboratoare sau din accidentele de vaccinare. Cea mai recentă epizootie cu encefalită cabalină venezueleană a apărut în Columbia și Venezuela în 1995; dintre cele peste 85 000 de cazuri clinice, 4% (cu o proporție mai mare în rândul copiilor decât al adulților) au inclus simptome neurologice, iar 300 s-au terminat prin deces.

Tulpinile enzootice de virus al encefalitei cabaline venezuelene sunt cauze obișnuite de boală febrilă acută, mai ales în zone precum zona Everglades din Florida și coasta atlantică umedă a Americii Centrale. Encefalita a fost evidențiată numai în infecțiile din Florida; cele trei cazuri au fost determinate de tipul II de virus enzootic, denumit și *virusul Everglades*. Toți cei trei pacienți aveau o boală cerebrală preexistentă. Extrapolările ratei de modificare genetică sugerează că virusul Everglades a fost introdus în Florida cu mai puțin de 200 de ani în urmă și că el este cel mai strâns înrudit cu subtipurile ID, ce par să fi dat naștere prin evoluție tulpinilor epizootice active în America de Sud.

Prevenirea encefalitei epizootice cabaline venezuelene depinde de vaccinarea cailor cu vaccinul atenuat TC-83 sau cu un vaccin inactivat preparat din această tulpină. Oamenii pot fi protejați cu vaccinuri similare, dar folosirea unor astfel de produse este restrânsă la personalul de laborator, din cauza reactivității și a disponibilității limitate. În plus, despre virusul de tip sălbatic, și poate și despre vaccinul TC-83, se crede că au un oarecare grad de patogenitate fetală. Virusurile enzootice sunt oarecum diferite genetic și antigenic de virusurile epizootice, iar protecția împotriva primelor cu vaccinuri preparate din cele din urmă este relativ ineficientă.

ARTRITA ȘI ERUPȚIA CUTANATĂ

Artrita adevărată este un însoțitor obișnuit al unor boli virale precum rubeola (determinată de un togavirus non-alfavirus), infecția cu parvovirusul B19 și hepatita B; este un însoțitor ocazional al infecției cu virusul urlian, cu enterovirusuri, herpesvirusuri și adenovirusuri. În general nu se consideră că alfavirusurile sunt și o cauză obișnuită de artrită. De fapt, toate alfavirusurile discutate mai jos determină boli febrile acute însoțite de dezvoltarea artritei veritabile și a unei erupții maculo-papuloase. Implicarea reumatică include artralgii izolate, tumefacție periarticulară și (mai puțin obișnuit) revărsate articulare. Majoritatea acestor boli sunt mai puțin severe și au mai puține manifestări articulare la copii decât la adulți. În zonele cu climă temperată acestea sunt boli estivale. Nu există încă un tratament specific sau un vaccin aprobat pentru ele.

INFECȚIA CU VIRUSUL SINDBIS

Virusul Sindbis este transmis în rândul păsărilor de către țânțari. Infecțiile cu tulpinile nord-europene ale acestui virus (care determină, de exemplu, boala Pogosta în Finlanda, febra Karelia în statele independente din fosta Uniune Sovietică și boala Ockelbo în Suedia) și cu tulpinile sud-africane înrudite genetic au o probabilitate deosebită de a produce sindromul artrită-erupție. Expunerea la mediul rural este asociată frecvent cu această infecție, care are o perioadă de incubație de sub o săptămână.

Boala debutează cu erupție cutanată (rash) și artralgii. Simptomele constituționale nu sunt marcate, iar febra este redusă sau lipsește cu desăvârșire. Erupția, care durează aproximativ o săptămână, începe pe trunchi, se extinde spre extremități și evoluează de la macule la papule, care deseori devin vezicule. Artrita în această afecțiune este poliarticulară, migratorie și invalidantă, cu rezoluția fazei acute în câteva zile. Sunt implicate articulațiile pumnului, gleznele, articulațiile falangelor, genunchii, coatele și – în mai mică măsură – articulațiile proximale și axiale. Persistența durerilor articulare și ocazional a artritei este o problemă majoră și poate dura luni sau chiar ani, în ciuda lipsei deformărilor.

INFECȚIA CU VIRUSUL CHIKUNGUNYA

Este probabil ca virusul chikungunya („cel care îndoaie") să fie de origine africană și să fie perpetuat în rândul primatelor nonumane de pe acest continent de țânțarii *Aedes*, subgenul *Stegomyia*, într-un mod similar cu virusul febrei galbene. Ca și virusul febrei galbene, virusul chikungunya este transmis cu ușurință la oamenii din zonele urbane de către *A. aegypti*. Ciclul de transmitere *A. aegypti* – virusul chikungunya a fost introdus de asemenea în Asia, unde reprezintă o importantă problemă de sănătate. Boala este endemică în zonele rurale ale Africii, iar epidemii intermitente au loc în orașele din Africa și Asia. În 2004 a început o epidemie masivă în regiunea Oceanului Indian; în prezent se pare că a fost răspândită de turiști. *A. albopictus* a fost identificat drept vectorul principal și s-a produs exportul în zonele temperate și în cele în care este prezent *A. aegypti*. Chikungunya este un motiv în plus (pe lângă denga și febra galbenă) pentru ca *A. aegypti* să fie combătut.

Boala completă este mai frecventă în rândul adulților, la care tabloul clinic poate fi dramatic. Debutul brusc urmează unei perioade de incubație de 2-3 zile. Febra și artralgiile severe sunt acompaniate de frisoane și de simptome constituționale precum cefalee, fotofobie, congestie conjunctivală, anorexie, greață și dureri abdominale. Poliartrita migratorie afectează în principal articulațiile mici ale mâini, pumnii, gleznele și picioarele, cu implicarea mai redusă a articulațiilor mai mari. Erupția poate apărea de la început sau după câteva zile de boală; apariția sa coincide deseori cu scăderea febrei, care are loc în jurul zilelor 2 sau 3 de boală. Erupția are intensitatea maximă pe trunchi și pe membre și poate fi descuamativă. Ocazional se observă peteșii, iar epistaxisul nu este neobișnuit, dar acest virus nu este o cauză obișnuită a sindromului de FH, nici măcar la copii. Câțiva pacienți prezintă leucopenie. S-au descris niveluri crescute de aspartat-aminotransferază (AST) și de proteină C reactivă, precum și un număr ușor scăzut de trombocite. Recuperarea poate necesita săptămâni. Unii pacienți mai în vârstă continuă să sufere din cauza anchilozei, a durerilor articulare și a revărsatelor recurente timp de mai mulți ani; această persistență poate fi deosebit de frecventă la pacienții cu HLA-B27. A fost produs un vaccin viu atenuat experimental, dar acesta necesită testări suplimentare. Se pare că urmează să fie dezvoltat în continuare și comercializat, în urma focarului epidemic din Oceanul Indian.

Un virus înrudit, O'nyong-nyong, a determinat o epidemie majoră de artrită și erupție, ce a implicat cel puțin 2 000 000 de oameni pe măsură ce s-a deplasat de-a lungul Africii estice și centrale în anii 1960. După apariția sa misterioasă, virusul a dispărut practic, lăsând doar semne ocazionale de persistență în Kenya, până la o renaștere trecătoare a activității, în 1997.

FEBRA MAYARO

Virusul Mayaro se menține în pădurile Americilor prin intermediul țânțarilor *Haemagogus* și al primatelor nonumane. El determină o infecție frecvent endemică și uneori epidemică la oameni și pare să producă un sindrom asemănător cu infecția cu virusul chikungunya.

POLIARTRITA EPIDEMICĂ (INFECȚIA CU VIRUSUL ROSS RIVER)

Virusul Ross River a determinat epidemii de boală distinctă clinic în Australia de la începutul secolului XX și continuă să fie responsabil de mii de cazuri anual în zonele rurale și suburbane. Virusul este transmis de *Aedes vigilax* și de alți țânțari și se crede că persistența sa implică transmiterea prin ouă. Nu a fost identificată o gazdă vertebrată definitivă, dar au fost sugerate mai multe specii de mamifere, inclusiv cangurii mici. Transmiterea endemică a fost evidențiată și în Noua Guinee, iar în 1979 virusul s-a extins în insulele Pacificului de Est, determinând sute de mii de îmbolnăviri. Virusul a fost purtat dintr-o insulă în alta de persoanele infectate și se presupune că a fost transmis la oameni de *A. polynesiensis* și *A. aegypti*.

Perioada de incubație este de 7-11 zile, iar debutul bolii este brusc, cu artralgii inaugurând boala. În general dezvoltarea erupției cutanate coincide cu debutul sau urmează la scurt timp după el, dar în unele cazuri precede durerile articulare cu câteva zile. Simptomele constituționale precum febra scăzută, astenia, mialgiile, cefaleea și greața nu sunt pronunțate și într-adevăr sunt absente în multe cazuri. Majoritatea pacienților devin invalizi perioade considerabile prin afectarea articulară, care perturbă somnul, mersul și folosirea mâinilor pentru a apuca obiectele. Cel mai frecvent implicate sunt pumnul, glezna, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene, genunchii, deși pot fi afectate cu oarecare frecvență degetele picioarelor, umerii și coatele. Tumefacția periarticulară și tenosinovita sunt frecvente, iar o treime dintre pacienți au artrită adevărată. Doar jumătate dintre pacienții cu artrită își pot relua activitățile normale în decurs de 4 săptămâni, iar 10% trebuie încă să-și limiteze activitatea după 3 luni. Unii pacienți sunt simptomatici timp de 1-3 ani, dar fără artropatie progresivă. Aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene sunt eficiente în tratarea simptomelor.

În infecția cu virusul Ross River testele de laborator sunt normale sau variabile. Testele pentru factorul reumatoid și anticorpii antinucleari sunt negative, iar viteza de sedimentare a hematiilor este mult crescută. Lichidul articular conține 1 000-60 000 de celule mononucleare/μL, iar antigenul virusului Ross River este evidențiabil în macrofage. Anticorpii IgM sunt deosebit de valoroși în diagnosticul acestei infecții, deși uneori persistă câțiva ani. Izolarea virusului din sânge prin inocularea țânțarilor sau prin culturile din celule de țânțari este posibilă în stadiile precoce ale bolii. Datorită importanței economice mari a epidemiilor anuale în Australia, este în curs de realizare un vaccin inactivat care s-a dovedit protectiv la șoareci.

Probabil datorită nivelului ridicat de interes actual pentru arbovirusuri în general și pentru virusul Ross River în special, în Australia au fost identificate alte arbovirusuri artritogene, incluzând: virusul Gan Gan, un membru al familiei Bunyaviridae; virusul Kokobera, un flavivirus; virusul Barmah Forest, un alfavirus. Ultimul este o cauză obișnuită de infecție și trebuie diferențiat de virusul Ross River prin teste specifice.

FEBRELE HEMORAGICE

Sindromul de febră hemoragică virală este o constelație de trăsături bazate pe instabilitate vasculară și integritate vasculară scăzută. O lezare, directă sau indirectă, a microvascularizației duce la permeabilitate crescută (în special când funcțiile plachetare sunt diminuate), distrugere și hemoragie locală. Presiunea sangvină este scăzută, iar în cazurile severe survine șocul. Eritemul cutanat și sufuziunile conjunctivale sunt anomalii obișnuite, observabile la examenul circulației locale. Hemoragiile sunt inconstante și se crede că ar fi în majoritatea cazurilor mai degrabă un semn de leziuni vasculare diseminate decât o pierdere de volum sangvin posibil letală. Coagularea intravasculară diseminată (CID) este găsită ocazional la oricare pacient grav bolnav cu FH, dar se crede că apare regulat numai în fazele timpurii ale FH cu sindrom renal, FH de Crimeea-Congo și posibil în unele cazuri de FH dată de filovirusuri. În unele sindroame de FH virală, anumite organe pot fi lezate în mod particular, cum sunt rinichii în FH cu sindrom renal, plămânii în sindromul pulmonar cu hantavirusuri sau ficatul în febra galbenă, dar în toate aceste boli tulburările circulatorii generalizate au o importanță esențială.

Patogeneza FH este puțin înțeleasă și variază în cadrul virusurilor implicate regulat în acest sindrom, care sunt mai mult de 12. În unele cazuri lezarea directă a sistemului vascular sau chiar a celulelor parenchimatoase din organele țintă este importantă, în timp ce în altele se crede că mediatorii solubili ar juca un rol major. Faza acută a majorității cazurilor de FH este asociată cu replicarea virală în curs și cu viremia. Excepțiile sunt bolile date de hantavirusuri și FH denga/sindromul de șoc denga (FHD/SSD), în care răspunsul imun joacă un rol patogenic major.

Toate sindroamele de FH încep cu febră și mialgii, de obicei debutul fiind acut. În decurs de câteva zile pacientul se prezintă pentru a primi îngrijiri medicale din cauza stării de prostrație din ce în ce mai accentuate, însoțite deseori de cefalee severă, amețeli, fotofobie, hiperestezie, dureri abdominale sau toracice, anorexie, greață sau vărsături și alte tulburări gastrointestinale. Examinarea inițială relevă deseori doar un pacient cu boală acută, cu sufuziuni conjunctivale, sensibilitate la palpare a mușchilor sau a abdomenului și hipotensiune de graniță sau hipotensiune posturală, posibil cu tahicardie. Peteșiile (deseori cel mai bine vizualizate în axile), eritemul la nivelul capului și toracelui, edemul periorbitar și proteinuria sunt obișnuite. Nivelurile AST sunt crescute de obicei la momentul prezentării sau la o zi-două după aceea. Hemoconcentrația datorată efracției vasculare, de obicei evidentă, este extrem de marcată în bolile cu hantavirusuri și în FHD/SSD. Pacienții grav bolnavi evoluează spre simptome mai severe și dezvoltă șoc și alte leziuni tipice pentru virusul determinant. Șocul, sângerările multifocale și afectarea SNC (encefalopatie, comă, convulsii) – toate sunt semne de prognostic prost.

Unul dintre indiciile majore de diagnostic este călătoria într-o zonă endemică în perioada de incubație pentru un sindrom dat **(Tabelul 102-4)**. Cu excepția infecțiilor cu virusurile Seul, denga și al febrei galbene, care au vectori urbani, călătoria într-o așezare rurală este deosebit de sugestivă pentru diagnosticul de FH.

Recunoașterea precoce este importantă, datorită necesității de terapie specifică virusului și de măsuri de susținere, incluzând: spitalizare promptă, atraumatică; terapie judicioasă cu fluide, care ia în calcul permeabilitatea capilară crescută a pacientului; folosirea de medicamente cardiotonice; utilizarea de presoare pentru a menține tensiunea arterială la niveluri ce susțin perfuzia renală; tratamentul infecțiilor bacteriene secundare relativ frecvente; înlocuirea factorilor de coagulare și a plachetelor conform indicațiilor și folosirea măsurilor de precauție uzuale pentru tratamentul pacienților cu diateză hemoragică. CID trebuie tratată numai dacă se găsesc dovezi de laborator clare care să-i ateste existența și dacă monitorizarea de laborator a terapiei este fezabilă; nu există beneficii dovedite ale unei asemenea terapii. Datele disponibile sugerează că pacienții cu FH au un debit cardiac scăzut și vor răspunde deficitar la încărcarea cu lichide care se practică deseori în tratamentul șocului asociat cu sepsisul bacterian. Pentru câteva dintre sindroamele de FH este disponibilă terapia specifică. În plus, câteva dintre bolile cu care se face diagnosticul diferențial – malaria, shigelloza, febra tifoidă, leptospiroza, febra recurentă și bolile rickettsiene – sunt tratabile și potențial letale. Îngrijirea cu măsuri de izolare strictă și alte precauții împotriva infectării personalului medical și a vizitatorilor sunt indicate în FH, excepție făcând cele cauzate de hantavirusuri, febra galbenă, febra Văii Marelui Rift și febra denga.

FEBRA LASSA

Este cunoscut faptul că virusul Lassa determină boli endemice și epidemice în Nigeria, Sierra Leone, Guineea și Liberia, deși probabil este distribuit pe scară mai largă în Africa de Vest. Acest virus și rudele sale există și în alte zone din Africa, dar semnificația lor pentru sănătate este necunoscută. Ca și alte arenavirusuri, virusul Lassa se răspândește printre oameni prin particule mici de aerosoli de la rozătoarele infectate cronic și poate fi dobândit în timpul capturării sau al consumului acestor animale; poate fi transmis și prin contactul direct între persoane.Virusul este prezent deseori în urină în timpul convalescenței și se presupune că există în lichidul seminal în timpul perioadei de vindecare precoce. Răspândirea nosocomială a apărut, dar este rară dacă se folosesc tehnici parenterale sterile adecvate. Sunt afectate persoanele de toate vârstele și ambele sexe; incidența bolii e maximă în sezonul uscat, dar transmiterea are loc în tot timpul anului. În țările unde virusul Lassa este endemic, febra Lassa poate fi o cauză importantă de boli febrile. De exemplu, într-un spital din Sierra Leone, febra Lassa confirmată în laborator este reponsabilă sigur de o cincime dintre internările în secțiile medicale. Numai în Africa de Vest probabil că există anual zeci de mii de cazuri de febră Lassa. Continuă să fie descoperite noi arenavirusuri, majoritatea fără a fi riguros caracterizate. Acestea includ virusul Chapare din Bolivia (diferit față de virusul Machupo) și virusul Lujo din Zambia.

Printre agenții care dau FH, doar arenavirusurile sunt asociate în mod tipic cu debutul gradat al bolii. Cazul de gravitate medie are un debut progresiv, care lasă locul unor

TABELUL 102-4
SINDROAME DE FEBRĂ HEMORAGICĂ VIRALĂ ȘI DISTRIBUȚIA LOR

BOALA	PERIOADA DE INCUBAȚIE (ZILE)	RAPORTUL CAZURI/INFECȚII	RAPORTUL CAZURI/MORTALITATE, %	ZONA GEOGRAFICĂ	POPULAȚIA ȚINTĂ
Febra Lassa	5–16	Infecții ușoare probabil obișnuite	15	Africa de Vest	Toate vârstele, ambele sexe
FH sudamericană	7–14	Majoritatea infecțiilor (mai mult de jumătate) au ca rezultat boala	15–30	Anumite zone rurale din Bolivia, Argentina, Venezuela și Brazilia	Bolivia: bărbații la țară; toate vârstele, ambele sexe în sate Argentina: toate vârstele, ambele sexe; expunere și boală în exces la bărbați Venezuela: toate vârstele, ambele sexe
Febra Văii Marelui Rift	2–5	~1:100[a]	~50	Africa subsahariană, Madagascar, Egipt	Toate vârstele, ambele sexe; mai des diagnosticată la bărbați; boala hepatică preexistentă poate predispune
FH de Crimeea-Congo	3–12	≥1:5	15–30	Africa, Orientul Mijlociu, Turcia, Balcani, regiunile sudice ale fostei Uniuni Sovietice, vestul Chinei	Toate vârstele, ambele sexe; bărbații sunt mai expuși în unele așezări
FH cu sindrom renal	9–35	Hantaan, >1:1,25; Puumala, 1:20	Hantaan, 5-15; Puumala, <1	Tot globul, în funcție de rozătoarele rezervor	Pacienți bărbați în exces (parțial din cauza expunerii mai mari); în principal adulți
Sindromul pulmonar cu hantavirus	~7–28	Foarte mare	40–50	Continentele americane	Pacienți bărbați în exces din cauza unor expuneri profesionale; în principal adulți
FH Marburg sau Ebola	3–16	Mare	25–90	Africa subsahariană	Toate vârstele, ambele sexe; copiii mai puțin expuși
Febra galbenă	3–6	1:2–1:20	20	Africa, America de Sud	Toate vârstele, ambele sexe; adulții mai expuși în zonele din junglă; imunitatea față de flavivirusuri preexistentă poate oferi protecție încrucișată
FH denga/sindromul de șoc denga	2–7	1:10 000, neimunizați; 1:100, imunitate heterologă	< 1 cu tratament de suport	Zonele tropicale și subtropicale de pe tot globul	Predominant copiii; infecția denga heterologă anterioară predispune la FH
FH de Kyasanur Forest/Omsk	3–8	Variabil	0,5–10	Statul Mysore, India/Siberia de Vest	Variabilă

[a] Cifra este doar pentru FH. Majoritatea infecțiilor cu virusul febrei Văii Marelui Rift au ca rezultat febră și mialgii, mai degrabă decât FH.

simptome constituționale mai severe și prostrației. Sângerarea se observă numai la 15-30% dintre cazuri. Deseori la pacienții cu piele albă se observă o erupție maculo-papuloasă. Apariția revărsatelor este frecventă, iar pericardita dominantă la bărbați poate apărea mai târziu. Rata deceselor fetale este de 92% în ultimul trimestru, când mortalitatea maternă este de asemenea crescută, de la o pondere obișnuită de 15-30%; aceste aspecte sugerează faptul că trebuie luată în considerare întreruperea sarcinii la femeile infectate. Numărul leucocitelor este normal sau ușor crescut, iar al trombocitelor este normal sau relativ mic. Surditatea coincide cu ameliorarea stării clinice la aproximativ 20% dintre cazuri și este permanentă și bilaterală în unele cazuri. Reinfecția poate surveni, dar nu a fost asociată cu forma severă de boală.

Viremia înaltă sau concentrația serică mare de AST sunt predictive pentru deces. Astfel, pacienții cu niveluri de AST >150 UI/mL trebuie tratați cu ribavirină i.v. Acest analog nucleozidic antiviral pare eficient în reducerea mortalității din coeficienții ce apar în studiile caz-martor retrospective, iar singurul său efect advers major este anemia reversibilă, ce nu necesită transfuzie de obicei. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie i.v. lentă, în doză de 32 mg/kgc; această doză trebuie urmată de 16 mg/kgc la fiecare 6 ore, timp de 4 zile, iar apoi de 8 mg/kgc la fiecare 8 ore, timp de 6 zile.

SINDROAMELE DE FEBRĂ HEMORAGICĂ SUD-AMERICANE (ARGENTINIANĂ, BOLIVIANĂ, VENEZUELEANĂ ȘI BRAZILIANĂ)

Aceste boli sunt similare clinic, dar epidemiologia lor diferă în funcție de obiceiurile rozătoarelor rezervor și de interacțiunile acestor animale cu oamenii. Transmiterea interpersonală sau nosocomială este rară, dar s-a înregistrat.

Boala de bază se aseamănă cu febra Lassa, cu două mari diferențe. În primul rând, trombocitopenia – deseori marcată – este regula, iar sângerările sunt destul de obișnuite. În al doilea rând, disfuncția SNC este mult mai frecventă decât în febra Lassa și deseori se manifestă prin stare de confuzie marcată, tremor al brațelor și al limbii și semne cerebeloase. Unele cazuri urmează un curs predominant neurologic, cu prognostic prost. Laboratorul clinic este util în punerea diagnosticului, deoarece trombocitopenia, leucopenia și proteinuria sunt trăsături tipice.

FH argentiniană este ușor tratată cu plasmă de fază convalescentă, administrată în primele 8 zile de boală. În absența terapiei cu anticorpi pasivi, este probabil ca ribavirina i.v. în dozele recomandate pentru febra Lassa să fie eficientă în toate sindroamele de FH sud-americane. Transmiterea bolii de la bărbații aflați în convalescență după FH argentiniană la soțiile lor sugerează nevoia de consiliere a pacienților cu FH date de arenavirusuri în ceea ce privește evitarea contactelor intime câteva săptămâni după vindecare. Pentru FH argentiniană există un vaccin viu atenuat, sigur și eficient; după vaccinarea a peste 250 000 de persoane cu risc crescut din zona endemică, incidența a scăzut marcat. La animalele de experiență acest vaccin oferă protecție încrucișată și pentru virusul FH boliviene.

FEBRA VĂII MARELUI RIFT (RIFT VALLEY)

Virusul febrei Văii Marelui Rift (Rift Valley), transmis de țânțari, este patogen și pentru animalele domestice precum oile, vitele și caprele. El este menținut în natură de transmiterea prin ouă la țânțarii *Aedes* în apele revărsate și probabil, de asemenea, într-un amplificator vertebrat. Epizootiile și epidemiile apar când oile sau vitele se infectează în timpul ploilor deosebit de puternice; dezvoltând o viremie înaltă, aceste animale infectează multe specii diferite de țânțari. Senzorii la distanță pot detecta prin sateliți modificările ecologice asociate cu căderile masive de ploaie, care prezic probabilitatea transmiterii bolii; ei pot detecta și depresiunile speciale, de unde apar vectorii țânțari *Aedes*. În plus, virusul este infecțios când se transmite prin contact cu sângele sau cu aerosolii de la animalele domestice sau avortonii lor. Carnea de măcelărie nu este infecțioasă; glicoliza anaerobă din țesuturi postmortem are ca rezultat un mediu acid care inactivează rapid Bunyaviridaele, cum ar fi virusul febrei Văii Marelui Rift și virusul FH de Crimeea-Congo. Sfera infecțioasă a virusului febrei Văii Marelui Rift este limitată la Africa subsahariană, unde circulația sa este mult înlesnită de ploile abundente, cum ar fi cea produsă în timpul fenomenului El Niño din 1997; răspândirea ulterioară către Peninsula Arabică a cauzat boală epidemică în 2000. Virusul a fost găsit și în Madagascar și a fost introdus și în Egipt, unde au apărut epidemii extinse în 1977-1979, 1993 și ulterior. Nu a fost demonstrată nici transmiterea interumană, nici cea nosocomială.

Virusul febrei Văii Marelui Rift este neobișnuit prin aceea că determină cel puțin patru sindroame clinice diferite. Majoritatea infecțiilor se manifestă ca sindrom de febră-mialgie. O mică proporție determină FH cu afectarea foarte marcată a ficatului. Probabil 10% dintre infecțiile de altfel ușoare duc la vasculită retiniană; examenul fundului de ochi evidențiază edem, hemoragii și infarctizări, iar unii pacienți au vederea afectată definitiv. O mică proporție din cazuri (sub 1 din 200) sunt urmate de encefalită virală tipică. Unul dintre sindroamele complicate nu pare să predispună la altul.

Nu există terapie dovedită pentru niciunul dintre sindroamele descrise mai sus. Atât boala retiniană, cât și encefalita apar după ce sindromul febril acut s-a terminat și au apărut anticorpii serici neutralizanți – fapte ce sugerează că este necesară doar îngrijirea de susținere. Boala epidemică este cel mai bine prevenită prin vaccinarea șeptelurilor. Posibilitatea stabilită ca virusul să se propage după introducere în Egipt sugerează că alte zone potențial receptive, inclusiv Statele Unite, ar trebui să fie pregătite să reacționeze prompt într-o asemenea eventualitate. Este posibil ca această boală, la fel ca encefalita cabalină venezueleană, să poată fi controlată numai cu rezerve adecvate de vaccin viu atenuat eficient, iar aceste rezerve globale nu există. Un vaccin inactivat cu formol conferă imunitate oamenilor, dar cantitățile sunt limitate și sunt necesare trei doze; acest vaccin este recomandat personalului expus din laboratoare și

veterinarilor care lucrează în Africa subsahariană. Un vaccin nou viu atenuat, MP-12, este testat la oameni și este posibil să devină disponibil în curând pentru uzul general.

FEBRA HEMORAGICĂ DE CRIMEEA-CONGO

Acest sindrom sever de FH are o distribuție geografică largă, fiind găsit potențial pretutindeni unde apar căpușele din genul *Hyalomma*. Tendința acestora de a se hrăni din șepteluri și de la anumite mamifere sălbatice semnalează că cel mai eficient mecanism de supraveghere a circulației virusului într-o regiune este serosupravegherea veterinară. Infecția umană se dobândește prin mușcătura căpușei sau în timpul zdrobirii căpușelor infectate. Animalele domestice nu se îmbolnăvesc, dar dezvoltă viremie; astfel, există pericolul infectării în momentul sacrificării sau într-un interval scurt după aceea (prin contact cu pieile sau cu carcasele). Există cazuri care au apărut după tunsul oilor. O epidemie recentă din Africa de Sud a fost asociată cu sacrificarea de struți infectați de căpușe. Epidemiile nosocomiale sunt obișnuite și sunt legate de obicei de expunerea extensivă la sânge sau la înțepături de ace.

Deși în general este similară cu alte sindroame de FH, FH de Crimeea-Congo determină afectarea hepatică extensivă, având în unele cazuri ca rezultat apariția icterului. Testele de laborator clinic indică CID și creșteri ale AST, creatinfosfokinazei și bilirubinei. Pacienții cu cazuri fatale au în general modificări mai marcate chiar din primele zile de boală și, de asemenea, dezvoltă mai degrabă leucocitoză decât leucopenie. În plus, trombocitopenia este, de asemenea, mai marcată și apare mai precoce în cazurile fatale.

Nu s-au efectuat studii controlate cu ribavirină administrată i.v., dar experiența clinică și comparațiile retrospective ale pacienților cu valori ale analizelor de laborator îngrijorătoare sugerează că ribavirina este eficientă și ar trebui administrată. Nu se recomandă niciun vaccin de uz uman sau veterinar.

FEBRA HEMORAGICĂ CU SINDROM RENAL

Această boală, prima identificată ca o FH, este larg distribuită în Europa și în Asia; principalele virusuri determinante și rezervoarele lor rozătoare pe aceste două continente sunt virusul Puumala (șoarecele golaș, *Clethrionomys glareolus*), respectiv virusul Hantaan (șoarecele dungat de câmp, *Apodemus agrarius*). Există și alți potențiali agenți cauzali, inclusiv virusul Dobrava (șoarecele de câmp cu gât galben, *Apodemus flavicollus*), care determină FH severă cu sindrom renal în Balcani. Virusul Seul este asociat cu șobolanul norvegian sau de canal, *Rattus norvegicus*, și are o distribuție planetară prin migrarea rozătorului; el este asociat cu FH ușoară sau moderată cu sindrom renal în Asia, dar în multe zone ale lumii boala la om a fost dificil de identificat. Majoritatea cazurilor apar la rezidenții din sau la persoanele aflate în vacanță în zonele rurale; excepția o constituie boala dată de virusul Seul, care poate fi dobândită într-o așezare urbană sau rurală ori de la coloniile de șobolani contaminați din laborator. Boala Hantaan clasică din Coreea (FH coreeană) și din China rurală (FH epidemică) apare cel mai frecvent primăvara și toamna și este legată de densitatea rozătoarelor și de practicile agricole. Infecția umană este dobândită în principal prin aerosoli de urină de rozătoare, deși virusul este prezent și în salivă și în fecale. Pacienții cu boală dată de hantavirusuri nu sunt infecțioși. FH cu sindrom renal este cea mai importantă formă de FH astăzi, cu peste 100 000 de cazuri de boală severă anual în Asia, precum și cu mii de infecții mai ușoare cu Puumala.

Cazurile severe de FH cu sindrom renal determinate de virusul Hantaan evoluează în stadii identificabile: stadiul febril cu mialgii, durând 3-4 zile; stadiul hipotensiv, asociat deseori cu șoc și durând de la câteva ore la 48 de ore; stadiul oliguric, cu insuficiență renală, durând 3-10 zile; și stadiul poliuric, cu diureză și hipostenurie.

Faza febrilă este inițiată de un episod brusc de febră, cefalee, mialgii severe, sete, anorexie și deseori greață și vărsături. Fotofobia, durerile retroorbitare și durerile la mișcarea globilor oculari sunt frecvente, iar vederea devine neclară odată cu inflamarea corpilor ciliari. Înroșirea feței, a zonei V a gâtului și a spatelui sunt caracteristice, cum sunt și congestia faringelui, edemul periorbital și sufuziunile conjunctivale. Deseori se dezvoltă peteșii în zonele de presiune, pe conjunctive și în axile. Durerile de spate și sensibilitatea la percuția unghiului costovertebral reflectă edemul retroperitoneal masiv. Sunt prezente dovezi de laborator ale coagulării intravasculare diseminate ușoare sau moderate. Alte date de laborator includ proteinuria și un sediment urinar activ.

Faza hipotensivă este introdusă de scăderea presiunii sangvine și uneori de șoc. Bradicardia relativă tipică pentru faza febrilă este înlocuită de tahicardie. Activarea kininelor este marcată. Hematocritul în creștere reflectă sufuziunile vasculare în creștere. Se dezvoltă leucocitoza cu deviere la stânga, iar trombocitopenia progresează. Circulă limfocite atipice, care de fapt sunt celule CD8+ activate (și într-o mai mică măsură CD4+). Proteinuria este marcată, iar greutatea specifică a urinei scade sub 1 010. Circulația renală este congestionată și compromisă din cauza modificărilor circulatorii sistemice și locale, ce au ca rezultat necroza tubulară, în special la joncțiunea corticomedulară, și oliguria.

În timpul *fazei oligurice* tendințele hemoragice continuă, probabil în mare parte din cauza defectelor de sângerare uremice. Oliguria persistă 3-10 zile înainte ca funcția renală să revină și să marcheze debutul *stadiului poliuric*, care aduce pericolul deshidratării și al anomaliilor electrolitice.

Cazurile ușoare de FH cu sindrom renal pot fi mult mai puțin stereotipe. Prezentarea poate include numai febră, anomalii gastrointestinale și oligurie tranzitorie, urmată de hipostenurie.

Trebuie suspicionată FH cu sindrom renal la pacienții cu expunere rurală în zonele endemice. Recunoașterea promptă a bolii va permite spitalizarea rapidă și tratamentul adecvat al șocului și al insuficienței renale. Parametrii de laborator clinic utili includ leucocitoza, care poate fi leucemoidă și asociată cu deviere la stânga, trombocitopenia și proteinuria. Obiectivele principale ale terapiei sunt corectarea șocului, bazată pe substanțe presoare, perfuzia

moderată cu substanțe cristaloide și administrarea i.v. de albumine serice umane și tratamentul insuficienței renale, cu dializă promptă pentru indicațiile obișnuite. Hidratarea poate avea ca rezultat edemul pulmonar, iar hipertensiunea trebuie evitată din cauza posibilității de hemoragie intracraniană. Folosirea ribavirinei i.v. a redus mortalitatea și morbiditatea în cazurile severe, cu condiția ca tratamentul să fie început în primele patru zile de boală. Raportul cazuri-mortalitate poate atinge 15% în rândul cazurilor nerecunoscute, dar cu un tratament adecvat ar trebui să fie sub 5%. Sechelele nu au fost clar definite, dar în SUA există o corelație între insuficiența renală cronică hipertensivă și prezența de anticorpi față de virusul Seul.

Infecțiile cu virus Puumala, cea mai obișnuită cauză de FH cu sindrom renal din Europa, au ca rezultat un tablou clinic mult mai atenuat, dar aceeași prezentare generală. Anterior sindromul era denumit *nefropatia epidemică*. Manifestările hemoragice se întâlnesc doar la 10% dintre cazuri, de obicei se observă mai degrabă hipotensiune decât șoc, iar oliguria este prezentă numai la aproximativ jumătate dintre pacienți. Trăsăturile dominante pot fi febra, durerile abdominale, proteinuria, oliguria ușoară și uneori vederea neclară sau glaucomul, urmate de poliurie și hipostenurie în convalescență. Mortalitatea este sub 1%.

Diagnosticul se pune ușor cu ELISA cu captura IgM, care trebuie să fie pozitivă la internare sau în decurs de 24-48 ore după aceea. Izolarea virusului este dificilă, dar RT-PCR dintr-un cheag de sânge recoltat la începutul manifestărilor clinice sau din țesuturile obținute postmortem va da rezultate pozitive. Astfel de teste se fac numai dacă se cere identificarea certă a speciei virale infectante sau dacă există dubii epidemiologice moleculare.

SINDROMUL PULMONAR CU HANTAVIRUS

Sindromul pulmonar cu hantavirus a fost descoperit în 1993, dar identificarea retrospectivă a cazurilor prin imunohistochimie (1978) și serologie (1959) susține ideea că este o boală mai degrabă recent descoperită decât nou apărută. Virusurile cauzale sunt hantavirusurile dintr-o linie filogenetică distinctă, asociată cu subfamilia de rozătoare Sigmodontinae. Virusul Sin Nombre infectează cronic șoarecele cerb (*Peromyscus maniculatus*) și este cel mai important virus care determină sindromul pulmonar cu hantavirus în Statele Unite. Boala este produsă și de o variantă a virusului Sin Nombre de la șoarecele cu picioare albe (*Peromyscus leucopus*), de virusul Black Creek Canal (*Sigmodon hispidus*, șobolanul de bumbac) și de virusul Bayou (*Oryzomys palustris*, șoarecele de orez). Câteva alte virusuri înrudite cauzează boli în America de Sud, dar virusul Andes este neobișnuit deoarece e singurul dintre hantavirusuri implicat în transmiterea interumană. Aceste boli sunt legate de expunerea la rozătoare și afectează în special rezidenții din zonele rurale, care trăiesc în case expuse la intrarea rozătoarelor sau au ocupații ce implică riscul de expunere la rozătoare. Fiecare specie de rozătoare are propriile sale obiceiuri particulare; în cazul șoarecelui cerb, aceste comportamente includ traiul în jurul și în interiorul așezărilor umane.

Boala începe cu un prodrom de circa 3-4 zile (variază de la 1 la 11 zile) cuprinzând febră, mialgii, stare generală alterată și deseori tulburări gastrointestinale precum greață, vărsături și dureri abdominale. Amețelile sunt frecvente, iar vertijul este ocazional. Simptomele prodromale mai severe îi aduc uneori pe unii indivizi la medic, dar mai frecvent pacienții se prezintă când începe faza cardio-pulmonară. Tipic există o ușoară hipotensiune arterială, tahicardie, tahipnee, hipoxemie moderată și semne radiologice precoce de edem pulmonar. Examenul fizic al toracelui este deseori surprinzător de sărăcăcios. Semnele conjunctivale și cutanate de afectare vasculară, observate în alte tipuri de FH, sunt absente. În timpul următoarelor câteva ore, decompensarea poate progresa rapid spre hipoxemie severă și insuficiență respiratorie. Majoritatea pacienților care supraviețuiesc primelor 48 de ore de spitalizare sunt extubați și externați în câteva zile fără sechele aparente.

Tratamentul în timpul primelor câteva ore după internare este critic. Scopul este de a preveni hipoxemia severă prin oxigenoterapie și, dacă este necesar, intubație și management respirator intensiv. În timpul acestei perioade, hipotensiunea și șocul cu creșterea hematocritului impun administrarea agresivă de lichide, dar această intervenție trebuie făcută cu mari precauții. Din cauza debitului cardiac scăzut și a permeabilității vasculare pulmonare crescute, șocul trebuie tratat în expectativă cu substanțe presoare și perfuzii moderate cu lichid, ghidate de presiunea capilară pulmonară blocată. Cazurile ușoare pot fi tratate prin monitorizare frecventă și administrarea de oxigen fără intubație. Mulți pacienți necesită intubație pentru tratarea hipoxemiei și dezvoltă și șoc. Mortalitatea rămâne la 30-40% chiar și cu managementul adecvat. Medicamentul antiviral ribavirină inhibă virusul *in vitro*, dar nu a avut efecte marcate la pacienții tratați într-un studiu deschis.

În timpul prodromului, diagnosticul diferențial al sindromului pulmonar cu hantavirus este dificil, dar la momentul prezentării la medic sau în următoarele 24 de ore devin evidente câteva trăsături clinice utile. Tusea nu este prezentă de obicei de la început, dar poate apărea mai târziu. Edemul interstițial este evident pe radiografiile toracice. Mai târziu se dezvoltă edemul alveolar bilateral, cu distribuție centrală, în condițiile cordului de dimensiuni normale; ocazional edemul este inițial unilateral. Deseori sunt vizualizate revărsate pleurale. Aproape totdeauna sunt evidente trombocitopenia, limfocite circulante atipice și devierea la stânga (deseori cu leucocitoză); trombocitopenia este un indiciu precoce extrem de important. Trebuie căutate, de asemenea, hemoconcentrația, proteinuria și hipoalbuminemia. Deși trombocitopenia se dezvoltă practic totdeauna, iar prelungirea timpului parțial de tromboplastină este regula, dovezile clinice de coagulopatie și indiciile de laborator ale coagulării intravasculare diseminate se găsesc numai la puține dintre cazuri, de obicei la pacienții cu boală severă. Aceștia au, de asemenea, acidoză și niveluri serice de lactat crescute. Valorile ușor crescute la testele pentru funcția renală sunt obișnuite, dar pacienții cu cazuri severe au deseori concentrațiile creatininei serice marcat crescute; unele virusuri, în afară de virusul Sin Nombre, au fost asociate cu afectarea renală mai importantă, dar puține

astfel de cazuri au fost studiate. Diagnosticul diferențial include afecțiuni chirurgicale abdominale și pielonefrită, precum și boli rickettsiene, sepsis, meningococemie, ciumă, tularemie, gripă și febra ondulantă.

Un diagnostic specific se pune cel mai bine cu testele pentru IgM din serul de fază acută, care au furnizat rezultate pozitive chiar și în timpul prodromului. Testele care folosesc antigenul virusului Sin Nombre detectează hantavirusurile înrudite ce determină sindromul pulmonar în cele două Americi. Ocazional virusurile heterologe vor reacționa numai la ELISA IgG, dar această caracteristică ridică un grad mare de suspiciune, având în vedere seroprevalența foarte mică a acestor virusuri în populația normală. RT-PCR este pozitivă de obicei când se folosește la testarea cheagurilor de sânge obținute în primele 7-9 zile de boală, precum și a țesuturilor; acest test este util în identificarea virusului infectant în zonele din afara habitatului șoarecelui cerb și în cazurile atipice.

FEBRA GALBENĂ

Virusul febrei galbene a determinat epidemii majore pe continentele americane, în Africa și în Europa înainte de descoperirea transmiterii prin țânțari în 1990, care a dus la controlul lor prin distrugerea vectorului urban *A. aegypti*. Numai atunci s-a descoperit că exista și un ciclu de junglă în Africa, ce implică alți țânțari *Aedes* și maimuțe, iar colonizarea Lumii Noi cu *A. aegypti*, originar o specie africană, a localizat febra galbenă urbană, precum și un ciclu independent silvatic de febră galbenă în junglele americane ce implică țânțarii *Haemagogus* și maimuțe din Lumea Nouă. Astăzi transmiterea urbană a febrei galbene apare numai în unele orașe din Africa, dar pericolul există în marile orașe din America de Sud, unde a avut loc reinfestarea cu *A. aegypti*, iar transmiterea febrei denga de către același țânțar este un lucru obișnuit. În 1905, în New Orleans au apărut peste 3 000 de cazuri cu 425 de decese din cauza „frigurilor galbene". În ciuda existenței unui vaccin sigur și foarte eficient, anual în America de Sud apar câteva sute de cazuri de febră galbenă de junglă, iar în Africa apar anual mii de cazuri urbane și de junglă.

Febra galbenă este o FH tipică însoțită de necroză hepatică marcată. O perioadă de viremie, ce durează tipic 3 sau 4 zile, este urmată de o perioadă de „intoxicare". În timpul celei din urmă faze, în cazurile severe apar icterul caracteristic, hemoragii, vărsătură neagră, anurie și delir terminal, probabil legate în parte de afectarea hepatică extensivă. Numărul de leucocite sangvine poate fi normal sau scăzut și este crescut deseori în stadiile terminale. De obicei se observă albuminurie, ce poate fi marcată; pe măsură ce funcția renală se prăbușește în cazurile terminale sau severe, nivelul ureei sangvine crește proporțional. Anomaliile detectate la testele funcției hepatice variază de la creșteri modeste ale AST în cazurile ușoare până la tulburări severe.

Febra galbenă urbană poate fi prevenită prin controlul lui *A. aegypti*. Ciclul silvatic continuu necesită vaccinarea tuturor celor ce vizitează zonele de transmitere potențială. Cu câteva excepții, reacțiile la vaccin sunt minime; imunitatea apare în 10 zile și durează cel puțin 10 ani. Alergia la ouă impune precauții în administrarea vaccinului. Deși nu există efecte negative dovedite ale vaccinului asupra fătului, femeile însărcinate ar trebui imunizate numai dacă există un risc categoric de expunere la febra galbenă. Dat fiind că a fost asociată cu câteva cazuri de encefalită la copiii cu vârsta sub 6 luni, vaccinarea ar trebui amânată până după împlinirea vârstei de 12 luni, dacă riscul de expunere nu este foarte mare. S-au raportat reacții adverse rare, grave, multisistemice (uneori fatale), mai ales la vârstnici; totuși, numărul de decese determinate de febra galbenă în rândul călătorilor nevaccinați depășește numărul deceselor cauzate de vaccinare și ar trebui implementată o politică liberală de vaccinare pentru călătorii care ajung în zonele afectate. Informațiile de actualitate privind modificările distribuției febrei galbene și necesitățile de vaccinuri pot fi obținute de la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (*wwwnc.cdc.gov/travel*).

FEBRA HEMORAGICĂ DENGA / SINDROMUL DE ȘOC DENGA

Un sindrom de FH observat în anii 1950 în rândul copiilor din Filipine și din Asia de Sud-Est a fost asociat curând cu infecțiile cu virusul denga, în special cu cele ce apar pe fundalul expunerii anterioare la alt serotip al acestuia. Protecția heterotipică tranzitorie ce urmează după infecția cu virusul denga este înlocuită în câteva săptămâni cu potențialul de a face infecția heterotipică, ce are ca rezultat febra denga tipică (vezi mai sus) sau – neobișnuit – boala amplificată (FHD secundară/SSD). În cazuri rare, infecțiile primare denga duc la un sindrom de FH, dar se cunosc mult mai puține despre patogenie în această situație. În ultimii 20 de ani *A. aegyptia* a reinvadat progresiv America Latină și alte zone, iar călătoriile frecvente ale indivizilor infectați au diseminat multe tulpini de virus denga din multe zone geografice. Astfel, pe continentele americane și în zona caraibiană s-a instalat acum modul de transmitere hiperendemică a multiple serotipuri denga, care a dus la apariția FHD/SSD ca o problemă majoră în această zonă. Anual apar milioane de infecții denga, inclusiv multe mii de cazuri de FHD/SSD. Este puțin probabil ca sindromul sever să apară la cetățenii SUA, deoarece puțini copii au anticorpi împotriva denga care pot declanșa cascada patogenică atunci când se dobândește a doua infecție.

Infecția macrofagelor/monocitelor este în centrul patogeniei febrei denga și la originea FHD/SSD. Infecția anterioară cu un serotip heterolog de virus denga poate avea ca rezultat producția de anticorpi antivirali neprotectivi, care, cu toate acestea, se leagă de suprafața virionului și, prin interacțiunea cu receptorul pentru Fc, concentrează virusurile denga secundare pe celulele țintă, rezultatul fiind amplificarea infecției. Gazda este de asemenea pregătită pentru un răspuns secundar cu anticorpi atunci când antigenii virali sunt eliberați, iar complexele imune duc la activarea căii clasice a complementului, cu efectele flogistice consecutive. Reactivitatea încrucișată la nivelul limfocitelor T are ca rezultat eliberarea de citokine active fiziologic, incluzând interferonul γ și factorul de necroză tumorală α.

Inducția permeabilității vasculare și a șocului depinde de multipli factori, incluzându-i pe următorii:

1. *Prezența anticorpilor amplificatori și nonneutralizanți* – Anticorpii materni transplacentari pot fi prezenți la copiii cu vârsta sub 9 luni sau anticorpii induși de o infecție denga heterologă anterioară pot fi prezenți la indivizii mai în vârstă. Și reactivitatea limfocitelor T este intim implicată.
2. *Vârsta* – Susceptibilitatea la FHD/SSD scade considerabil după vârsta de 12 ani.
3. *Sexul* – Femeile sunt afectate mai des decât bărbații.
4. *Rasa* – Caucazienii sunt afectați mai des decât persoanele de culoare.
5. *Starea nutrițională* – Malnutriția este protectoare.
6. *Succesiunea infectării* – De exemplu, serotipul 1 urmat de serotipul 2 pare mai periculos decât serotipul 4 urmat de serotipul 2.
7. *Serotipul infectant* – Tipul 2 este aparent mai periculos decât alte serotipuri.

În plus, există o variație considerabilă în rândul tulpinilor unui serotip dat, serotipul 2 sud-asiatic având un potențial mai mare de a determina FHD/SSD decât altele.

FH denga este identificată prin detectarea tendințelor la sângerare (testul garoului, peteșii) sau a sângerărilor evidente în absența unor cauze, precum leziuni gastrointestinale preexistente. Sindromul de șoc denga, însoțit de obicei de semne hemoragice, este mult mai grav și rezultă din permeabilitatea vasculară crescută ce duce la șoc. În FHD/SSD ușoare, la 2-5 zile după debutul febrei denga tipice se detectează agitație, letargie, trombocitopenie (<100 000/μL) și hemoconcentație, deseori în timpul defervescenței. Erupția maculo-papuloasă care apare deseori în febra denga poate să apară și în FHD/SSD. În cazurile mai severe, este vizibil șocul franc, cu presiune mică a pulsului, cianoză, hepatomegalie, efuziuni pleurale, ascită și, în unele cazuri, echimoze și sângerări gastrointestinale severe. Perioada de șoc durează numai una-două zile, iar majoritatea pacienților răspund prompt la monitorizarea atentă, administrarea de oxigen și perfuzia de substanțe cristaloide sau – în cazuri severe – de substanțe coloide. Raporturile cazuri/mortalitate raportate variază mult în funcție de confirmarea cazurilor și de calitatea tratamentului; oricum, majoritatea pacienților cu FHD/SSD răspund bine la terapia de susținere, iar mortalitatea generală într-un centru experimentat din zona tropicală nu depășește 1%.

Diagnosticul virusologic poate fi pus prin metode uzuale, deși infecțiile multiple cu flavivirusuri duc la un răspuns imun amplu la mai mulți membri ai grupului și această situație poate avea ca rezultat lipsa specificității față de virus a răspunsului imun cu IgM și IgG. Un răspuns secundar cu anticorpi poate fi căutat cu teste împotriva a diverși antigeni flavivirali, pentru a demonstra reactivitatea caracteristică cu spectru larg.

Cheia controlului atât al febrei denga, cât și al FHD/SSD este controlul lui *A. aegypti*, care reduce și riscul de circulație a virusurilor febrei galbene urbane și chikungunya. Eforturile de control au fost îngreunate de prezența anvelopelor nedegradabile și a containerelor de plastic cu viață lungă în depozitele de gunoaie, de rezistența la insecticide, de sărăcia urbană și de incapacitatea comunității serviciilor de sănătate publică de a mobiliza populația să răspundă la necesitatea de a elimina locurile de înmulțire a țânțarilor. Vaccinurile vii atenuate anti-denga sunt în stadiile finale de dezvoltare și au dat rezultate promițătoare în testele inițiale. Dacă vaccinurile pot oferi o imunitate sigură, durabilă față de o boală imunopatogenă precum FHD/SSD în zonele endemice, este o chestiune care va trebui testată, dar se speră că vaccinarea va reduce transmiterea la niveluri neglijabile.

BOALA KYASANUR FOREST ȘI FEBRA HEMORAGICĂ DE OMSK

Virusul din Pădurea Kyasanur (Kyasanur Forest) și virusul FH de Omsk sunt flavivirusuri transmise de căpușe, geografic restrânse, ce determină un sindrom de FH în timpul unui val de viremie, care poate să pătrundă și în SNC și să determine encefalită virală consecutivă (vezi discuția despre encefalitele transmise de căpușe, mai sus). Nu există tratament pentru aceste infecții, dar în India s-a folosit un vaccin inactivat împotriva bolii Kyasanur Forest. O tulpină virală nouă și înrudită s-a obținut de la măcelarii cu FH din Orientul Mijlociu; implicația este aceea că există mai mulți agenți în acest grup.

FEBRA HEMORAGICĂ CU FILOVIRUS

Vezi Cap. 103.

CAPITOLUL 103

VIRUSURILE EBOLA ȘI MARBURG

Clarence J. Peters

DEFINIȚIE

Atât virusurile Marburg, cât și Ebola cauzează o boală febrilă acută asociată cu o rată a mortalității mare. Această boală este caracterizată de afectare multisistemică, ce debutează brusc cu cefalee, mialgii și febră și progresează cu prostrație, erupție, șoc și frecvent cu manifestări hemoragice. Epidemiile debutează de obicei cu un singur caz dobândit dintr-un rezervor necunoscut din natură (sunt suspectați liliecii; vezi „Epidemiologie"), cu răspândire în principal prin contact direct cu persoanele bolnave sau cu fluidele lor biologice, fie la domiciliu, fie la spital.

ETIOLOGIE

Familia Filoviridae (**Fig. 103-1**) este compusă din două genuri distincte din punct de vedere antigenic și genetic:

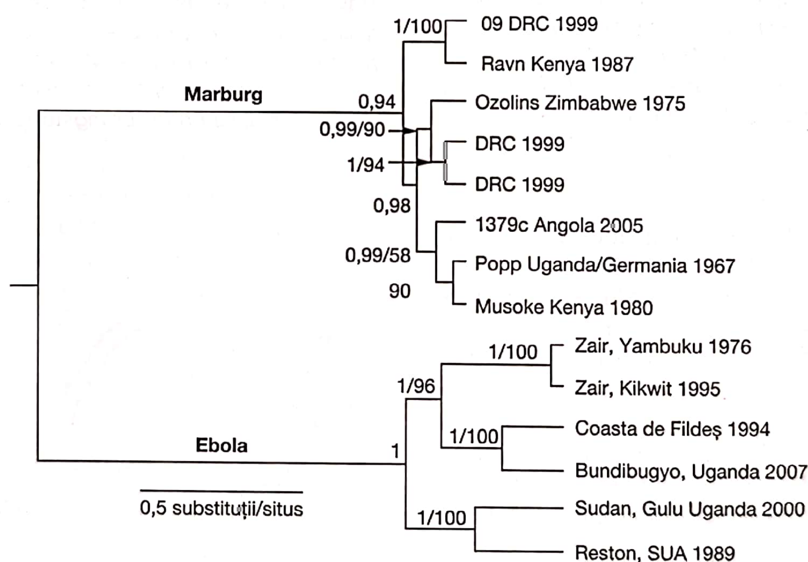


FIGURA 103-1
Arborele filogenetic al filovurusurilor. *Marburgvirus* și *Ebolavirus* sunt două genuri diferite. Genul *Ebolavirus* include cinci specii distincte. Observați că virusurile Yambuku și Kiwit Zair sunt aproape identice, deși epidemiile pe care le-au provocat sunt separate temporal de două decenii și spațial de sute de kilometri. Practic fiecare virus secvențiat din cele două epidemii este identic în porțiunea de genom examinat. Acest tipar este similar celui observat în cazul unei singure introduceri urmate de pasaj interuman prin ace sau contact apropiat într-un spital african. În ramura *Marburg* a arborelui există o singură încrengătură cu un grup ușor divergent caracterizat de tulpina Ravn 1987 Kenya. Toate virusurile din epidemia din Angola din 2005 sunt reprezentate de un singur virus, deoarece secvențele acestei epidemii interumane sunt practic identice. Totuși, în epidemia din Republica Democrată Congo (RDC) din 1999, rezultată din multiple infecții independente după intrări într-o peșteră, sunt reprezentate două virusuri ușor diferite filogenetic în grupul mare și chiar încă un virus în subgrupul Ravn. Aceste secvențe au fost selectate din sute determinate la Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA și din alte surse. (*Adaptat după CJ Peters: Filoviridae: febrele hemoragice cu virusurile Marburg și Ebola, în GL Mandell et al [eds]: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 2259-2262.*)

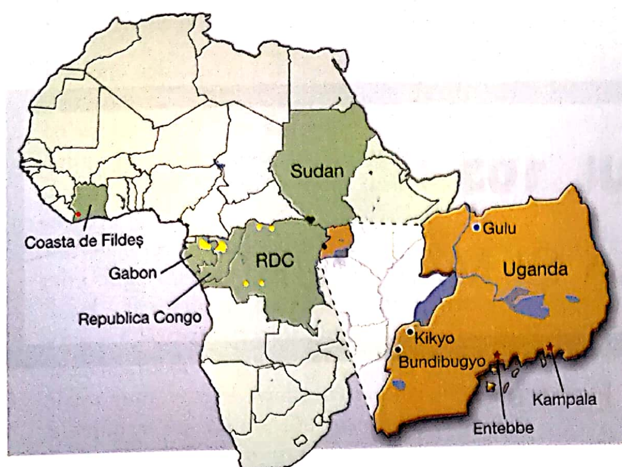


FIGURA 103-2
Stânga:* Locurile geografice de identificare a speciilor *Ebolavirus, reprezentate prin puncte (galben, Zair; verde, Sudan; roșu, Coasta de Fildeș; negru, Bundibugyo), înăuntrul sau adiacent pădurii primare sau secundare din Africa Centrală. Chiar și *Ebolavirus* din Coasta de Fildeș a fost izolat în rezervația pădurii Tai. ***Dreapta:* Harta mărită a Ugandei** arată zona de-a lungul graniței cu Republica Democrată Congo (RDC, fosta Zair) unde a fost identificată cea mai nouă specie de *Ebolavirus*, Bundibugyo. Bundibugyo și orașul învecinat Kikyo, care a fost de asemenea afectat de această epidemie, sunt atracții turistice în apropierea capitalei Ugandei, Kampala. (*Adaptat după CJ Peters: Filoviridae: febrele hemoragice cu virusurile Marburg și Ebola, în GL Mandell et al [eds]: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 2259-2262.*)

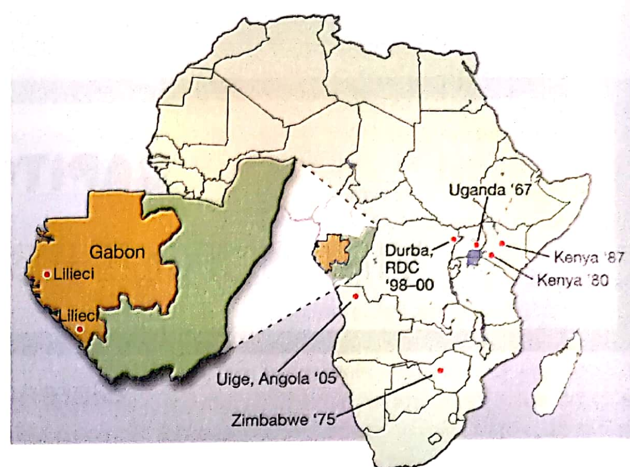


FIGURA 103-3
Hărțile continentului african și a țării Gabon (cu vecina Republica Democrată Congo) arată distribuția geografică a identificării genului *Marburgvirus*. Punctele roșii indică un caz sau o epidemie. Uige, Angola, este locul celei mai mari epidemii cu virus Marburg (252 de cazuri, cu o rată de mortalitate de 90%). Tulpinile din Angola diferă doar cu 0-0,07% la nivel nucleotidic (Fig. 103-1). Epidemia din Durba a durat trei ani și a fost caracterizată de multiple inoculări virale ale virusului la bărbați care intrau în mine subterane. Au fost detectate nouă linii distincte, dintre care una era în linia relativ diferită (21%) Ravn. Punctele roșii pe harta Gabon indică detecția virusului la lilieci prin PCR. (*Adaptat după CJ Peters: Filoviridae: febrele hemoragice cu virusurile Marburg și Ebola, în GL Mandell et al [eds]: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 2259-2262.*)

Marburgvirus și *Ebolavirus*. *Ebolavirus* cuprinde cinci specii distincte numite după locul de descoperire: Zair, Sudan, Coasta de Fildeș, Bundibugyo și Reston. Cu excepția virusului Reston, toate Filoviridaele sunt virusuri africane care cauzează boli severe și adesea fatale la om **(Fig. 103-2** și **103-3)**. Virusul Reston, exportat din Filipine cu diverse ocazii, a cauzat infecții fatale la maimuțe, dar doar infecții subclinice la om. Diverse tulpini ale celor cinci specii de Ebola, izolate de-a lungul timpului în diverse locuri, prezintă secvențe foarte bine conservate, indicând o stabilitate genetică importantă în nișa selectată.

Particulele tipice de filovirus conțin ARN liniar, monocatenar, cu polaritate negativă, aranjat într-o nucleocapsidă elicoidală. Virionii au o lungime de 790-970 nm; pot avea și forme elongate, contorsionate **(Fig. 103-4)**. Anvelopa lipidică conferă sensibilitate la solvenții lipidici și la detergenții comuni. Virusurile sunt în mare parte distruse de căldură (60°C, 30 de minute) și de aciditate, dar pot persista timp de săptămâni în sânge, la temperatura camerei. Glicoproteina se autoasociază pentru a forma spiculi de suprafață ai virionului, care se presupune că mediază atașarea de celule și fuziunea. Conținutul mare în zaharuri al glicoproteinei poate contribui la capacitatea sa mică de a determina formarea de anticorpi neutralizanți. O formă

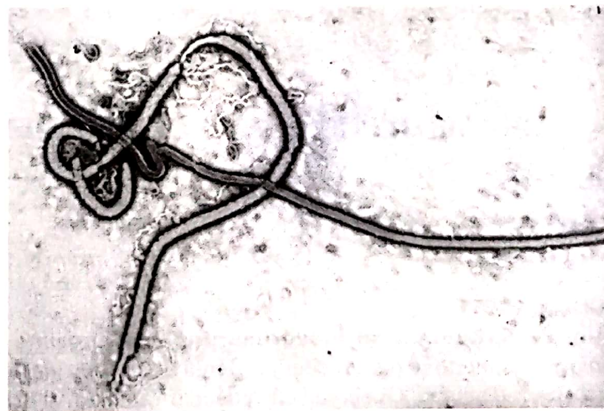


FIGURA 103-4
Virionii Ebola: probă de diagnostic după prima trecere a celulelor Vero dintr-o probă de sânge de la un pacient. O parte dintre virionii filamentați (colorați negativ) erau fuzionați cap-la-cap, conferind aspectul de „bol de spaghete". Această imagine a făcut parte din prima izolare și vizualizare a virusului Ebola în 1970. (*Prin amabilitatea dr. Fredrick A. Murphy, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas; cu permisiune.*)

mai mică a glicoproteinei, care cuprinde o mare parte dintre determinanții săi antigenici, este produsă de celulele infectate *in vitro* și se găsește în circulația sangvină în cazul bolii la om; s-a speculat că această proteină solubilă circulantă poate suprima răspunsul imun al proteinelor de la suprafața virionilor sau poate bloca mecanismele efectoare antivirale. Atât virusul Marburg, cât și virusul Ebola sunt patogeni de nivelul 4 de biosecuritate, din cauza ratei înalte de mortalitate asociate și a contagiozității prin aerosoli.

EPIDEMIOLOGIE

Virusul Marburg a fost identificat pentru prima oară în Germania, în 1967, când maimuțele verzi (*Cercopithecus aethiops*) africane infectate, importate din Uganda, au transmis agentul lucrătorilor dintr-un laborator de vaccinuri. Dintre cele 25 de cazuri la om cu boală dobândită de la maimuțe, șapte au fost fatale. Cele șase cazuri secundare au fost asociate cu contactul apropiat sau expunerea parenterală. A fost documentată răspândirea secundară către soția unui pacient, iar virusul a fost izolat din sperma soțului, în ciuda prezenței anticorpilor serici circulanți. Cazuri izolate de infecție cu virusul Marburg au fost raportate în Africa estică și sudică, având răspândire limitată. Ulterior, în 1999, a fost studiată transmiterea repetată a virusului Marburg către lucrătorii dintr-o mină de aur în zona estică a Republicii Democrate Congo (RDC; fosta Zair). Răspândirea secundară a virusului printre familiile pacienților a fost mai amplă decât se observase anterior, asemănătoare cu cea a virusului Ebola și sugerând importanța igienei și a măsurilor de prevenție în epidemiologia acestor virusuri în Africa. În final, în 2004-2005, în Angola a avut loc o epidemie masivă, alarmantă cu virusul Marburg, cu peste 250 de cazuri. Caracteristicile epidemiologice au fost asemănătoare virusului Ebola descris în continuare, iar raportul cazuri-mortalitate a fost de 90%. Este posibil ca această cifră mare să fie datorată parțial condițiilor precare din spitalele africane; totuși, virusul izolat în această epidemie a fost ușor diferit din punct de vedere filogenetic față de alte tulpini cunoscute și a exercitat virulență crescută la primatele non-umane.

Virusul Ebola a apărut pentru prima dată în 1976, cauzând simultan epidemii de febră hemoragică severă (550 de cazuri umane) în Zair și în Sudan. Mai târziu s-a demonstrat că cele două epidemii au fost cauzate de specii diferite ale virusului (cu rate de mortalitate asociate de 90%, respectiv 50%). Ambele epidemii au fost asociate cu răspândirea interumană (mai ales în cadrul spitalicesc) și cu utilizarea de ace și seringi nesterilizate – o practică frecventă în spitalele din țările în curs de dezvoltare. Epidemia s-a redus după ce spitalele s-au închis, iar persoanele din zona endemică au izolat pacienții și au evitat metodele de înmormântare tradiționale.

După un interval de aparentă inactivare de aproape 20 de ani, virusul Ebola Zair a reapărut într-o epidemie mare (317 cazuri) în RDC în 1995 și în epidemii mai mici în Gabon în 1994-1996. Ratele de mortalitate au fost mari (88% în RDC), transmiterea la îngrijitori și la alte persoane care au luat contact cu fluidele corporale a fost frecventă, igiena precară din spitale a exacerbat răspândirea. În epidemia din RDC, cazul inițial a fost infectat în Kikwit în ianuarie 1995. Epidemia a mocnit până în aprilie, când transmiterea nosocomială ridicată a forțat închiderea spitalelor; în final au fost trimise probe la laborator pentru testarea virusului Ebola, care s-au pozitivat în câteva ore. A fost oferită asistență internațională, cu instrucțiuni și materiale legate de îngrijirea cu protecție înaltă; transmiterea nosocomială a încetat, spitalele s-au redeschis, iar pacienții au fost separați pentru a preveni transmiterea intrafamilială. Ultimul caz a fost raportat în iunie 1995.

Apariția unor cazuri izolate de virus Ebola (Zair) a fost detectată în Gabon între 1994 și 2003, de obicei în asociere cu expunerea în pădure și cu transmiterea ulterioară intrafamilială și nosocomială. Uneori au fost documentate decese ale primatelor non-umane, iar la o parte dintre ele s-a confirmat infecția cu virusul Ebola. Într-un episod din 1996, un medic expus la pacienți infectați cu virusul Ebola care călătoriseră în Africa de Sud cu febră și o asistentă care a intrat în contact cu doctorul au dobândit febră hemoragică Ebola și au decedat, în ciuda măsurilor de terapie intensivă. Pacientul inițial a fost identificat retrospectiv pe baza anticorpilor serici și a izolării virusului din spermă. Nu au fost identificate alte cazuri rezultate prin contaminarea după îngrijirea pacienților primari sau secundari și nici nu au fost descoperite alte cazuri după îngrijirea unui caz suspectat cu infecție cu virus Ebola Coasta de Fildeș, în Elveția. Astfel, transportul la distanță al virusului Ebola este un risc stabilit, dar limitarea răspândirii nosocomiale are loc sub condiții adecvate de igienă.

După prima activitate documentată în 1976, specia Sudan a virusului Ebola a revenit în formă epidemică și a produs un focar în Uganda, în 2000-2001. Aceasta s-a soldat cu decesul a 224 (53%) dintre cei 425 de pacienți.

Virusul Ebola Reston a fost descoperit prima dată în Statele Unite în 1989, când a cauzat o boală fatală, înalt contagioasă între macacii cynomolgus, importată din Filipine și izolată în Reston, Virginia, în vederea cercetării biomedicale. Aceasta și alte apariții ale virusului Reston au fost legate de o singură companie de export din Filipine, dar nu s-a stabilit nicio sursă naturală, până la descoperirea acestei specii virale la porcii din Filipine. S-au descoperit dovezi serologice ocazionale de infecție la om, dar nu a fost identificat niciun caz de boală.

Studiile epidemiologice (inclusiv o cercetare științifică în epidemia din Kikwit) nu au arătat dovezi ale rolului important al aerosolilor în boala la om. Această lipsă a dovezilor epidemiologice este surprinzătoare și pare să contrazică încadrarea acestor virusuri drept patogeni cu nivel de biosecuritate 4 (bazată în mare parte pe contagiozitatea prin aerosoli) și evaluările de laborator care au arătat un grad înalt de contagiozitate la maimuțe. Se pare că oamenii bolnavi nu emit o cantitate suficientă de aerosoli infectanți pentru a reprezenta un pericol semnificativ pentru cei din jurul lor.

Deși s-au raportat numeroase morți subite printre cimpanzei și gorile (unele chiar punând în pericol viabilitatea acestor specii pe cale de dispariție), aceste animale (ca și oamenii) par să fie santinele pentru activitatea virusului.

S-a speculat că adevăratele rezervoare ale virusului ar fi liliecii, iar dovezile preliminare indică faptul că liliecii ar fi într-adevăr rezervoarele filovirusurilor. Aceste dovezi includ detectarea de anticorpi și produse RT-PCR, dovezile epidemiologice din minele de aur subterane din Durba (RDC), unde a avut loc transmiterea virusului Marburg, și raportarea asocierii producției de anticorpi în cazul manevrării liliecilor. Izolarea recentă a virusului Marburg la liliacul de fructe egiptean (*Rousettus aegyptiacus*), capturat în Uganda în apropierea cazurilor de boală la om, susține ipoteza că liliecii sunt rezervoarele, dar relația biologică exactă și ciclul natural trebuie elucidate în continuare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ ȘI PATOGENEZĂ

La oameni și pe modelele animale virusurile Ebola și Marburg se multiplică bine practic în toate tipurile celulare, inclusiv în celulele endoteliale, macrofage și în celulele parenchimatoase ale diverselor organe. La macaci, cea mai precoce afectare – cea a sistemului fagocitar mononuclear – este responsabilă de inițierea procesului patogenic. În boala umană și la modelele de macaci, creșterea activității factorului tisular și coagularea intravasculară diseminată (CID) sunt mecanismele inițiatoare. Replicarea virală este asociată cu necroză celulară atât *in vivo*, cât și *in vitro*. Modificările semnificative detectate la microscopul optic includ necroză hepatică, cu corpusculi Councilman, incluzii intracelulare care se corelează cu existența de colecții extensive de nucleocapside virale, pneumonită interstițială, noduli gliali cerebrali și microinfarcte. Antigenii și virionii sunt abundenți în fibroblaste, în interstițiu și (într-o mai mică măsură) în țesutul subcutanat în cazuri fatale; pot avea loc diseminări prin mici breșe ale tegumentului sau prin glandele sudoripare și, în acest caz, se pot corela cu un risc epidemiologic stabilit al contacților apropiați ai pacienților sau al celor care ating cadavrele. Celulele inflamatoare nu sunt predominante, nici în zonele necrozate.

Pe lângă afectarea directă dată de infecția virală, pacienții infectați cu virusul Ebola (Zair) au nivel mare de citokine proinflamatorii circulante, ceea ce se presupune că ar contribui la severitatea bolii. De fapt, virusul interacționează strâns cu sistemul celulelor secretoare de citokine. Este rezistent la efectele antivirale ale interferonului α, deși acest mediator este produs în cantitate mare. Infecția virală a celulelor endoteliale inhibă selectiv expresia moleculelor complexului major de histocompatibilitate de clasa I și blochează inducția câtorva gene de către interferon. În plus, expresia glicoproteinelor inhibă expresia integrinei αV, efect care conduce la detașarea și moartea ulterioară a celulelor endoteliale *in vitro* și care se corelează cu răspunsul inflamator limitat evidențiat în leziuni.

Infecția acută este asociată cu niveluri înalte de virus și de antigen viral circulante. Ameliorarea clinică are loc atunci când titrurile virale scad, concomitent cu debutul unui răspuns imun specific, după cum este detectat prin ELISA sau testarea cu anticorpi fluorescenți. În cazurile fatale de obicei există puține dovezi ale răspunsului umoral și apare epuizarea importantă a splinei și a ganglionilor limfatici. Amplificarea virusului Ebola Sudan prin PCR demonstrează o corelație între concentrațiile serice de ARN viral și probabilitatea decesului. Se pare că vindecarea este mediată de răspunsul imun celular: plasma pacienților în convalescență are o capacitate mică de neutralizare virală *in vitro* și nu este protectivă la om sau în experimentele de transfer pasiv la modelele de maimuțe și de porcușori de Guineea.

MANIFESTĂRI CLINICE

După o perioadă de incubație de 7-10 zile (variază între 3 și 16 zile), pacientul prezintă brusc febră, cefalee severă, stare generală alterată, mialgii, greață și vărsături. Febra continuă este însoțită de diaree (adesea severă), durere toracică anterioară (însoțită de tuse), letargie și diminuarea proceselor cognitive. La persoanele cu pielea deschisă la culoare (și mai puțin la cei cu pielea închisă la culoare), apare o erupție maculo-papuloasă care debutează între a cincea și a șaptea zi, urmată de descuamare. La acest moment poate apărea sângerare, manifestă în orice zonă de mucoasă și în piele. În unele epidemii, mai puțin de jumătate dintre pacienți au avut sângerare evidentă, iar această manifestare a fost absentă chiar la unele cazuri fatale. Alte semne clinice includ: edem facial, cervical și/sau al scrotului; hepatomegalie; eritem; hiperemie conjunctivală și faringită. La 10-12 zile după debutul bolii febra susținută poate ceda, cu ameliorarea sau vindecarea pacientului. Reapariția febrei poate fi asociată cu infecții bacteriene secundare sau cu persistența localizată a virusului. Au fost raportate hepatită, uveită și orhită tardive, cu izolarea virusului din spermă sau detectarea prin produsele PCR în secrețiile vaginale timp de câteva săptămâni.

EXPLORĂRI DE LABORATOR

Leucopenia este frecventă încă de la debut; neutrofilia debutează mai târziu. Numărul de trombocite scade (uneori mult) sub 50 000/μL. Se întâlnesc dovezi de laborator ale CID, dar semnificația lor clinică și necesitatea terapiei sunt controversate. Nivelurile serice de alanin- și aspartat-aminotransferază (mai ales ultima) cresc progresiv, iar în unele cazuri apare icter. Nivelul seric de amilază poate crește, iar această creștere poate fi asociată cu durere abdominală, sugerând pancreatită. Proteinuria este frecventă; scăderea funcției renale este proporțională cu apariția șocului.

DIAGNOSTIC

Majoritatea pacienților cu infecție acută cu virusurile Ebola sau Marburg au concentrații mari de virus în sânge. Detectarea antigenului prin ELISA este o metodă de diagnostic sensibilă, solidă. Izolarea virală și RT-PCR sunt, de asemenea, eficiente și cresc sensibilitatea, necesară în unele cazuri. Pacienții în curs de vindecare dezvoltă anticorpi de tip IgM și IgG, care sunt detectați prompt prin ELISA. Testul de detecție a anticorpilor prin imunofluorescență indirectă cu seruri pereche reprezintă o unealtă utilă în

cazurile cele mai acute, dar este extrem de înșelător în studiile populaționale pentru evaluarea activității virusului Ebola. Testul PCR în timp real este extrem de util în stabilirea necesității carantinei sau pentru observarea răspândirii geografice. Biopsia cutanată este extrem de utilă în diagnosticul post-mortem al infecției cu virusul Ebola (și, într-o mai mică măsură, cu virusul Marburg) datorită prezenței unei cantități mari de antigen viral, riscului relativ mic implicat de recoltarea probei și lipsei necesității de conservare la rece pentru țesuturile fixate cu formol.

TRATAMENT **Infecțiile cu virusurile Marburg și Ebola**

Nu este disponibilă terapie antivirală specifică și, având în vedere implicarea virală importantă în cazurile fatale, tratamentul de susținere nu este la fel de util cum se spera la un moment dat. Totuși studiile pe maimuțele rhesus au arătat supraviețuire mai mare la animalele tratate cu un inhibitor al factorului VIIa/factorului tisular sau cu proteina C activată; acest efect demonstrează importanța CID în patogeneză. În plus, intervenția directă împotriva replicării virale cu ARN mic de interferență (*small interfering RNA* – siARN) este eficientă în profilaxia postexpunere împotriva speciei foarte virulente Zair la macaci. Tratamentul susținut al șocului trebuie să ia în calcul probabilitatea extravazării în circulația pulmonară și sistemică și a compromiterii funcției miocardice. Mecanismul de fuziune membranară a virusului Ebola seamănă cu cel al retrovirusurilor, iar identificarea secvențelor „fuzogene" sugerează că pot fi dezvoltați inhibitori ai intrării în celule. În ciuda capacității mici de neutralizare a serului policlonal din faza de convalescență, indicarea cu fagi a ARNm de imunoglobuline în măduva osoasă din faza de convalescență a arătat anticorpi monoclonali care *in vitro* au capacitate neutralizantă și protecție mediată la modelele de porcușori de Guineea (dar, din păcate, nu și la modelele mai sensibile de maimuțe).

PROFILAXIE

În prezent nu este disponibil niciun vaccin sau medicament antiviral, dar măsurile de protecție impuse în spitalele africane pot scădea semnificativ răspândirea filovirusurilor de la cazul inițial și astfel este prevenită epidemia cu aceste virusuri sau alți agenți. O genă care codează o glicoproteină Ebola purtată de adenovirus s-a dovedit protectoare la primatele non-umane și este supusă studiilor de fază 1 la oameni. Un vaccin experimental care are la bază virusul stomatitei veziculare a protejat macacii când a fost administrat atât înainte, cât și după infecția cu virusul Ebola Zair.

SECȚIUNEA A VI-A

BOLILE PRIONICE

CAPITOLUL 104

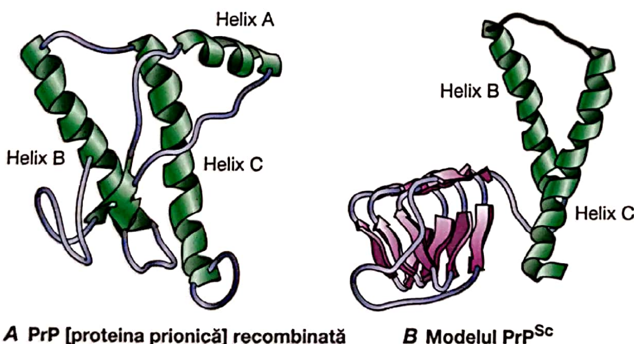
BOLILE PRIONICE

Stanley B. Prusiner ■ Bruce L. Miller

Prionii sunt particule proteice infecţioase care determină degenerarea sistemului nervos central (SNC). Bolile prionice sunt tulburări ale conformaţiei proteice, dintre care cea mai frecventă la om este boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ). BCJ debutează în mod tipic cu demenţă şi mioclonii, este inflexibil progresivă şi în general este fatală în primul an de la debut. Majoritatea pacienţilor cu BCJ au între 50 şi 75 de ani; totuşi au fost raportaţi pacienţi tineri de 17 ani şi vârstnici de 83 de ani.

La mamifere prionii se reproduc prin legarea de izoforma normală, celulară, a *pro*teinei *p*rionice (PrP^{C}) şi stimularea conversiei PrP^{C} în izoforma patogenă (PrP^{Sc}). PrP^{C} este bogată în α-helix şi are puţină structură β, în timp ce PrP^{Sc} are mai puţin α-helix şi o cantitate mai mare de structură β (**Fig. 104-1**). Această tranziţie structurală de la α la β în proteina prionică (PrP) este evenimentul fundamental care stă la baza bolilor prionice (**Tabelul 104-1**).

În urma studiilor legate de prioni, au apărut patru noi concepte: (1) Prionii sunt singurii agenţi patogeni infecţioşi cunoscuţi lipsiţi de acid nucleic; toţi ceilalţi agenţi infecţioşi posedă genomuri compuse din ARN sau ADN care dirijează sinteza descendenţilor. (2) Bolile prionice se pot manifesta ca afecţiuni infecţioase, genetice sau sporadice;



A **PrP [proteina prionică] recombinată** ***B*** **Modelul PrP^{Sc}**

FIGURA 104-1
Structurile proteinelor prionice. *A.* Structura la spectroscopia prin RMN a PrP(90-231) recombinate (rec) a hamsterului sirian. Ipotetic, structura formei α-spiralate a PrP(90-231) rec seamănă cu a PrP^{C}. PrP(90-231)rec este vizualizată de la suprafaţa unde se consideră că PrP^{Sc} se leagă de PrP^{C}. Sunt înfăţişate: α-helixurile A (reziduuri 144-157), B (172-193) şi C (200-227). Panglicile plate înfăţişează lanţurile β: S1 (129-131) şi S2 (161-163). (*După SB Prusiner: N Engl J Med 344:1516, 2001; cu permisiune.*) ***B.*** Modelul structural al PrP^{Sc}. Regiunea 90-160 a fost modelată în structura β-helixului, în timp ce helixurile B şi C–COOH terminale sunt conservate ca în PrP^{C}. (*Imagine realizată de C. Govaerts.*)

TABELUL 104-1

GLOSAR DE TERMINOLOGIE PRIONICĂ	
Prion	Particulă *pro*teică *in*fecţioasă căreia îi lipseşte acidul nucleic. Prionii sunt alcătuiţi în totalitate din molecule PrP^{Sc}. Ei pot cauza scrapie la oi şi capre şi boli neurodegenerative înrudite la om, precum boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ).
PrP^{Sc}	Izoforma proteinei prionice cauzatoare de boală. Această proteină este singura macromoleculă identificabilă din preparatele purificate de prioni în scrapie.
PrP^{C}	Izoforma celulară a proteinei prionice. PrP^{C} este precursoarea PrP^{Sc}.
PrP 27-30	Un fragment din PrP^{Sc}, generat prin trunchierea capătului NH_2-terminal prin digestia limitată realizată de proteinaza K. PrP 27-30 păstrează contagiozitatea prionică şi se polimerizează, formând amiloid.
PRNP	Gena PrP localizată pe cromozomul uman 20.
Tijă prionică	Un agregat de prioni compus în principal din molecule PrP 27-30. Este creat prin extracţia cu detergenţi şi proteoliza limitată a PrP^{Sc}. Nu se poate deosebi morfologic şi histochimic de multe alte tipuri de amiloizi.
Amiloidul PrP	Amiloid care conţine PrP în creierele animalelor sau ale oamenilor cu boli prionice; frecvent se acumulează sub formă de plăci.

niciun alt grup de boli cu etiologie unică nu prezintă un spectru atât de larg de manifestări clinice. (3) Bolile prionice apar în urma acumulării de PrP^{Sc}, a cărei conformație diferă substanțial de cea a precursoarei PrP^{C}. (4) PrP^{Sc} poate exista într-o varietate de conformații, fiecare corespunzând, se pare, unui anumit fenotip al bolii. Nu se cunoaște cum o anumită conformație a moleculei PrP^{Sc} este împărțită în PrP^{C} în timpul replicării prionice, pentru a produce PrP^{Sc} noi cu aceeași conformație. În plus, este neclar care factori determină locul din SNC unde va fi depozitată o anumită moleculă de PrP^{Sc}.

SPECTRUL BOLILOR PRIONICE

Forma sporadică de BCJ este cea mai frecventă boală prionică la om. BCJ sporadică (BCJs) reprezintă aproximativ 85% dintre toate cazurile de boli prionice umane, în timp ce bolile prionice ereditare reprezintă 10-15% (**Tabelul 104-2**). BCJ familială (BCJf), boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) și insomnia fatală familială (IFF) sunt boli prionice cu transmitere dominantă, cauzate de mutații ale genei PrP.



Deși bolile prionice infecțioase reprezintă sub 1% dintre toate cazurile, iar infecția nu pare să joace un rol important în istoria naturală a acestora, transmisibilitatea prionilor este o caracteristică biologică importantă. Se consideră că boala Kuru a populației Fore din Noua Guinee a rezultat din obiceiul de a consuma creierul rudelor decedate, în timpul canibalismului ritualic. Odată cu încetarea acestuia, la sfârșitul anilor 1950, boala Kuru a dispărut aproape în totalitate, cu excepția câtorva pacienți, la care perioada de incubație a fost de peste 40 de ani. BCJ iatrogenă (BCJi) pare a fi rezultatul inoculării accidentale de prioni pacienților. BCJ variabilă (BCJv), apărută la adolescenții și adulții tineri în Europa, este rezultatul expunerii la carnea de vită infectată provenind din șeptelurile cu encefalopatie spongiformă bovină (ESB).

La animale, șase boli sunt produse de prioni (Tabelul 104-2). Scrapia oilor și a caprelor este boala prionică prototip. Se consideră că encefalopatia Mink, ESB, encefalopatia spongiformă felină și encefalopatia ungulată exotică apar după consumul de alimente infectate cu prioni. La sfârșitul anilor 1980 a avut loc epidemia de ESB în Marea Britanie și s-a demonstrat că a fost produsă de canibalismul industrial. Nu se știe dacă ESB a apărut ca un caz sporadic de ESB la o vacă sau a debutat ca scrapie la oi. Originea bolii de epuizare cronică (BEC), o boală prionică endemică la cerbi și elani în unele regiuni din America de Nord, este incertă. Față de alte boli prionice, BEC este foarte contagioasă. Fecalele de la cervidele asimptomatice dar infectate conțin prioni, cel mai probabil responsabili de răspândirea BEC.

TABELUL 104-2

BOLILE PRIONICE

BOALA	GAZDA	MECANISMUL PATOGENIC
Om		
Kuru	Populația Fore	Infecție prin canibalism ritualic
BCJi	Oameni	Infecție prin hormonul de creștere uman (somatotropina) contaminat cu prioni, grefe de dura mater etc.
BCJv	Oameni	Infecție cu prioni bovini
BCJf	Oameni	Mutații în linia germinală a *PRNP*
GSS	Oameni	Mutații în linia germinală a *PRNP*
IFF	Oameni	Mutații în linia germinală a *PRNP* (D178N, M129)
BCJs	Oameni	Mutații somatice sau conversii spontane ale PrP^{C} la PrP^{Sc}?
IFs	Oameni	Mutații somatice sau conversii spontane ale PrP^{C} la PrP^{Sc}?
Animal		
Scrapie	Oi, capre	Infecție la oile susceptibile genetic
ESB	Vite	Infecție prin mese cu carne și os contaminate cu prioni
ETN	Nurcă	Infecție cu prioni de la oi sau vite
BEC	Căprioară, elan	Necunoscut
ESF	Pisici	Infecție prin consum de carne de vită contaminată cu prioni
Encefalopatia ungulată exotică	Antilope kudu, nyala sau oryx	Infecție prin mese cu carne și os contaminate cu prioni

Abrevieri: BCJ, boala Creutzfeldt Jakob; BCJf, boala Creutzfeldt Jakob familială; BCJi, boala Creutzfeldt Jakob iatrogenă; BCJs, boala Creutzfeldt Jakob sporadică; BCJv, boala Creutzfeldt Jakob variabilă; BEC, boala de epuizare cronică; ESB, encefalopatia spongiformă bovină; ESF, encefalopatia spongiformă felină; ETN, encefalopatia transmisibilă la nurcă; GSS, boala Gerstmann Sträussler Scheinker; IFF, insomnia fatală familială; IFs, insomnia fatală sporadică.

EPIDEMIOLOGIE

BCJ se întâlnește oriunde în lume. Incidența BCJs este de aproximativ 1 caz la 1 000 000 de locuitori și determină 1 din 10 000 de decese. Deoarece BCJs este o boală neurodegenerativă dependentă de vârstă, se așteaptă ca incidența sa să crească progresiv, pe măsură ce se măresc segmentele de populație vârstnică în țările dezvoltate sau în curs de dezvoltare. Deși au fost raportate multe aglomerări geografice de BCJ, s-a demonstrat că fiecare este asociată cu mutația genei PrP. Încercările de a identifica o expunere comună la un anume agent etiologic au fost nereușite atât pentru cazurile sporadice, cât și pentru cele familiale. Ingestia de carne de oaie sau de capră infectată cu scrapie nu a fost demonstrată drept cauza BCJ la om prin studii epidemiologice, deși se mențin speculațiile legate de această potențială cale de inoculare. Un interes deosebit există pentru vânătorii de căprioare care dezvoltă BCJ, deoarece s-a arătat că până la 90% dintre căprioarele sacrificate găzduiesc prioni de BCJ. Nu se știe încă dacă boala prionică de la căprioară sau elan a trecut la vaci, oi sau direct la oameni. Studiile pe rozătoare demonstrează că poate avea loc infecția orală cu prioni, dar procesul este ineficient comparativ cu inocularea intracerebrală.

PATOGENEZĂ

Bolile prionice umane au fost clasate inițial ca afecțiuni neurodegenerative de etiologie necunoscută, pe baza modificărilor anatomopatologice apărute la nivelul SNC. Odată cu transmiterea bolii kuru și a BCJ la maimuțe, cercetătorii au început să considere aceste afecțiuni boli infecțioase ale SNC cauzate de virusuri cu evoluție lentă. Deși a fost descrisă natura familială a unui subgrup de cazuri de BCJ, aceasta a devenit neclară odată cu transmiterea BCJ la animale. În final s-a clarificat semnificația BCJ ereditare, odată cu descoperirea mutației genei *PRNP* la acei pacienți. Conceptul de prion explică cum o afecțiune se manifestă atât ca boală ereditară, cât și ca boală infecțioasă. În plus, marca tuturor bolilor prionice, sporadice, transmise dominant sau dobândite prin infecție, este metabolismul aberant al PrP.

O caracteristică importantă care diferențiază prionii de virusuri este faptul că ambele izoforme PrP sunt codate de o genă cromozomială. La om gena PrP se numește *PRNP* și este localizată pe brațul scurt al cromozomului 20. Proteoliza limitată a PrP^{Sc} produce o moleculă mai mică, rezistentă la proteaze, de 142 de aminoacizi, numită PrP 27-30; PrP^{C} este complet hidrolizată în aceleași condiții **(Fig. 104-2)**. În prezența detergenților, PrP 27-30 se polimerizează, formând amiloid. Tijele de prioni formate prin proteoliză limitată și extracție cu detergent nu se pot distinge de filamentele care agregă și formează plăci de amiloid PrP în SNC. Atât tijele, cât și filamentele de amiloid PrP întâlnite în țesutul cerebral prezită morfologie ultrastructurală similară și birefringență verde-aurie după colorația cu roșu de Congo.

Tulpini prionice

Existența tulpinilor prionice a ridicat întrebarea despre cum informația biologică transmisibilă poate fi codată

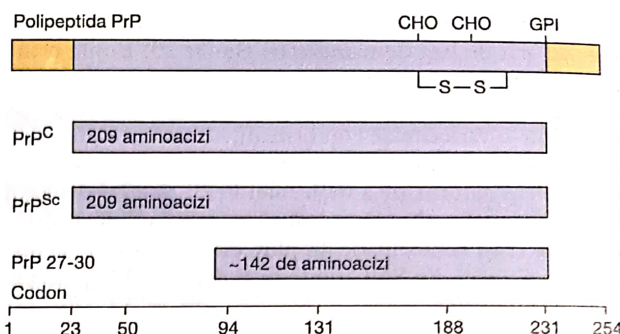


FIGURA 104-2
Izoformele proteinelor prionice. Diagrama tip bară a PrP a hamsterului sirian, care constă în 254 de aminoacizi. După procesarea capetelor NH_2 și COOH terminale, atât PrP^{C}, cât și PrP^{Sc} constau din 209 resturi. După procesul de proteoliză limitată, capătul NH_2 al PrP^{Sc} se scurtează, formând PrP 27-30, compusă din 142 de aminoacizi.

într-o altă moleculă decât acidul nucleic. Au fost definite diverse tulpini prionice în funcție de perioada de incubație și de distribuția vacuolizării neuronale. Ulterior s-au descoperit corelații între tiparul de depunere a PrP^{Sc} și profilul de vacuolizare, iar aceste modele au fost utilizate pentru a caracteriza tulpinile prionice.

Dovezi convingătoare că informația specifică pentru anumite tulpini este codată în structura terțiară a PrP^{Sc} vin din transmiterea a două boli prionice umane ereditare diferite la șoarecii care exprimă o transgenă PrP himerică om-șoarece. În IFF, fragmentul rezistent la proteaze al PrP^{Sc} după deglicozilare are o masă moleculară de 19 kDa, în timp ce în BCJf și în majoritatea bolilor prionice sporadice masa moleculară este de 21 kDa **(Tabelul 104-3)**. S-a demonstrat că diferența de masă moleculară este datorată locurilor diferite de clivaj proteolitic la capătul NH_2 terminal în cazul celor două proteine PrP^{Sc} umane, reflectând structurile terțiare diferite. Aceste conformații diferite nu au fost surprinzătoare, deoarece secvențele de aminoacizi ale PrP diferă.

Extractele din creierele pacienților cu IFF au transmis boala la șoareci care exprimă o transgenă PrP himerică om-șoarece și au indus formarea PrP^{Sc} de 19 kDa, în timp ce extractele de creier de la pacienții cu BCJf și BCJs au produs PrP^{Sc} de 21 kDa la șoarecii care exprimau aceeași transgenă. La a doua transmitere aceste diferențe s-au menținut, demonstrând că PrP^{Sc} himerică poate exista în două conformații diferite, bazate pe mărimea fragmentelor rezistente la protează, chiar dacă secvența de aminoacizi PrP^{Sc} este invariabilă.

Această analiză a fost extinsă când au fost identificați pacienți cu insomnie fatală sporadică (IFs). Deși nu au prezentat mutația genei *PRNP*, pacienții au avut un fenotip clinic și anatomopatologic care nu se distinge de cel al pacienților cu IFF. În plus, în creierul lor s-a descoperit PrP^{Sc} de 19 kDa, iar la transmiterea bolii prionice la șoarecii care exprimă transgena himerică PrP om-șoarece s-a găsit, de asemenea, PrP^{Sc} de 19 kDa.

TABELUL 104-3

DIFERITE TULPINI PRIONICE GENERATE LA OAMENII CU BOLI PRIONICE EREDITARE ȘI TRANSMISE LA ȘOARECII TRANSGENICI[a]

INOCULUL	SPECIA GAZDĂ	GENOTIPUL PrP AL GAZDEI	INCUBAȚIE [ZILE ± AS] (n/n_0)	PrP^{SC} (kDa)
Niciunul	Om	IFF(D178N, M129)		19
IFF	Șoarece	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
IFF → Tg(MHu2M)	Șoarece	Tg(MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Niciunul	Om	BCJf(E200K)		21
BCJf	Șoarece	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
BCJf → Tg(MHu2M)	Șoarece	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

[a] Șoarecii Tg(MHu2M) exprimă o genă PrP himerică șoarece-om.

Note: Fenotipul clinico-histopatologic este determinat de conformația PrP^{Sc} în concordanță cu transmiterea prionilor umani de la pacienții cu IFF la șoarecii transgenici. BCJf, boala Creutzfeldt-Jakob familială; IFF, insomnia fatală familială.

Aceste descoperiri indică faptul că fenotipul bolii este dictat de conformația PrP^{Sc} și nu de secvența de aminoacizi. PrP^{Sc} acționează ca o matriță pentru transformarea PrP^C în noi PrP^{Sc}. La transmiterea prionilor la șoarecii care exprimă o transgenă PrP himerică hamster-șoarece, o schimbare în conformația PrP^{Sc} a fost însoțită de apariția unei noi tulpini de prioni.

Multe tulpini noi de prioni au fost generate folosind PrP recombinată (rec) produsă în bacterie; PrPrec a fost polimerizată în fibrile de amiloid și inoculată la șoareci transgenici care exprimă un nivel înalt de PrP^C la șoarecele de tip sălbatic. După aproximativ 500 de zile șoarecii au murit de boală prionică. Perioadele de incubație ale „prionilor sintetici" la șoareci au fost dependente de condițiile utilizate pentru polimerizarea fibrilelor de amiloid. Amiloidul cu stabilitate mare a participat la formarea prionilor cu perioada de incubație mare; amiloidul cu stabilitate redusă a condus la prioni cu perioadă de incubație mică. Amiloidul cu stabilitate intermediară a determinat formarea de prioni cu stabilitate intermediară și cu perioadă de incubație intermediară. Asemenea descoperiri sunt compatibile cu studii mai vechi care arată că perioadele de incubație a prionilor sintetici și naturali sunt direct proporționale cu stabilitatea prionilor.

Bariere de specie

Studiile legate de rolul structurilor primare și terțiare ale PrP în transmiterea bolii prionice au revelat informații noi despre patogeneza acestor maladii. Secvența de aminoacizi a PrP codează specia de prion, iar prionul derivă secvența sa PrP^{Sc} de la ultimul mamifer la care s-a efectuat pasajul. În timp ce este probabil ca structura primară a PrP să fie cea mai importantă sau poate singura determinantă a structurii terțiare a PrP^C, PrP^{Sc} pare să funcționeze ca un model în determinarea structurii terțiare a moleculelor PrP^{Sc} noi, deoarece sunt formate din PrP^C. La rândul său, diversitatea prionilor pare să fie codată în conformația PrP^{Sc} și astfel tulpinile de prioni par să reprezinte forme diferite de PrP^{Sc}.

În general transmiterea bolii prionice de la o specie la alta este ineficientă, de aceea nu toate animalele inoculate intracerebral dezvoltă boala, iar cele care se îmbolnăvesc, fac acest lucru după o perioadă de incubație lungă, care se poate apropia de durata de viață normală a animalului. Această „barieră de specie" pentru transmitere este corelată cu gradul de asemănare dintre secvențele de aminoacizi ale PrP^C din gazda în care s-a inoculat și PrP^{Sc} din inoculul prionic. Importanța asemănării secvențelor între PrP a gazdei și a donatorului pledează pentru interacțiunea directă a PrP^C cu PrP^{Sc} în timpul procesului de conversie prionică.

BOLI PRIONICE SPORADICE ȘI EREDITARE

Câteva scenarii diferite pot explica inițierea bolii prionice sporadice: (1) Cauza poate fi o mutație somatică și astfel urmează o cale similară cu aceea pentru mutațiile liniilor germinale din bolile ereditare. În această situație PrP^{Sc} mutantă trebuie să fie capabilă să țintească PrP^C tipul sălbatic, un proces despre care se știe că este posibil pentru unele mutații, dar mai puțin probabil pentru altele. (2) Bariera energiei de activare care separă PrP^C de tip sălbatic de PrP^{Sc} poate fi depășită rareori în contextul unei populații. Majoritatea indivizilor ar fi cruțați, în timp ce s-ar observa prezența la vârstnici cu o incidență de circa 1 la 1 000 000. (3) PrP^{Sc} poate fi prezentă la un nivel scăzut în unele celule normale, unde îndeplinește niște funcții importante, dar încă necunoscute. Există ipoteze că nivelul de PrP^{Sc} în asemenea celule este suficient de mic cât să nu fie detectat prin testele obișnuite. În unele stări metabolice anormale, mecanismele celulare de eliminare a PrP^{Sc} se pot compromite, iar rata formării PrP^{Sc} ar putea depăși capacitatea celulei de a o elimina. Al treilea mecanism posibil este interesant, deoarece sugerează că PrP^{Sc} nu este doar o proteină cu un aranjament aberant, cum s-a propus în primele două mecanisme, ci o moleculă cu un aranjament particular, cu o anumită funcție. În plus, multitudinea de stări

conformaționale pe care le poate adopta PrP^{Sc}, după cum a fost descris mai sus, indică posibilitatea ca PrPSc sau altă proteină asemănătoare celor prionice să poată funcționa într-un proces de memorie de scurtă durată, în care stocarea informației are loc în absența sintezei de noi proteine.

Au fost descoperite peste 40 de mutații diferite, rezultate din substituții non-conservative în gena umană *PRNP*, asociate cu boli prionice umane ereditare. Mutațiile punctuale *missense* și expansiunile regiunii octapeptidice repetate a genei sunt responsabile de formele familiale ale bolii prionice. Cinci mutații diferite ale genei *PRNP* au fost asociate din punct de vedere genetic cu boli prionice ereditare.

Deși fenotipurile pot varia foarte mult în cadrul familiilor, există tendința observării de fenotipuri specifice în asociere cu anumite mutații. Un fenotip clinic care nu se poate distinge de BCJs tipică este observat de obicei în asociere cu substituții ale codonilor 180, 183, 200, 208, 210 și 232. Substituțiile codonilor 102, 105, 117, 198 și 217 sunt asociate cu varianta GSS a bolii prionice. Secvența PrP umană normală conține cinci repetări ale unei secvențe de opt aminoacizi. Inserția a două până la nouă octarepetări cauzează apariția de fenotipuri diverse, variind de la o afecțiune ce nu se poate deosebi de BCJs la o boală cu demență lent progresivă, cu durată de mulți ani, sau la o afecțiune cu debut precoce asemănătoare bolii Alzheimer. O mutație a codonului 178, care are ca rezultat substituția asparaginei cu acid aspartic, produce IFF dacă metionina este codată la nivelul capătului polimorfic 129 al aceleiași alele. BCJ tipică se întâlnește dacă are loc mutația D178N cu valina codată la poziția 129 la nivelul aceleiași alele.

POLIMORFISMELE GENEI UMANE *PRNP*

Polimorfismul influențează sensibilitatea la formele sporadice, ereditare și infecțioase de boală prionică. Polimorfismul metionină/valină la poziția 129 nu numai că modulează vârsta debutului unor boli prionice ereditare, dar poate determina și fenotipul clinic. Descoperirea faptului că homozigoția codonului 129 predispune la BCJs susține un model de producere a prionilor care favorizează interacțiunile PrP dintre proteinele omoloage.

Substituția reziduului bazic de lizină din poziția 218 a PrP la șoareci a determinat inhibiție dominant negativă a replicării prionice la șoarecii transgenici. Aceeași poziție 219 a lizinei la PrP umană s-a descoperit la 12% din populația japoneză, iar acest grup pare să fie rezistent la bolile prionice. Inhibiția dominant negativă a replicării prionice s-a obținut și prin substituția reziduului bazic de arginină de la poziția 171; oile cu arginină sunt rezistente la prionii de scrapie, dar sunt sensibile la prionii BSE care au fost inoculați intracerebral.

BOLI PRIONICE INFECȚIOASE

BCJ IATROGENĂ

Transmiterea accidentală a BCJ la om pare să aibă loc prin transplant de cornee, implantare de electrozi de electroencefalografie (EEG) contaminați și proceduri chirurgicale. Corneele de la donatori cu BCJ nemanifestă au fost transplantate la pacienți aparent sănătoși care au dezvoltat BCJ după perioade de incubație prelungite. Aceiași electrozi decontaminați necorespunzător care au determinat BCJ la doi pacienți tineri cu epilepsie netratabilă au determinat BCJ la un cimpanzeu la 18 luni după implantarea lor experimentală.

Intervențiile chirurgicale pot avea drept rezultat inocularea accidentală a pacienților cu prioni, probabil din cauza unor instrumente sau aparate din sala de operații contaminate în timpul unei intervenții chirurgicale la un pacient cu BCJ. Deși epidemiologia acestor studii este foarte sugestivă, nu există dovezi ale acestor episoade.

Grefele de dura mater

S-au înregistrat mai mult de 160 de cazuri de BCJ după implantarea de grefe de dura mater. Se consideră că toate grefele au fost achiziționate de la același producător, ale cărui proceduri de fabricație au fost ineficiente în inactivarea prionilor umani. Un caz de BCJ a apărut după repararea unei perforații de timpan cu grefă de pericard.

Somatotropina și terapia cu gonadotropină hipofizară

Transmiterea prionilor de BCJ prin preparatele de somatotropină (STH) din hipofize umane a fost responsabilă pentru afecțiunile cerebeloase fatale cu demență la peste 180 de pacienți cu vârste între 10 și 41 de ani. Acești pacienți au primit injecții cu STH la fiecare 2-4 zile, timp de 4-12 ani. Se consideră că dacă aceștia au dezvoltat BCJ de la injecțiile cu preparate de STH contaminate cu prioni, perioada posibilă de incubație variază de la 4 la 30 de ani. În prezent se utilizează în scop terapeutic doar STH recombinată, pentru ca posibila contaminare cu prioni să nu mai reprezinte o cauză de îngrijorare. La femeile care au primit gonadotropină hipofizară umană au apărut patru cazuri de BCJ.

BCJ VARIANTĂ

Apariția restrânsă din punct de vedere geografic și cronologic a BCJv a ridicat suspiciunea că prionii ESB au fost transmiși la om prin consumul de carne de vită contaminată. Au apărut mai mult de 190 de cazuri de BCJv, cu peste 90% dintre ele în Mare Britanie. BCJv a fost raportată și la populația care locuiește în sau este originară din Franța, Irlanda, Italia, Olanda, Portugalia, Spania, Arabia Saudită, SUA, Canada și Japonia.

Scăderea constantă a numărului de cazuri de BCJv în ultimele decenii indică faptul că nu va mai exista o epidemie de boli prionice în Europa similară celor observate în cazul ESB și al bolii kuru. Este cert că trebuie prevenită includerea cărnii de vită infectate cu prioni în alimentația umană.

Cea mai convingătoare dovadă că BCJv este cauzată de prionii ESB s-a obținut în urma experimentelor la șoarecii

care exprimă transgena PrP bovină. Atât prionii ESB, cât și cei BCJv au fost transmiși eficient la acești șoareci transgenici cu perioade de incubație similare. Spre deosebire de prionii BCJs, prionii BCJv nu transmit eficient boala la șoarecii care exprimă o transgenă PrP himerică om-șoarece. Studii mai precoce cu șoareci non-transgenici au sugerat că BCJv și ESB au derivat posibil din aceeași sursă, deoarece ambele inoculări au transmis boala cu perioade de incubație asemănătoare, dar foarte lungi.

Încercările de depistare a originii prionilor ESB și BCJv s-au bazat pe studii de transmitere la șoareci, unele descrise anterior, precum și pe studii ale conformației și glicozilării PrP^{Sc}. Un scenariu sugerează că s-a selectat o conformație anume a PrP^{Sc} bovine pentru rezistența termică în timpul procesului de sinteză și apoi a fost reselectată de mai multe ori deoarece vitele infectate prin ingestia de alimente cu carne și oase (ACO) contaminate cu prioni au fost sacrificate și transformate tot în ACO.

ANATOMIE PATOLOGICĂ NEUROLOGICĂ

În mod frecvent creierul pacienților cu BCJ nu prezintă modificări recognoscibile la examinarea macroscopică. Pacienții care supraviețuiesc timp de câțiva ani au grade variabile de atrofie cerebrală.

La microscopia optică, trăsăturile histopatologice ale BCJ sunt degenerarea spongiformă și glioza astrocitară. Lipsa răspunsului inflamator în BCJ și în alte boli prionice este o caracteristică histopatologică importantă a acestor boli degenerative. Degenerarea spongiformă este caracterizată de multe vacuole de 1-5 μm în neuropilii dintre corpurile celulare ale neuronilor. În general modificările spongiforme apar în cortexul cerebral, în putamen, în nucleul caudat, în talamus și în stratul molecular al cerebelului. Glioza astrocitară este o trăsătură constantă, dar nespecifică a bolii prionice. Proliferarea amplă a astrocitelor fibroase are loc în toată materia cenușie a creierului infectat cu prioni de BCJ. Procesele astrocitare umplute cu filamente gliale formează rețele extensive.

S-au găsit plăci de amiloid la aproximativ 10% dintre cazurile de BCJ. Prionii BCJ purificați de la oameni și animale prezintă caracteristicile ultrastructurale și histochimice ale amiloidului atunci când se tratează cu detergenți, în timpul proteolizei limitate. La prima transmitere de la niște cazuri de BCJ umană japoneză, s-au găsit plăci de amiloid în creierele șoarecilor. Aceste plăci reacționează cu anticorpii anti-PrP.

Plăcile amiloide ale bolii GSS sunt diferite din punct de vedere morfologic de cele observate în boala kuru sau în scrapie. Plăcile din GSS constau dintr-un miez dens de amiloid înconjurat de globule mai mici de amiloid. Ultrastructural ele formează o rețea fibrilară radiară de fibrile amiloide, cu degenerare neurală limitată sau absentă. Plăcile pot fi distribuite în întregul creier, dar cel mai frecvent se întâlnesc în cerebel. Sunt localizate frecvent în apropierea vaselor de sânge. În unele cazuri de boală GSS s-a observat angiopatie congofilă.

În BCJv, o trăsătură caracteristică este prezența „plăcilor floride". Acestea sunt compuse dintr-un miez de amiloid PrP, înconjurat de vacuole într-un model asemănător petalelor unei flori.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome prodromale nespecifice au loc la aproximativ o treime dintre pacienții cu BCJ și pot include fatigabilitate, tulburări de somn, pierdere ponderală, cefalee, anxietate, vertij, stare de rău general și durere greu de localizat. Majoritatea pacienților cu BCJ se prezintă cu deficite ale funcțiilor cognitive superioare. Acestea progresează aproape întotdeauna pe parcursul a săptămâni sau luni până la o stare de demență profundă, caracterizată de pierderea memoriei, discernământ alterat și declinul tuturor funcțiilor intelectuale. Câțiva pacienți se prezintă fie cu tulburări vizuale, fie cu mers cerebelos și deficite de coordonare. Frecvent deficitele cerebeloase sunt urmate rapid de demență progresivă. Tulburările vizuale debutează adesea cu vedere neclară și cu diminuarea acuității vizuale, urmate rapid de demență.

Alte simptome și semne includ tulburări extrapiramidale manifestate ca rigiditate, facies în mască sau (mai rar) mișcări coreo-atetozice; semne piramidale (de obicei ușoare); crize convulsive (de obicei motorii majore) și, mai rar, hipoestezie; oftalmoplegie supranucleară; atrofie optică; semne vegetative, cum ar fi modificări ale greutății, ale temperaturii, ale transpirației sau ale menstruației.

Mioclonii

Majoritatea pacienților (~90%) cu BCJ au mioclonii care apar în momente diferite ale bolii. Spre deosebire de alte mișcări involuntare, miocloniile persistă în timpul somnului. Sunt frecvente miocloniile de tip tresărire provocate de sunete de intensitate mare sau lumini strălucitoare. Este important de subliniat că miocloniile nu sunt nici specifice, nici limitate la BCJ și au tendința de a apărea mai târziu în evoluția BCJ. Demența cu mioclonii poate fi cauzată și de boala Alzheimer (BA), demența cu corpi Lewy, degenerarea corticobazală, encefalita criptococică (Cap. 109) sau epilepsia mioclonică din boala Unverricht-Lundborg.

Evoluție clinică

În cazurile documentate de transmitere accidentală a BCJ la om, dezvoltarea bolii clinice a fost precedată de o perioadă de incubație de 1,5-2 ani. În alte cazuri s-a sugerat că perioada de incubație a fost de până la 40 de ani. Majoritatea pacienților cu BCJ supraviețuiesc 6-12 luni după debutul semnelor și simptomelor clinice, în timp ce alții trăiesc până la 5 ani.

DIAGNOSTIC

Asocierea de demență, mioclonii și descărcări electrice periodice la un pacient afebril de 60 de ani indică în general BCJ. Anomaliile clinice din BCJ sunt limitate la SNC. Febra, viteza de sedimentare a hematiilor mare, leucocitoza sangvină sau pleiocitoza în lichidul cefalorahidian (LCR)

ar trebui să direcționeze medicul spre altă etiologie care să explice disfuncțiile SNC al pacientului.

În formele ereditare și transmise ale bolii apar variații ale evoluției tipice. BCJf are o vârstă medie de debut mai mică decât BCJ. În boala GSS, ataxia este de obicei o manifestare evidentă și care aduce pacientul la medic, demența apărând mai târziu în evoluția bolii. Boala GSS apare de obicei mai devreme decât BCJ (vârsta medie 43 de ani) și tipic este mai lent progresivă decât BCJ; decesul survine de obicei în 5 ani de la debut. IFF este caracterizată de insomnie și disautonomie; demența apare doar în faza terminală a bolii. Au fost identificate cazuri sporadice rare. BCJv are o evoluție clinică neobișnuită, cu un prodrom psihiatric evident care poate include halucinații vizuale și ataxie precoce, în timp ce demența francă este un semn tardiv de BCJv.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Multe afecțiuni pot mima BCJ. Demența cu corpi Lewy este cea mai frecventă afecțiune care poate fi confundată cu BCJ. Poate avea un debut subacut cu delir, mioclonii și manifestări extrapiramidale. Alte boli neurodegenerative de luat în calcul sunt BA, demența frontotemporală, degenerarea corticobazală, plegia supranucleară progresivă, lipofuscinoza ceroidă și epilepsia mioclonică cu corpi Lafora. Absența anomaliilor pe secvențele IRM ponderate prin difuziune și de recuperare a inversiunii atenuate de fluide (FLAIR) pot distinge aceste boli de BCJ aproape întotdeauna.

Encefalopatia Hashimoto, care apare ca o encefalopatie progresivă subacută cu mioclonii și complexe trifazice periodice pe EEG, trebuie exclusă în fiecare caz suspect de BCJ. Aceasta este diagnosticată prin detectarea în sânge a titrurilor mari de anti-tireoglobulină sau de anticorpi (antimicrozomali) anti-tireoperoxidază și se ameliorează cu corticoterapie. Spre deosebire de BCJ, în encefalopatia Hashimoto apar fluctuații ale severității.

Vasculitele intracraniene pot produce aproape toate semnele și simptomele asociate cu BCJ, uneori fără anomalii sistemice. Miocloniile sunt rare în cazul vasculitei cerebrale, dar crizele convulsive focale pot complica tabloul clinic. Cefaleea importantă, absența miocloniilor, progresia lentă a deficitelor, LCR modificat și modificările focale la nivelul substanței albe la IRM sau anomaliile angiografice susțin diagnosticul de vasculită.

Afectările paraneoplazice, mai ales encefalita limbică și encefalita corticală, pot de asemenea să mimeze BCJ. La mulți dintre acești pacienți demența apare înainte de diagnosticul tumorii, iar în unele cazuri tumora nu este detectată niciodată. Frecvent singura modalitate de a distinge aceste cazuri de BCJ este detectarea anticorpilor paraneoplazici.

Alte boli care pot simula BCJ includ neurosifilisul (Cap. 74), demența din SIDA (Cap. 93), leucoencefalopatia multifocală progresivă (Cap. 31), panencefalita sclerozantă subacută, panencefalita rubeolică progresivă, encefalita cu herpes simplex (Cap. 31), tumora intracraniană difuză (gliomatoza cerebrală), encefalopatia anoxică, demența de dializă, uremia, encefalopatia hepatică, encefalopatia autoimună a canalelor de potasiu voltaj-dependente (VGkC) și intoxicația cu litiu sau cu bismut.

TESTE DE LABORATOR

Singurul test diagnostic specific pentru BCJ și alte boli prionice la om măsoară PrP^{Sc}. Metoda cea mai utilizată implică proteoliza limitată care generează PrP 27-30, detectată prin test imunologic după denaturare. Analiza imunologică dependentă de conformație (IDC) se bazează pe epitopi imunoreactivi care sunt expuși la PrP^{C}, dar înglobați în PrP^{Sc}. La om diagnosticul BCJ se poate stabili prin biopsie cerebrală dacă se detectează PrP^{Sc}. Dacă nu se încearcă măsurarea PrP^{Sc}, dar se detectează tabloul de modificări histopatologice la biopsia cerebrală, atunci diagnosticul este destul de sigur (vezi „Neurohistopatologie"). Sensibilitatea și specificitatea mari ale aspectului de panglică corticală și ale hipersemnalului la nivelul ganglionilor bazali pe IRM ponderată de difuziune și FLAIR au diminuat considerabil necesitatea de biopsie cerebrală la pacienții suspectați de BCJ. Deoarece PrP^{Sc} nu este distribuită uniform la nivelul SNC, absența aparentă a PrP^{Sc} într-o singură probă de biopsie nu exclude boala prionică. La autopsie trebuie prelevate suficiente probe cerebrale atât pentru testarea imunologică PrP^{Sc}, preferabil prin IDC, cât și pentru analiza imunohistochimică a secțiunilor tisulare.

Pentru a stabili diagnosticul de BCJs sau de boală prionică familială, trebuie realizată secvențierea genei *PRNP*. Identificarea secvenței genei *PRNP* de tip sălbatic permite diagnosticul BCJs dacă nu există istoric care să sugereze infecția dintr-o sursă exogenă de prioni. Identificarea unei mutații în secvența genei *PRNP* care codează o substituție de aminoacid neconservativă este un argument pentru boală prionică familială.

CT poate fi normală sau poate evidenția atrofie corticală. IRM este valoroasă pentru a distinge BCJs de majoritatea celorlalte afecțiuni. Pe secvențele FLAIR și la imagistica ponderată prin difuziune, aproximativ 90% dintre pacienți au hipersemnal la nivelul ganglionilor bazali și aspect de panglică corticală **(Fig. 104-3)**. Acest model nu este întâlnit în alte boli neurodegenerative, dar s-a observat rareori în cazul encefalitei virale, al sindroamelor paraneoplazice sau al crizelor convulsive. Când este întâlnit aspectul tipic pe IRM, în contextul clinic adecvat, diagnosticul este facilitat. Totuși, în unele cazuri de BCJs nu se evidențiază acest aspect tipic și sunt necesare alte abordări diagnostice.

LCR este aproape întotdeauna normal, dar analiza sa poate evidenția hiperproteinorahie și, rareori, ușoară pleiocitoză. Deși proteina de stres 14-3-3 este crescută în LCR al unor pacienți cu BCJ, creșteri similare alte acesteia se întâlnesc la pacienții cu alte afecțiuni; astfel, această creștere nu este specifică. Similar, în BCJ se produc creșteri ale enolazei specifice neuronale și ale proteinei *tau* în LCR, dar le lipsește specificitatea pentru diagnostic.

EEG este utilă frecvent în diagnosticul BCJ, deși doar 60% dintre indivizi au modificările tipice. În timpul fazei precoce a BCJ, de obicei EEG este normală sau evidențiază doar activitate theta nesistematizată. În cazurile mai avansate se observă descărcări ascuțite, repetitive, de voltaj înalt, trifazice și polifazice, dar în multe cazuri prezența lor este pasageră. Prezența acestor descărcări stereotipice, periodice, cu durată sub 200 ms, care au loc la 1-2 s, face diagnosticul de BCJ foarte probabil. Aceste descărcări sunt frecvente, dar



FIGURA 104-3
IRM T2 ponderată (FLAIR) care evidenţiază hipersemnal în cortexul unui pacient cu BCJ sporadică. Acest aspect de „panglică" la nivel cortical, împreună cu intensitatea crescută a ganglionilor bazali în imagistica ponderată T2 sau prin difuziune, pot ajuta în diagnosticul BCJ.

nu sunt întotdeauna simetrice; poate exista o predominanţă în amplitudine pe o parte. Pe măsură ce BCJ progresează, ritmurile de fundal normale devin fragmentate şi mai lente.

ÎNGRIJIREA PACIENŢILOR CU BCJ

Deşi BCJ nu trebuie considerată contagioasă, este transmisibilă. Riscul de inoculare accidentală prin aerosoli este foarte mic; totuşi procedurile care produc aerosoli trebuie efectuate în cabinete cu măsuri certificate de bioprotecţie. CDC şi Institutele Naţionale de Sănătate (*National Institutes of Health* – NIH) recomandă practici şi echipament de izolare cu nivel de biosecuritate 2. Principala problemă în îngrijirea pacienţilor cu BCJ este infectarea prin neglijenţă a personalului medical prin plăgi produse prin înţepare sau tăiere. Acele de electroencefalografie şi de electromiografie nu trebuie să fie reutilizate după efectuarea testelor la pacienţii cu BCJ.

Nu există niciun motiv pentru anatomopatologi sau pentru alţi angajaţi de la morgă să se opună efectuării autopsiilor la pacienţii cu diagnosticul clinic de BCJ. Metodele microbiologice standard subliniate aici, împreună cu recomandările specifice de decontaminare, par a fi măsurile de precauţie adecvate faţă de pacienţii cu BCJ şi de probele contaminate recoltate de la ei.

DECONTAMINAREA PRIONILOR BCJ

Prionii sunt extrem de rezistenţi la procedurile de inactivare şi există nişte dezacorduri legate de condiţiile optime de sterilizare. Unii cercetători recomandă tratarea obiectelor contaminate cu BCJ o singură dată cu NaOH 1N la temperatura camerei, dar considerăm că această procedură poate fi inadecvată pentru sterilizare. Autoclavarea la 134°C timp de 5 ore sau tratamentul cu NaOH 2N timp de câteva ore sunt recomandate pentru sterilizare. Termenul *sterilizare* implică distrugerea completă a prionilor; orice infecţiozitate reziduală poate fi periculoasă. Studii recente au arătat că prionii de BCJs se leagă de suprafeţele de oţel inoxidabil şi rezistă la inactivarea prin autoclavare la 134°C timp de două ore; expunerea prionilor legaţi la o soluţie cu detergent acid înainte de autoclavare îi poate face sensibili la inactivare.

PROFILAXIE ŞI TRATAMENT

Nu se cunoaşte niciun regim terapeutic eficient pentru prevenţia sau tratamentul BCJ. Descoperirea că fenotiazinele şi acridinele inhibă formarea PrP^{Sc} în culturile celulare a condus la studii clinice cu quinacrină la pacienţii cu BCJ. Din nefericire, quinacrina nu a încetinit rata declinului cognitiv în BCJ, posibil din cauza faptului că nu au fost atinse concentraţiile terapeutice în creier. Deşi inhibarea sistemului de transport al glicoproteinei P (gpP) a avut ca rezultat creşterea nivelului de quinacrină în creierul şoarecilor, perioada de incubaţie a prionilor nu a fost extinsă de tratamentul cu acest medicament. Rămâne de stabilit dacă o astfel de abordare poate fi utilizată pentru a trata BCJ.

Ca şi acridinele, s-a demonstrat că anticorpii anti-PrP elimină PrP^{Sc} din culturile celulare. În plus, s-a arătat că asemenea anticorpi la şoareci, administraţi injectabil sau produşi de o transgenă, previn boala prionică atunci când prionii sunt introduşi pe o cale periferică, cum ar fi inocularea intraperitoneală. Din nefericire, anticorpii au fost ineficienţi la şoarecii inoculaţi intracerebral cu prioni. Câteva medicamente, incluzând polisulfatul de pentosan, precum şi porfirina şi derivaţii de fenilhidrazină, întârzie debutul bolii la animalele inoculate intracerebral cu prioni, dacă medicamentul se administrează intracerebral precoce după inoculare.

PROTEINE ASEMĂNĂTOARE PRIONILOR CARE CAUZEAZĂ ALTE BOLI NEURODEGENERATIVE

Există din ce în ce mai multe dovezi că anumite modificări asemănătoare celor din prioni în conformaţia proteinelor stau la baza bolilor Alzheimer (BA), Parkinson (BP) şi Huntington (BH), precum şi a demenţei frontotemporale (DFT) şi a sclerozei laterale amiotrofice (SLA). Studiile experimentale au arătat că şoarecii transgenici care exprimă o proteină mutant precursoare de amiloid (PPA) dezvoltă plăci amiloide, care conţin fibrile compuse din peptida amiloid β (Aβ) la aproximativ un an după inocularea cu extract preparat din creier de la pacienţii cu BA. Agregatele de proteină *tau* mutantă la şoarecii transgenici şi în culturile celulare pot declanşa agregarea proteinelor *tau* de tipul sălbatic în fibrile, care se aseamănă ghemurilor neurofibrilare şi corpilor Pick descoperiţi în BA, în DFT, în boala Pick şi în unele cazuri de leziune cerebrală posttraumatică. La pacienţii cu BP avansată care au primit grefe de

substanță neagră din neuroni fetali s-au identificat corpii Lewy conținând benzi β bogate în α-sinucleină în grefele celulare la aproximativ 10 ani după transplant. Aceste descoperiri pledează pentru ideea că transportul neuronal de α-sinucleină împachetată defectuos trece în neuronii grefați, unde inițiază agregarea sinucleinei în fibrile care se unesc, formând corpii Lewy.

Luate împreună, o multitudine de informații pledează pentru ideea că toate bolile neurodegenerative sunt determinate de proteine care sunt supuse procesării aberante, având ca rezultat asamblarea lor în fibrile de amiloid. În fiecare boală neurodegenerativă, procesarea proteinelor asemănătoare prionilor este responsabilă de acumularea unei proteine specifice într-o stare modificată, care conduce la degenerare neuronală. Interesant este faptul că, odată ce proteinele aberante asemănătoare prionilor s-au polimerizat în fibrile de amiloid, sunt probabil inerte. Plăcile de amiloid care conțin PrP^{Sc} sunt o trăsătură opțională a bolii prionice la oameni și la animale. În plus, plăcile amiloide din BA nu se corelează cu nivelul demenței; totuși, nivelul de peptidă Aβ solubilă (oligomerică) se corelează cu pierderea memoriei și cu alte deficite de intelect.

SECȚIUNEA A VII-A

INFECȚIILE FUNGICE

CAPITOLUL 105

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFECȚIILOR FUNGICE

John E. Edwards jr.

TERMINOLOGIE ȘI MICROBIOLOGIE

În mod tradițional, infecțiile fungice au fost clasificate în categorii distincte pe baza localizării anatomice și a epidemiologiei. Cele mai frecvente categorii anatomice sunt infecțiile cutaneomucoase și infecțiile profunde (viscerale); cele mai frecvente categorii epidemiologice sunt infecțiile endemice și infecțiile oportuniste. Deși infecțiile *cutaneomucoase* pot fi o cauză importantă de morbiditate, ele sunt rareori fatale. *Infecțiile viscerale* cauzează de asemenea boli severe în multe cazuri și, spre deosebire de infecțiile cutaneomucoase, sunt deseori fatale. *Micozele endemice* (de exemplu, coccidioidomicoza) sunt infecții cauzate de organisme fungice care nu fac parte din flora microbiană umană normală și sunt preluate din mediul înconjurător. În schimb, *micozele oportuniste* sunt cauzate de organisme (de exemplu, *Candida* și *Aspergillus*) care fac parte din flora umană normală și sunt preluate cu ușurință de gazda imunocompromisă, din cauza ubicuității acestora în natură. Fungii oportuniști determină infecții severe când răspunsul imun al gazdei devine ineficient, permițând organismelor tranziția de la comensali nepatogeni la patogeni invazivi. În mod frecvent, scăderea eficienței sistemului imunitar este rezultatul terapiilor avansate moderne, care concomitent fie modifică balanța microflorei gazdei, fie interferează direct cu răspunsul imun. Micozele endemice determină boli mai severe la pacienții imunocompromiși decât la indivizii imunocompetenți.

Pacienții dezvoltă infecții viscerale cu fungi endemici aproape exclusiv prin inhalare. Infecțiile cutanate apar fie prin diseminare hematogenă, fie, mai frecvent, prin contactul direct cu solul – rezervorul natural al marii majorități a micozelor endemice. Contaminarea cu fungi dermatofiți se realizează prin transmitere interumană, dar majoritatea infecțiilor se produc prin contact cu mediul înconjurător. Prin contrast, fungul oportunist *Candida* invadează gazda din locurile de colonizare normală, de obicei mucoasele tractului gastrointestinal. În general imunitatea înnăscută este primul mecanism de apărare împotriva fungilor. Deși se formează anticorpi în timpul multor infecții fungice (și chiar în timpul comensalismului), aceștia nu constituie modalitatea principală de apărare. Totuși, în cazul anumitor infecții, după cum se va vedea în continuare, măsurarea titrurilor de anticorpi poate fi un test diagnostic util.

Trei alți termeni sunt folosiți frecvent în discuțiile clinice legate de infecțiile fungice: ***drojdie (levură)***, ***mucegai*** și ***fung dimorf***. *Drojdiile* se observă ca celule unice, rotunjite, sau ca organisme înmugurite. *Candida* și *Cryptococcus* sunt clasificate în mod tradițional drept levuri. *Mucegaiurile* cresc sub formă de filamente, numite *hife*, atât la temperatura camerei, cât și în țesutul invadat. *Aspergillus*, *Rhizopus* [specia care determină mucormicoza (zigomicoza)] și fungii care infectează pielea frecvent și cauzează impetigo (tinea) și alte afecțiuni cutanate similare sunt clasificați drept mucegaiuri. Există variații în această clasificare a drojdiilor și a mucegaiurilor. De exemplu, când *Candida* infectează țesuturile, pot exista atât forme de drojdie, cât și filamentoase (cu excepția *C. glabrata*, care formează doar levuri în țesut); în schimb, *Cryptococcus* există doar sub formă de drojdie. *Dimorf* este termenul utilizat pentru a descrie fungii care cresc ca drojdii sau structuri sferice mari în țesuturi, dar sub formă filamentoasă la temperatura camerei în mediul înconjurător. Din acest grup fac parte organismele care determină blastomicoza, paracoccidioidomicoza, coccidioidomicoza, histoplasmoza și sporotricoza.

Incidența majorității infecțiilor fungice a crescut semnificativ. Infecțiile oportuniste au devenit mai frecvente, ca o consecință a imunosupresiei terapeutice în cazul transplantului de organ sau de celule stem și al altor boli, a administrării de chimioterapie citotoxică în cancere și a folosirii excesive a agenților antibacterieni. Incidența micozelor endemice a crescut în zonele geografice în care a avut loc sporirea substanțială a populației.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul cert al oricărei infecții fungice necesită identificarea histopatologică a fungului care invadează țesutul, însoțită de dovada răspunsului inflamator. Identificarea răspunsului inflamator este importantă mai ales în

infecțiile cu *Aspergillus*. *Aspergillus* este ubicuitar și poate ajunge din aer în materialul bioptic. Așadar în situații rare, dar importante, acest fung este un contaminant *ex vivo*, în timpul prelucrării unei probe pentru microscopie, având ca rezultat diagnosticul incorect. Cele mai utilizate colorații pentru identificarea fungilor sunt colorația cu acid periodic Schiff (PAS) și impregnația argentică Gömöri. *Candida*, spre deosebire de alți fungi, este vizibilă pe frotiurile colorate Gram. Colorația hematoxilină-eozină nu este suficientă pentru identificarea *Candida* în probe tisulare. Colorația cu tuș de China din lichidul cefalorahidian (LCR), când este pozitivă, este diagnostică pentru criptococoză. Majoritatea laboratoarelor utilizează colorația cu calcofluor alb împreună cu microscopia fluorescentă pentru identificarea fungilor din fluide.

După cercetări laborioase legate de diagnosticul infecțiilor fungice profunde, au rezultat mai multe teste cu grade diferite de specificitate și de sensibilitate. Cele mai sigure teste sunt detectarea anticorpilor anti-*Coccidioides immitis* în ser și în LCR; a antigenului *Histoplasma capsulatum* în urină, în ser și în LCR; și a antigenului polizaharidic criptococic în ser și în LCR. Aceste teste au sensibilitate și specificitate generale de 90%; totuși, deoarece există variabilitate între laboratoare, se recomandă testarea repetată. Testarea pentru galactomanan a fost folosită pe larg în Europa și este aprobată în prezent în SUA pentru diagnosticul aspergilozei. Problemele legate de galactomanan sunt incidența rezultatelor fals negative și necesitatea de repetare seriată a testului pentru a reduce această incidență. Testul pentru β-glucan pentru *Candida* este evaluat, dar, ca și testul pentru galactomanan, necesită validare suplimentară; acest test are o valoare predictivă negativă de ~90%. Sunt în studiu numeroase teste de reacție de polimerizare în lanț (PCR) pentru detecția antigenilor, precum și tehnici de hibridizare a acizilor nucleici.

Dintre fungi, *Candida* este de departe detectată cel mai frecvent în sânge. Deși speciile *Candida* pot fi detectate cu oricare dintre metodele automate de hemocultură utilizate pe larg în prezent, tehnica de liză-centrifugare crește sensibilitatea hemoculturilor pentru *Candida* și pentru organismele mai rare (de exemplu, *H. capsulatum*). Tehnica de liză-centrifugare ar trebui folosită când se suspectează infecția fungică diseminată.

Cu excepția cazurilor de coccidioidomicoză, criptococoză și histoplasmoză, nu există teste pe deplin validate și folosite pe scară largă pentru diagnosticul serologic al infecției fungice diseminate. Nu mai sunt disponibile teste cutanate pentru micozele endemice.

TRATAMENT Infecțiile fungice

Această prezentare intenționează a fi o scurtă expunere a strategiilor generale de utilizare a agenților antifungici în tratamentul infecțiilor fungice. Dozele, regimurile și strategiile de administrare sunt detaliate în capitolele despre micozele respective, care urmează în această secțiune.

Deoarece organismele fungice sunt celule eucariote care conțin majoritatea organitelor (cu multe funcții fiziologice identice) prezente și în celulele umane, a fost problematică găsirea medicamentelor care distrug sau inhibă selectiv fungii, dar sunt netoxice pentru celulele umane. În uzul clinic au fost introduși mult mai puțini agenți antifungici decât antibacterieni.

AMFOTERICINA B Introducerea amfotericinei B (AmB) la finalul anilor 1950 a revoluționat tratamentul infecțiilor fungice viscerale. Înainte ca AmB să devină disponibilă, meningita criptococică și alte infecții fungice diseminate erau aproape întotdeauna fatale. Timp de aproape un deceniu după ce a fost introdusă, a fost singurul agent eficient pentru tratamentul micozelor posibil letale. AmB rămâne agentul cu spectrul antifungic cel mai larg, dar are câteva dezavantaje, inclusiv nefrotoxicitate semnificativă, lipsa preparatelor orale și efecte secundare neplăcute (febră, frison și greață) pe parcursul tratamentului. Pentru a ocoli nefrotoxicitatea și efectele secundare ale perfuziei, au fost dezvoltate formulări lipidice ale AmB, care au înlocuit practic formularea inițială dezoxicolat coloidală în uzul clinic (deși încă este disponibilă și formularea veche). Formulările lipidice includ AmB lipozomală (L-AmB; 3-5 mg/kgc pe zi) și complexul lipidic AmB (ABLC; 5 mg/kgc pe zi). Al treilea preparat, dispersia coloidală de AmB (ABCD; 3-4 mg/kgc pe zi), este rareori utilizat din cauza incidenței mari a efectelor adverse asociate cu perfuzia. (Dozele enumerate sunt dozele standard pentru adulții cu infecție invazivă.)

Formulările lipidice de AmB au dezavantajul de a fi mult mai scumpe decât formularea dezoxicolat. Încă sunt acumulate date despre eficacitatea și toxicitatea comparative și despre avantajele diverselor formulări pentru anumite infecții fungice [de exemplu, infecția sistemului nervos central (SNC)]. Este controversat dacă există o diferență semnificativă clinic între aceste medicamente în ceea ce privește penetrarea SNC sau nefrotoxicitatea. În ciuda acestor probleme și a costului, în prezent formulările lipidice sunt mult mai frecvent folosite decât AmB dezoxicolat în țările dezvoltate. În țările în curs de dezvoltare AmB dezoxicolat este încă preferată din cauza prețului formulării lipidice.

AZOLII Această clasă de medicamente antifungice oferă avantaje importante față de AmB: azolii cauzează nefrotoxicitate ușoară sau nulă și sunt disponibili în preparate orale. Azolii vechi includ ketoconazol și miconazol, înlocuiți cu agenți mai noi pentru tratamentul infecțiilor fungice profunde. Mecanismul de acțiune al azolilor constă în inhibarea sintezei ergosterolului din peretele celular fungic. Spre deosebire de AmB, aceste medicamente sunt considerate fungistatice, nu fungicide.

Fluconazol De la introducerea sa, fluconazol a jucat un rol extrem de important în tratamentul unei varietăți de infecții fungice severe. Principalele sale avantaje sunt disponibilitatea formulărilor atât orală, cât și i.v., un timp de înjumătățire mare, distribuția satisfăcătoare în majo-

ritatea lichidelor corporale (inclusiv în lichidul ocular și LCR) și toxicitatea minimă (mai ales comparativ cu AmB). Dezavantajele includ hepatotoxicitatea (de obicei reversibilă) și, la doze mari, alopecie, slăbiciune musculară și xerostomie cu prezența gustului metalic. Fluconazolul nu este eficient în tratamentul aspergilozei, al mucormicozei sau al infecțiilor cu *Scedosporium apiospermum*. Este mai puțin eficient decât azolii mai noi împotriva *C. glabrata* și a *C. krusei*.

Fluconazolul a devenit agentul de elecție pentru tratamentul meningitei coccidioidiene, deși au fost întâlnite recăderi după tratamentul cu acest medicament. În plus, este util atât pentru terapia de consolidare, cât și pentru cea de întreținere în meningita criptococică. S-a demonstrat că acest agent este la fel de eficient ca AmB în tratamentul candidemiei. Eficiența fluconazolului în candidemie și toxicitatea sa relativ mică, alături de testele diagnostice inadecvate pentru diagnosticul candidozei generalizate, au dus la schimbarea paradigmei tratamentului candidemiei. În prezent standardul de îngrijire este tratarea tuturor pacienților cu candidemie cu un agent antifungic și schimbarea tuturor cateterelor intravasculare, dacă este fezabil, mai degrabă decât schimbarea doar a cateterului intravascular considerat suspect și observarea pacientului. Regimul uzual de tratament cu fluconazol în candidemie este de 400 mg/zi până la două săptămâni după ultima hemocultură pozitivă.

Fluconazolul este considerat eficient în profilaxia antifungică la pacienții cu transplant medular și la cei cu transplant hepatic cu risc înalt. Rămâne controversată utilizarea sa pentru profilaxie la pacienții cu leucemie, la cei cu SIDA cu nivel scăzut al limfocitelor T CD4+ și la pacienții din secțiile de terapie intensivă chirurgicală.

Voriconazol Disponibil în formulare atât orală, cât și i.v., voriconazol are un spectru mai larg decât fluconazol împotriva speciilor *Candida* (inclusiv *C. glabrata* și *C. krusei*) și este activ împotriva *Aspergillus*, *Scedosporium* și *Fusarium*. Este considerat agentul de primă linie de elecție în tratamentul aspergilozei. Puține cazuri raportate au arătat că ar fi eficient la pacienții cu coccidiodomicoză, blastomicoză și histoplasmoză, dar din cauza datelor insuficiente, acest agent nu este recomandat pentru tratamentul micozelor endemice. Printre dezavantajele voriconazolului (comparativ cu fluconazol) sunt interacțiunile sale mai numeroase cu multe medicamente utilizate la pacienții predispuși la infecții fungice. Hepatotoxicitatea, erupțiile cutanate (inclusiv fotosensibilitatea) și tulburările de vedere sunt relativ frecvente. În prezent este recomandată supravegherea cancerului de piele la pacienții care iau voriconazol. Voriconazolul este, de asemenea, mult mai scump decât fluconazolul. În plus, se recomandă monitorizarea nivelului de voriconazol la anumiți pacienți deoarece (1) acest medicament este metabolizat complet în ficat de CYP2C9, CYP3A4 și CYP2C19; și (2) există variabilitate genetică umană în activitatea CYP2C19. Dozele trebuie reduse corespunzător la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu sunt necesare ajustări de doze pentru insuficiența renală; totuși, deoarece formularea i.v. se prepară în ciclodextrină, nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Itraconazol Este disponibil în formulări i.v. și orală (capsule și suspensie). Comparativ cu alți azoli, itraconazol are dezavantajul unor niveluri variabile în sânge la pacienții care primesc preparatul *per os*. Este medicamentul de elecție pentru formele ușoară-moderată de histoplasmoză și de blastomicoză și a fost utilizat frecvent pentru candidoza cutaneomucoasă cronică. A fost aprobat de FDA (Food and Drug Administration) din SUA pentru utilizarea la pacienții febrili, cu neutropenie. S-a dovedit util și în tratamentul coccidioidomicozei cronice, al sporotricozei și al infecției cu *S. apiospermum*. Infecțiile fungice cutaneomucoase și cutanate tratate cu succes cu itraconazol includ candidoza orofaringiană (mai ales la pacienții cu SIDA), tinea versicolor, tinea capitis și onicomicoza. Dezavantajele itraconazolului includ penetrarea slabă în LCR, utilizarea de ciclodextrină atât în suspensia orală, cât și în preparatul i.v., variabilitatea absorbției medicamentului sub formă de capsule și nevoia de monitorizare a nivelului sangvin la pacienții care iau capsule pentru micoză diseminată. Raportarea de cazuri de insuficiență cardiacă congestivă severă la pacienții cărora li s-a administrat itraconazol a constituit o sursă de îngrijorare. Ca și ceilalți azoli, poate cauza toxicitate hepatică.

Posaconazol Este aprobat de FDA pentru profilaxia aspergilozei și a candidozei la pacienții cu risc mare de dezvoltare a acestor infecții din cauza imunodepresiei severe. A fost aprobat și pentru tratamentul candidozei orofaringiene și a fost evaluat pentru tratamentul zigomicozei, al fusariozei, al aspergilozei, al criptococozei și al altor forme variate de infecție candidozică. Studiile relevante cu posaconazol în zigomicoză, fusarioză și aspergiloză au examinat terapia de ultimă linie (de salvare). Un studiu cu peste 90 de pacienți cu zigomicoză refractară la terapie a avut rezultate încurajatoare. Nu s-au raportat încă studii cu posaconazol pentru tratamentul candidemiei. Prezentări de caz au descris eficiența medicamentului în coccidioidomicoză și în histoplasmoză. Studiile controlate au demonstrat eficiența sa ca agent profilactic la pacienții cu leucemie acută și la primitorii de transplant medular. În plus, s-a observat că este eficient împotriva speciilor *Candida* rezistente la fluconazol. Rezultatele unui studiu pe scară largă cu utilizarea posaconazolului ca terapie de salvare pentru aspergiloză a indicat că acesta este o alternativă ca terapie de ultimă linie; totuși acel studiu a precedat utilizarea voriconazolului și a echinocandinelor.

ECHINOCANDINELE Echinocandinele, incluzând medicamentele aprobate de FDA caspofungină, anidulafungină și micafungină, au contribuit considerabil la

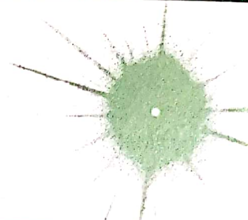
arsenalul antifungic. Toți cei trei agenți inhibă β-1,3-glucan-sintetaza, necesară pentru sinteza peretelui celular la fungi și care nu este o componentă a celulelor umane. Niciunul dintre acești agenți nu este disponibil în prezent în formulare cu administrare orală. Echinocandinele sunt considerate fungicide pentru *Candida* și fungistatice pentru *Aspergillus*. Cea mai mare utilitate de până acum o au împotriva infecțiilor candidozice. Ele oferă două avantaje: activitatea cu spectru larg împotriva tuturor speciilor *Candida* și toxicitatea relativ mică. Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) ale tuturor echinocandinelor sunt cele mai mari împotriva *C. parapsilosis*; nu e clar dacă aceste valori mari ale CMI reprezintă o eficiență clinică mai mică împotriva acestei specii. Echinocandinele sunt printre cei mai siguri agenți antifungici.

În studii controlate, *caspofungina* a fost cel puțin la fel de eficientă ca AmB în tratamentul candidemiei și al candidozei invazive și la fel de eficientă ca fluconazolul în tratamentul esofagitei candidozice. În plus, a fost eficientă în terapia de salvare pentru aspergiloză. *Anidulafungina* a fost aprobată de FDA ca terapie pentru candidemie la pacienții nonneutropenici și pentru esofagita, infecția intraabdominală și peritonita cu *Candida*. În studii controlate s-a demonstrat că este non-inferioară și posibil superioară fluconazolului în candidemie și în candidoza invazivă. Este la fel de eficientă ca fluconazolul în candidoza esofagiană. Când anidulafungina este utilizată în combinație cu ciclosporină, tacrolimus sau voriconazol, nu este necesară ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente. *Micafungina* a fost aprobată pentru tratamentul candidozei esofagiene și al candidemiei și pentru profilaxie la pacienții care au primit transplant de celule stem. Într-un studiu direct, micafungina nu a fost inferioară caspofunginei în tratamentul candidemiei. Studiile de până acum au demonstrat că administrarea concomitentă a micafunginei și a ciclosporinei nu necesită ajustarea dozei pentru niciunul dintre medicamente. Când micafungina este administrată împreună cu sirolimus, crește aria de sub curbă (ASC) pentru sirolimus, necesitând de obicei reducerea dozei acestuia. În studii deschise s-au obținut rezultate favorabile cu micafungină în tratamentul infecțiilor profunde cu *Aspergillus* și *Candida*.

FLUCITOZINA (5-FLUOROCITOZINA) Utilizarea flucitozinei a scăzut odată cu dezvoltarea noilor medicamente antifungice. Flucitozina are un mecanism unic de acțiune, bazat pe conversia intrafungică la 5-fluorouracil, toxic pentru celula fungică. Dezvoltarea rezistenței la acest compus a limitat utilizarea sa ca agent unic. Flucitozina este utilizată aproape întotdeauna în combinație cu AmB. Penetrarea sa bună în LCR o face atractivă pentru folosirea împreună cu AmB în tratamentul meningitei criptococice. Flucitozina a fost recomandată și pentru tratamentul meningitei candidozice în combinație cu AmB; nu s-au efectuat studii comparative cu AmB în monoterapie. Se observă depresia medulară semnificativă și frecventă în cazul utilizării flucitozinei în combinație cu AmB.

GRISEOFULVINA ȘI TERBINAFINA În trecut griseofulvina a fost utilizată inițial pentru tratamentul impetigo. Acest agent este recomandat de obicei pentru perioade relativ lungi. Terbinafina a fost utilizată inițial pentru onicomicoză, dar și pentru impetigo. În studii comparative terbinafina s-a dovedit la fel de eficientă ca itraconazolul și mai eficientă decât griseofulvina în ambele afecțiuni.

AGENȚII ANTIFUNGICI TOPICI Discuția detaliată despre agenții utilizați pentru tratamentul infecțiilor fungice cutanate și al onicomicozei depășește scopul acestui capitol; cititorul este îndrumat către literatura dermatologică. Au fost utilizate multe clase de compuși pentru a trata infecțiile fungice cutanate banale. Printre azolii utilizați sunt clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, ketoconazol, tioconazol, butoconazol și terconazol. În general tratamentul topic al candidozei vaginale a avut succes. Deoarece se consideră că există diferențe mici ale eficacității diverselor preparate vaginale, alegerea agentului se face de medic și/sau pacientă pe baza preferinței și a disponibilității. Fluconazolul administrat oral 150 mg are avantajul că nu necesită aplicare intravaginală repetată. Nistatina este o polienă utilizată atât pentru aftele orofaringiene, cât și pentru candidoza vaginală. Agenții utili din alte clase includ ciclopiroxolamină, haloprogină, terbinafină, naftifină, tolnaftat și acid undecilenic.



CAPITOLUL 106

HISTOPLASMOZA

Chadi A. Hage ■ L. Joseph Wheat

ETIOLOGIE

Histoplasma capsulatum, un fung termic dimorf, este agentul etiologic al histoplasmozei. În majoritatea zonelor endemice, *H. capsulatum* var. *capsulatum* este agentul cauzal; în Africa se întâlnește și *H. capsulatum* var. *duboisii*. Miceliile – forma de *Histoplasma* contagioasă în mod natural – au aspect caracteristic, cu forme de microconidii și macroconidii. Microconidiile sunt ovale și suficient de mici (2-4 μm) încât să ajungă în bronhiolele terminale și în alveole. La puțin timp după ce infectează gazda, miceliile se transformă în drojdii (levuri), care se găsesc în interiorul macrofagelor și al altor fagocite. Formele de levură au tipic dimensiuni mici (2-5 μm), cu înmugurire îngustă ocazională. În laborator, miceliile cresc cel mai bine la temperatura camerei, în timp ce levurile cresc la 37°C pe medii îmbogățite.

EPIDEMIOLOGIE

Histoplasmoza este cea mai frecventă micoză endemică în America de Nord. Deși această boală fungică a fost raportată în toată lumea, endemicitatea ei este notabilă în anumite părți ale Americii de Nord, Centrale și de Sud, în Africa și în Asia. În Statele Unite, zonele endemice se întâlnesc de-a lungul văilor râurilor Ohio și Mississippi. Acest model este legat de solul umed și acid din aceste zone. Solul îmbogățit cu excremente de păsări sau de liliac promovează creșterea și sporularea *Histoplasma*. Discontinuitățile solului care conține microorganismele conduc la aerosolizarea microconidiilor și la expunerea oamenilor din vecinătate. Activitățile asociate cu expunere mare includ speologia, excavările, curățarea cuștilor păsărilor, demolările și modificările clădirilor vechi și tăierea copacilor bătrâni. Majoritatea cazurilor observate în afara zonelor înalt endemice reprezintă boală de import – de exemplu, cazurile raportate în Europa după călătoria în Americi, în Africa sau în Asia.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Infecția urmează după inhalarea microconidiilor (**Fig. 106-1**). Odată ajunse în spațiile alveolare, microconidiile sunt rapid recunoscute și endocitate de macrofagele alveolare. În acest moment, microconidiile se transformă în levuri înmugurite (**Fig. 106-2**), un proces din patogeneza histoplasmozei dependent de existența calciului și a fierului în interiorul fagocitelor. Levurile sunt capabile să se dezvolte și să se multiplice în interiorul macrofagelor aflate în repaus. Neutrofilele și apoi limfocitele sunt atrase la locul infecției. Înainte de dezvoltarea imunității celulare, levurile folosesc fagozomii ca vehicul pentru translocația către ganglionii limfatici locali, de unde se răspândesc pe cale hematogenă în întregul sistem reticuloendotelial. Imunitatea celulară adecvată se dezvoltă în aproximativ două săptămâni după infecție. Limfocitele T produc interferon γ care ajută macrofagele să omoare microorganismul patogen și să controleze progresia bolii. Interleukina 12 și factorul de necroză tumorală α (TNF-α) joacă un rol esențial în imunitatea celulară împotriva *H. capsulatum*. La gazda imunocompetentă, macrofagele, limfocitele și celulele epiteliale se organizează în final și formează granuloame care conțin microorganismele patogene. În mod tipic aceste granuloame se fibrozează și se calcifică; la indivizii sănătoși din zonele endemice se întâlnesc frecvent ganglioni limfatici mediastinali calcificați și calcificări hepatosplenice. La gazdele imunocompetente, infecția cu *H. capsulatum* dă o oarecare imunitate la reinfectare. La pacienții cu imunitate

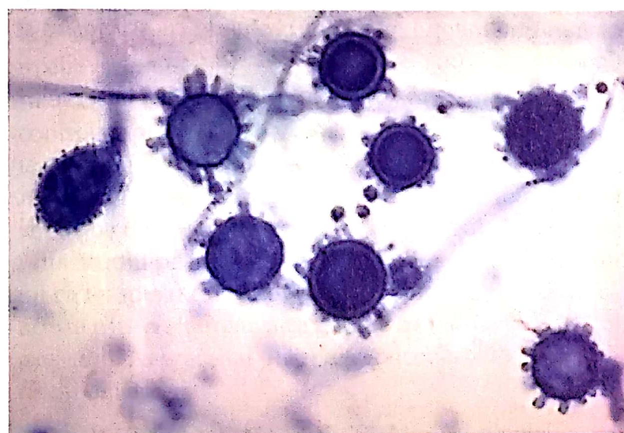


FIGURA 106-1
Conidii sferice cu spiculi de *H. capsulatum* (colorația lactofenol-albastru de anilină).

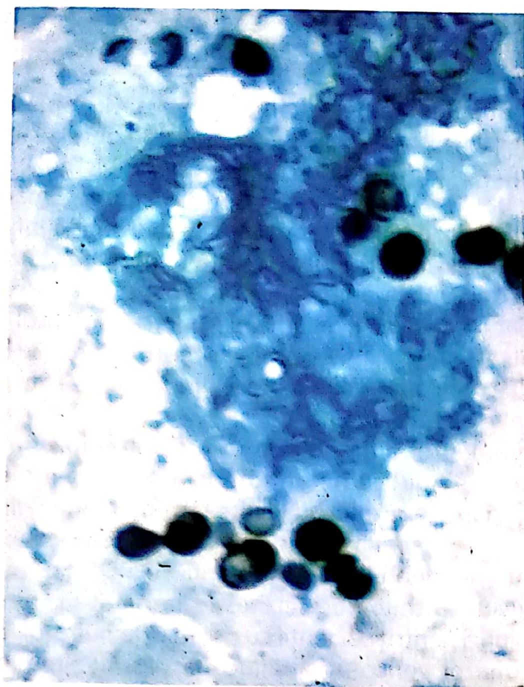


FIGURA 106-2
Levuri mici (2-5 µm), cu înmugurire îngustă de *H. capsulatum* din lichidul de lavaj bronho-alveolar (colorația argentică Grocott-Gömöri).

celulară defectuoasă, infecția nu este oprită și poate disemina. Histoplasmoza diseminată progresivă (HDP) poate implica multiple organe, mai frecvent măduva osoasă, splina, ficatul (**Fig. 106-3**), glandele suprarenale și membranele cutaneomucoase. Spre deosebire de tuberculoza latentă, histoplasmoza latentă se reactivează rar.

Afecțiunile pulmonare structurale (de exemplu, emfizemul) împiedică eliminarea histoplasmozei pulmonare și poate avea ca rezultat boala pulmonară cronică. Acest proces cronic este caracterizat de inflamație progresivă, necroză tisulară și fibroză, mimând tuberculoza cavitară.

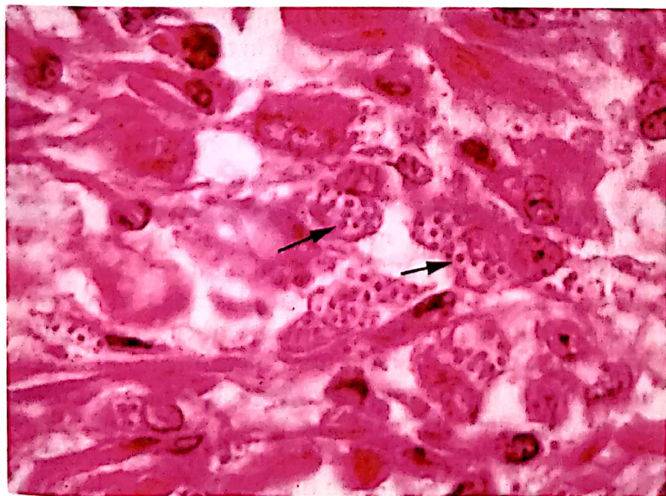


FIGURA 106-3
Levuri intracelulare (*săgeți*) de *H. capsulatum* într-o probă de biopsie hepatică (colorația hematoxilină-eozină).

MANIFESTĂRI CLINICE

Spectrul clinic al histoplasmozei variază de la infecție asimptomatică la boală potențial letală. Rata de apariție și amploarea și severitatea bolii depind de: intensitatea expunerii, statusul imun al individului expus și arhitectura pulmonară subiacentă a gazdei.

La indivizii imunocompetenți cu expunere redusă, majoritatea infecțiilor cu *Histoplasma* sunt fie asimptomatice, fie ușoare și autolimitate. Dintre adulții care locuiesc în zone endemice, 50-80% au teste cutanate și/sau dovezi radiologice de infecție anterioară, fără manifestări clinice. Când apar simptomele, acest lucru se întâmplă de obicei la 1-4 săptămâni după expunere. Expunerea masivă conduce la o boală pseudogripală cu febră, frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, anorexie, tuse, dispnee și durere toracică. Radiografiile toracice arată de obicei semne de pneumonită cu adenopatie hilară sau mediastinală. Infiltratele pulmonare pot fi focale după expunerea ușoară sau difuze în cazul expunerii mai mari. Simptome reumatologice precum artralgii sau artrită, frecvent asociate cu eritem nodos, apar la 5-10% dintre pacienții cu histoplasmoză acută. Se poate produce și pericardită. Aceste manifestări reprezintă răspunsul inflamator la infecția acută, mai degrabă decât efectele ei directe. Adenopatiile hilare sau mediastinale pot suferi necroză și pot fuziona, formând mase mediastinale mari care pot cauza compresiunea vaselor mari, a căilor aeriene proximale și a esofagului. Aceste adenopatii necrozate pot, de asemenea, să se rupă și să creeze fistule între structurile mediastinale (de exemplu, fistule bronho-esofagiene).

HDP se întâlnește tipic la indivizii imunocompromiși, ce reprezintă aproximativ 70% dintre cazuri. Factorii de risc frecvenți includ SIDA (numărul de limfocite T CD4+ <200/µL), vârstele extreme și utilizarea medicației imunosupresoare ca prednison, metotrexat sau agenți anti-TNF-α. Spectrul HDP variază de la o evoluție acută, rapid fatală – cu infiltrat pulmonar interstițial difuz sau reticulo-nodular cauzând insuficiență respiratorie, șoc, coagulopatie și insuficiență multiplă de organ –, la una subacută, cu afectare focală de organ. Manifestările frecvente includ febra și scăderea ponderală. Hepatosplenomegalia este de asemenea frecventă. Alte afectări includ meningită sau leziuni cerebrale focale, ulcerații ale mucoasei bucale, ulcerații gastrointestinale și insuficiență suprarenală. Recunoașterea promptă a acestei boli grave este de importanță majoră la pacienții cu manifestări severe sau cu imunosupresie subiacentă, în special SIDA (Cap. 93).

Histoplasmoza cavitară cronică se întâlnește la fumătorii care au boli pulmonare structurale (de exemplu, emfizem bulos). Această afecțiune cronică este caracterizată de tuse productivă, dispnee, subfebră, transpirații nocturne și scădere ponderală. Radiografiile toracice arată de obicei infiltrate în lobii pulmonari superiori, cavitate și pahipleurită – caracteristici asemănătoare celor din tuberculoză. Fără tratament, evoluția este lent progresivă.

Mediastinita fibrozantă este o complicație rară și gravă. La anumiți pacienți, infecția acută este urmată, din motive necunoscute, de fibroză progresivă în jurul adenopatiilor hilare și mediastinale. Afectarea poate fi unilaterală sau bilaterală; cea bilaterală are un prognostic mai grav. Manifestările majore includ sindromul de venă cavă superioară, obstrucția vaselor pulmonare și obstrucția căilor respiratorii.

Pacienții pot prezenta pneumonie recurentă, hemoptizie sau insuficiență respiratorie. Mediastinita fibrozantă este fatală în până la o treime dintre cazuri.

În histoplasmoza vindecată, parenchimul pulmonar sau adenopatiile mediastinale calcificate pot eroda pereții căilor aeriene și pot cauza hemoptizie. Această afecțiune se numește *broncholitiază*.

Histoplasmoza africană, cauzată de *H. capsulatum* var. *duboisii*, este diferită clinic și se caracterizează prin afectare cutanată și osoasă frecventă.

DIAGNOSTIC

Cultura fungică rămâne testul standard de diagnostic pentru histoplasmoză. Totuși, rezultatul culturii poate să rămână necunoscut până la o lună, iar culturile sunt frecvent negative în cazurile mai puțin severe. Culturile sunt pozitive în aproximativ 75% dintre cazurile de HDP și histoplasmoză pulmonară cronică. Culturile din lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) sunt pozitive la aproximativ jumătate dintre pacienții cu histoplasmoză pulmonară acută, cu infiltrate difuze și hipoxemie. În HDP culturile se pozitivează cel mai mult din: lichidul de LBA, aspiratul medular și sânge. Culturile din spută și lavajul bronșic sunt de obicei pozitive în histoplasmoză, culturile sunt în general negative.

Colorațiile fungice ale materialelor de citopatologie sau biopsie, care arată structuri asemănătoare levurilor *Histoplasma*, sunt utile în diagnosticul HDP, relevând rezultate pozitive în aproximativ jumătate dintre cazuri. Levurile se pot observa în fluidul de LBA (Fig. 106-2) de la pacienții cu infiltrate pulmonare difuze, în probele de biopsie medulară și în probele de biopsie din alte organe implicate (de exemplu, glandele suprarenale). Ocazional, levurile se observă în frotiurile sangvine de la pacienții cu HDP severă. Totuși, artefactele de colorare și alte elemente fungice pot fi interpretate în mod eronat drept levuri *Histoplasma*.

Detectarea antigenului *Histoplasma* în fluidele corporale este extrem de utilă în diagnosticul HDP și al histoplasmozei pulmonare acute difuze. Sensibilitatea acestei tehnici este de peste 95% la pacienții cu HDP și de aproximativ 80% la cei cu histoplasmoză pulmonară acută, dacă sunt testate și urina, și serul. Antigenul poate fi detectat și în lichidul cefalorahidian de la pacienții cu meningită și în lichidul de LBA al celor cu pneumonie. Apare reactivitate încrucișată cu histoplasmoza africană, blastomicoza, coccidioidomicoza, paracoccidioidomicoza și infecția cu *Penicillium marneffei*.

Testele serologice, inclusiv imunodifuzia și fixarea complementului, sunt utile în mod special pentru diagnosticul histoplasmozei pulmonare autolimitate; totuși, este necesară cel puțin o lună după infecția acută pentru producția de anticorpi. La pacienții cu histoplasmoză acută se poate observa creșterea de patru ori a titrului de anticorpi. Testele serologice sunt utile și pentru diagnosticul histoplasmozei pulmonare cronice. Totuși, limitările serologiei includ lipsa de sensibilitate la debutul infecției și la pacienții imunodeprimați și persistența anticorpilor detectabili timp de câțiva ani după infecție. Rezultatele pozitive de la o infecție din trecut pot conduce la un diagnostic fals de histoplasmoză activă la un pacient cu alt proces patologic.

TRATAMENT Histoplasmoza

Recomandările de tratament pentru histoplasmoză sunt sumarizate în **Tabelul 106-1**. Tratamentul este indicat pentru toți pacienții cu HDP sau cu histoplasmoză pulmonară cronică, precum și pentru cei simptomatici cu histoplasmoză pulmonară acută ce determină infiltrate difuze, în special cu hipoxemie. În majoritatea cazurilor de histoplasmoză pulmonară tratamentul nu este recomandat deoarece: nivelul de expunere la agentul patogen nu este mare; infecția este asimptomatică sau simptomele sunt ușoare, subacute și nu progresive; iar boala se remite fără tratament.

Tratamentul preferat pentru histoplasmoză include formulările lipidice de amfotericină B în cazurile mai severe și itraconazol în celelalte. Amfotericina B lipozomală a fost mai eficientă decât formularea dezoxicolat pentru tratamentul HDP la pacienții cu SIDA. Formularea dezoxicolat a amfotericinei B este alternativa la formularea lipidică pentru pacienții cu risc mic de nefrotoxicitate. Posaconazol, voriconazol și fluconazol sunt alternativele pentru pacienții care nu pot lua itraconazol.

În cazurile severe, care necesită spitalizare, o formulare lipidică de amfotericină B este urmată de itraconazol. La pacienții cu meningită trebuie administrată o formulare lipidică de amfotericină B timp de 4-6 săptămâni înainte de schimbarea cu itraconazol. La pacienții imunocompromiși, gradul de imunosupresie trebuie redus pe cât de mult posibil, deși poate apărea sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS). Tratamentul antiretroviral îmbunătățește prognosticul HDP la pacienții cu SIDA și este recomandat; totuși, nu se cunoaște dacă tratamentul antiretroviral ar trebui amânat pentru a evita apariția IRIS.

Nivelul sangvin de itraconazol ar trebui monitorizat pentru a asigura expunerea adecvată la medicament, având concentrațiile țintă de 2-10 μg/mL. Interacțiunile medicamentoase trebuie analizate cu rigurozitate: itraconazolul nu numai că este metabolizat de citocromul P450, dar, de asemenea, inhibă citocromul P450. Acest profil determină interacțiuni cu multe medicamente.

Durata tratamentului pentru histoplasmoza pulmonară acută este de 6-12 săptămâni, în timp ce pentru HDP și histoplasmoza pulmonară cronică este ≥un an. Nivelul antigenului în urină și în ser trebuie monitorizat în timpul tratamentului HDP și cel puțin un an după acesta. Un nivel al antigenului stabil sau în creștere sugerează eșecul terapiei sau recidiva.

Înainte era recomandată terapia de întreținere cu itraconazol pe tot parcursul vieții pentru pacienții cu SIDA odată diagnosticați cu histoplasmoză. În prezent însă terapia de întreținere nu este necesară: la pacienții care răspund bine la terapia antiretrovirală, cu un număr al limfocitelor T CD4+ de cel puțin 150/μL (preferabil >250/μL); la cei care termină cel puțin un an de terapie cu itraconazol; și la cei la care nu se decelează nici dovezile clinice de histoplasmoză activă, nici nivelul de antigen urinar >4 ng/mL. Terapia de întreținere nu pare necesară nici la pacienții care primesc tratament imunosupresiv, dacă gradul imunosupresiei

TABELUL 106-1

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HISTOPLASMOZEI

TIPUL DE HISTOPLASMOZĂ	RECOMANDĂRI DE TRATAMENT	COMENTARII
Afectare pulmonară acută, moderată sau severă cu infiltrate difuze și/sau hipoxemie	AmB lipidică (3-5 mg/kgc pe zi) ± glucocorticoizi timp de 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg de două ori pe zi) timp de 12 săptămâni. Monitorizarea funcției renale și hepatice.	Pacienții cu afectare ușoară se vindecă de obicei fără terapie, dar trebuie luat în calcul itraconazolul dacă starea pacientului nu s-a ameliorat după o lună.
Pulmonară cronică/cavitară	Itraconazol (200 mg o dată sau de două ori pe zi) timp de cel puțin 12 luni. Monitorizarea funcției hepatice.	Se continuă tratamentul până când explorările radiologice nu mai arată ameliorare. Monitorizare pentru recidivă după ce se oprește tratamentul.
Diseminată progresivă	AmB lipidică (3-5 mg/kgc pe zi) timp de 1-2 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg de două ori pe zi) timp de cel puțin 12 luni. Monitorizarea funcției renale și hepatice.	Se preferă AmB lipozomală, dar AmB complex lipidic poate fi utilizată datorită costului. Terapia de întreținere cronică poate fi necesară dacă gradul imunodepresiei nu poate fi redus.
A sistemului nervos central	AmB lipozomală (5 mg/kgc pe zi) timp de 4-6 săptămâni; apoi itraconazol (200 mg de două sau de trei ori pe zi) timp de cel puțin 12 luni. Monitorizarea funcției renale și hepatice.	Este recomandată o cură mai lungă de AmB lipidică din cauza riscului mare de recidivă. Itraconazolul trebuie continuat până când lichidul cefalorahidian sau CT se normalizează.

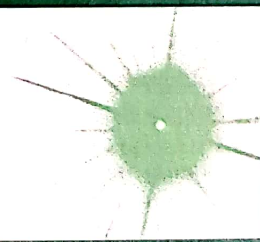
Abrevieri: AmB, amfotericina B.

poate fi redus printr-o abordare asemănătoare celei utilizate pentru pacienții cu SIDA.

Mediastinita fibrozantă, ce reprezintă mai degrabă o reacție fibroasă cronică la histoplasmoza mediastinală din antecedente decât o infecție activă, nu răspunde la tratamentul antifungic. Deși pacienților cu histoplasmoză pulmonară care nu s-au însănătoșit în decurs de o lună și celor cu limfadenopatie mediastinală persistentă le este frecvent prescris tratament antifungic, eficiența sa în aceste situații nu este cunoscută.

CAPITOLUL 107

COCCIDIOIDOMICOZA



Neil M. Ampel

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Coccidioidomicoza, cunoscută sub numele de febra Văii Riftului, este cauzată de fungii dimorfi, rezidenți în sol, din genul *Coccidioides*. Analiza genetică a demonstrat existența a două specii, *C. immitis* și *C. posadasii*. Acestea nu se pot distinge din punctul de vedere al elementelor clinice ale bolii pe care o provoacă și al aspectului pe mediile de laborator comune. Astfel, în restul acestui capitol aceste organisme vor fi denumite simplu *Coccidioides*.

EPIDEMIOLOGIE



Coccidioidomicoza este limitată la emisfera vestică, între latitudinile 40°N și 40°S. În SUA, zonele

cu endemicitate mare includ porţiunea sudică a Văii San Joaquin din California şi regiunea central-sudică a Arizonei. Totuşi, infecţia poate fi dobândită şi în alte zone din sud-vestul Statelor Unite, incluzând districtele de pe coasta de sud din California, sudul Nevadei, sud-vestul Utahului, sudul New Mexico şi vestul Texasului, inclusiv Valea Rio Grande. În afara SUA coccidioidomicoza este endemică în nordul Mexicului, precum şi în regiuni localizate din America Centrală. În America de Sud, există zone endemice în Columbia, Venezuela, nord-estul Braziliei, Paraguay, Bolivia şi în zona central-nordică a Argentinei.

Riscul infecţiei este crescut de expunerea directă la solul contaminat cu *Coccidioides*. Din cauza dificultăţii izolării *Coccidioides* din sol, nu sunt cunoscute caracteristicile exacte ale solului potenţial infecţios. Câteva focare de coccidioidomicoză au fost asociate cu contactul cu solul din excavările arheologice ale siturilor amerindiene, atât în zonele endemice recunoscute, cât şi în afara lor. Aceste cazuri au implicat frecvent sol aluvionar din regiuni relativ aride şi cu temperaturi moderate. *Coccidioides* a fost izolat la adâncimi de 2-20 cm sub suprafaţa solului.

În zonele endemice, multe cazuri de infecţie cu *Coccidioides* se produc fără expunerea evidentă la sol sau praf. În aceste regiuni se pare că factorii climatici cresc rata infecţiei. Mai exact, perioadele de ariditate care urmează după sezoanele ploioase au fost asociate cu creşterea marcată a numărului de cazuri simptomatice. Numărul de cazuri de coccidioidomicoză simptomatică a crescut dramatic în zona central-sudică a Arizonei, unde locuieşte majoritatea populaţiei. Factorii care au cauzat această creştere nu au fost complet elucidaţi; totuşi, pare a fi implicat influxul în regiune al indivizilor mai vârstnici fără infecţie coccidioidiană anterioară. Pot contribui şi alte variabile, precum modificările climatice, activitatea de construcţie, conştientizarea crescută şi raportarea mai bună. O creştere asemănătoare a incidenţei cazurilor simptomatice a fost observată recent în sudul Văii San Joaquin din California.

PATOGENEZĂ, ANATOMIE PATOLOGICĂ ŞI RĂSPUNSUL IMUN

Pe mediile de cultură cu geloză şi în sol, microorganismele *Coccidioides* există ca mucegaiuri filamentoase. În această structură miceliană, filamentele individuale (*hife*) se elonghează şi se ramifică, unele crescând în sus. O parte din celulele hifelor degenerează, formându-se elemente viabile în formă de butoi, numite *artroconidii*. Măsurând 2-5 µm, artroconidiile pot fi purtate în aer perioade mari. Dimensiunea mică le permite să evite componenta mecanică de apărare iniţială a mucoasei şi să ajungă profund în arborele bronşic, unde debutează infecţia la gazda sensibilă.

Odată ajunse într-o gazdă sensibilă, artroconidiile se măresc, se rotunjesc şi dezvoltă septuri interne. Structurile rezultate, numite sferule (**Fig. 107-1**), pot atinge mărimi de 200 µm şi sunt specifice *Coccidioides*. Spaţiile determinate de septuri conţin elemente uninucleare numite *endospori*. Sferulele se pot rupe şi pot elibera pachete de endospori, care se pot transforma, la rândul lor, în sferule, astfel propagând infecţia local. Dacă ajunge înapoi în medii artificiale sau în sol, fungul revine în stadiul micelian.

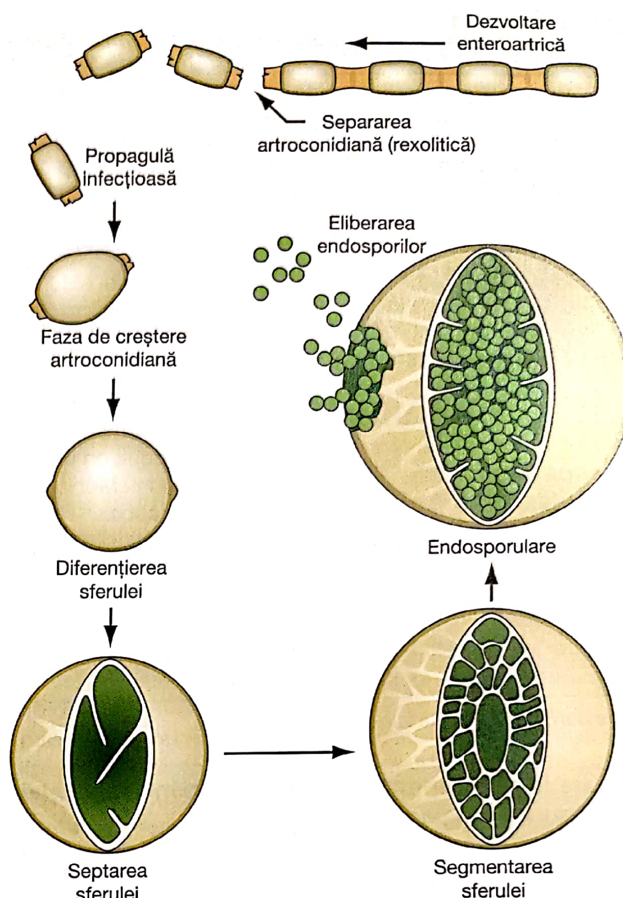


FIGURA 107-1
Ciclul vital al *Coccidioides* *(după TN Kirkland, J Fierer: Emerg Infect Dis 2:192, 1996.)*

Observaţiile clinice şi datele din studiile pe modele animale susţin rolul extrem de important al răspunsului celular puternic al gazdei în controlul coccidioidomicozei. La pacienţii cu infecţie pulmonară vindecată sunt identificate în mod tipic granuloame necrozante, conţinând sferule. În boala diseminată, granuloamele sunt puţin formate sau nu se dezvoltă deloc şi are loc frecvent o reacţie inflamatorie cu leucocite polimorfonucleare. La pacienţii asimptomatici sau la cei la care infecţia pulmonară iniţială se vindecă, sunt documentate în mod obişnuit reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenii coccidioidieni.

MANIFESTĂRI CLINICE ŞI EXPLORĂRI DE LABORATOR

Coccidioidomicoza este variabilă în ceea ce priveşte manifestările. Dintre indivizii afectaţi, 60% sunt complet asimptomatici, iar restul de 40% au simptome legate în principal de infecţia pulmonară, incluzând febră, tuse şi durere toracică pleuritică. Riscul bolii simptomatice creşte cu vârsta. Coccidioidomicoza este frecvent diagnosticată greşit drept pneumonie bacteriană comunitară.

Există câteva manifestări cutanate ale coccidioidomicozei pulmonare primare. În unele cazuri s-a observat eritem

toxic, constând în erupție maculo-papuloasă. Poate apărea eritem nodos (vezi Fig. 11-40) – tipic pe membrele inferioare – sau eritem polimorf (vezi Fig. 11-25) – de obicei cu distribuție în colier; aceste manifestări se întâlnesc mai ales la femei. Pot apărea artralgii sau artrită. Diagnosticul de coccidioidomicoză pulmonară primară este sugerat de istoricul de transpirații nocturne sau fatigabilitate marcată, precum și de eozinofilia în sângele periferic și de limfadenopatia hilară sau mediastinală vizibilă pe radiografia toracică. În timp ce durerea toracică pleuritică este frecventă, revărsatul pleural apare în mai puțin de 10% dintre cazuri. Asemenea revărsate sunt asociate invariabil cu infiltrat pulmonar ipsilateral. Conținutul celular al acestor revărsate este reprezentat de mononucleare; *Coccidioides* crește greu în cultura din revărsate.

La majoritatea pacienților coccidioidomicoza pulmonară primară se vindecă de obicei fără sechele în câteva săptămâni. Totuși, pot apărea diverse complicații pulmonare. Nodulii pulmonari sunt sechele ale pneumoniei primare. De obicei unici, localizați frecvent în lobii superiori și cu diametrul ≤4 cm, nodulii sunt descoperiți adesea pe radiografia toracică de rutină la pacientul asimptomatic. Calcificările sunt rare. Nodulii pulmonari coccidioidieni pot fi dificil de distins radiologic de malignitățile pulmonare. Ca și neoplaziile, nodulii coccidioidieni apar accentuați la tomografia prin emisie de pozitroni. Totuși, investigația CT de rutină înfățișează noduli multipli în coccidioidomicoză. Pentru diferențierea celor două afecțiuni este adesea necesară biopsia.

Cavitățile pulmonare apar când un nodul evacuează conținutul său în bronhii, rezultând un înveliș cu perete subțire. Aceste cavități pot fi asociate cu tuse persistentă, hemoptizie și durere toracică pleuritică. Rareori cavitatea se poate rupe în spațiul pleural, cauzând piopneumotorax. În asemenea cazuri pacienții se prezintă cu dispnee acută și radiografie toracică ce înfățișează un plămân colabat, cu nivel hidroaeric pleural. Coccidioidomicoza cronică sau persistentă se manifestă prin simptome prelungite de febră, tuse și scădere ponderală și este asociată radiologic cu cicatrice, fibroză și cavități pulmonare. Apare la mai puțin de 1% dintre pacienți, dintre care mulți au deja o afecțiune pulmonară cronică de altă etiologie.

În unele cazuri pneumonia primară se prezintă ca un proces pulmonar reticulonodular difuz (detectat prin radiografie pulmonară simplă) asociat cu dispnee și febră. Pneumonia coccidioidiană primară difuză se poate produce în contextul expunerii intense din mediul înconjurător sau al suprimării severe a imunității celulare (de exemplu, la pacienții cu SIDA), cu o creștere fungică nestăvilită, asociată frecvent cu fungemie.

Diseminarea cu semne clinice în afara cavității toracice are loc la mai puțin de 1% dintre indivizii infectați. Este mai probabil ca ea să se producă la pacienții de sex masculin, mai ales la cei cu strămoși afroamericani sau filipinezi, și la persoanele cu imunitatea celulară alterată, incluzând pacienții cu infecție cu HIV și cu numărul de limfocite T CD4+ <250/μL în sângele periferic; la cei care primesc terapie cronică cu glucocorticoizi; la cei cu transplant alogenic de organ solid; și la cei tratați cu antagoniști ai factorului de necroză tumorală α (TNF-α). Femeile care dobândesc infecția în trimestrul II sau III de sarcină au, de asemenea, risc de infecție diseminată. Locurile frecvente de diseminare sunt pielea, osul, articulațiile, țesuturile moi și meningele. Diseminarea poate urma infecția pulmonară simptomatică sau asimptomatică și poate implica un singur loc anatomic sau mai multe. Când se produce, diseminarea clinică este evidentă de obicei în primele câteva luni după infecția pulmonară primară.

Netratată, meningita este fatală. Pacienții au de obicei cefalee persistentă, însoțită ocazional de letargie și confuzie. Dacă este prezentă, rigiditatea nucală nu este severă. La examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) se observă pleiocitoză limfocitară cu hipoglicorahie marcată și proteinorahie crescută. Ocazional este raportată eozinofilie în LCR. Cu sau fără terapia corespunzătoare, pacienții pot dezvolta hidrocefalie, reflectată clinic prin declin marcat al stării mentale, frecvent cu tulburări de mers.

DIAGNOSTIC

După cum s-a menționat mai sus, coccidioidomicoza este frecvent diagnosticată greșit drept pneumonie bacteriană comunitară. Serologia joacă un rol important în stabilirea diagnosticului de coccidioidomicoză. Sunt disponibile câteva tehnici, incluzând testele tradiționale cu precipitină în tub (TP) și fixare a complementului (FC), imunodifuzie (IDTP și IDFC) și analiza imunoenzimatică (AIE) pentru detectarea anticorpilor IgM și IgG. Anticorpii TP și IgM se găsesc în ser curând după infecție și persistă timp de săptămâni. Aceștia nu sunt utili pentru cuantificarea progresiei bolii și nu se găsesc în LCR. Anticorpii FC și IgG apar mai târziu în cursul bolii și persistă mai mult decât anticorpii TP și IgM. Titrurile crescătoare de anticorpi FC sunt asociate cu progresia clinică, iar prezența acestora în LCR este un indicator al meningitei coccidioidiene. Anticorpii dispar cu timpul la persoanele la care se produce rezoluția afecțiunii clinice.

Deoarece este disponibilă în comerț, AIE coccidioidiană este utilizată frecvent ca instrument de screening al serologiei coccidioidiene. Au existat îngrijorări legate de faptul că uneori AIE IgM este fals pozitivă. În plus, deși sensibilitatea și specificitatea AIE IgG par mari comparativ cu cele ale testelor FC și IDFC, densitatea optică obținută la AIE nu se corelează cu titrurile serologice ale niciunuia dintre ultimele teste.

Coccidioides crește în 3-7 zile la 37°C pe mai multe medii artificiale, inclusiv geloză-sânge. Așadar este întotdeauna util să se obțină probe de spută și alte fluide respiratorii și țesuturi pentru cultură în cazurile de suspiciune de coccidioidomicoză. Laboratorul trebuie avertizat de posibilitatea acestui diagnostic, deoarece *Coccidioides* poate reprezenta un pericol semnificativ pentru personalul din laborator, dacă este inhalat din neatenție. Microorganismul poate fi identificat și direct. Tratarea probelor cu hidroxid de potasiu este utilă rareori în stabilirea diagnosticului, dar examinarea sputei sau a altor lichide respiratorii după colorația Papanicolaou sau impregnația argentică Gömöri evidențiază sferule la o proporție semnificativă de pacienți cu coccidioidomicoză. În țesuturile fixate (de exemplu, în cele obținute prin biopsie) se pot evidenția sferule cu inflamație înconjurătoare prin colorația cu hematoxilină-eozină sau impregnația argentică Gömöri.

S-a dezvoltat un test comercializat pentru antigenuria și antigenemia coccidioidiene, care pare util în diagnosticul coccidioidomicozei, mai ales la pacienții imunodeprimați cu boală severă sau diseminată. Totuși, acest test poate avea rezultate fals pozitive, mai ales în cazurile cu histoplasmoză și blastomicoză. Unele laboratoare practică detectarea genomică prin reacția în lanț a polimerazei (PCR).

TRATAMENT Coccidioidomicoza

În prezent, pentru tratamentul coccidioidomicozei sunt utile două clase principale de agenți antifungici (**Tabelul 107-1**). Deși prescrisă de rutină în trecut, amfotericina B în toate formulările sale este rezervată în prezent doar pentru cazurile cele mai severe de diseminare și pentru administrarea intratecală sau intraventriculară la pacienții cu meningită coccidioidiană la care tratamentul cu triazoli a eșuat. Formularea originală de amfotericină B, dispersată cu dezoxicolat, este administrată de obicei intravenos în doze de 0,7-1 mg/kgc zilnic sau de trei ori pe săptămână. Formulările mai noi pe bază de lipide – complex lipidic amfotericină B (ABLC), dispersie coloidală amfotericină B (ABCD) și complex lipozomal amfotericină B – par să nu ofere niciun avantaj terapeutic față de varianta dezoxicolat în tratamentul coccidioidomicozei, dar sunt asociate cu toxicitate renală mai redusă. Formulările lipidice sunt administrate intravenos în doze de 5 mg/kgc zilnic sau de trei ori pe săptămână.

Antifungicele triazolice sunt principalele medicamente folosite în prezent pentru tratarea celor mai multe cazuri de coccidioidomicoză. Studiile clinice au arătat utilitatea fluconazolului și a itraconazolului, iar dovezile indică faptul că itraconazolul poate fi mai eficient în afecțiunile oaselor și ale articulațiilor. Datorită penetrării demonstrate în LCR, fluconazol este azolul de elecție pentru tratamentul meningitei coccidioidiene, dar și itraconazol este eficient. Pentru ambele medicamente trebuie utilizată o doză minimă pentru adult de 400 mg/zi, p.o. Doza maximă de itraconazol este de 200 mg de trei ori pe zi, dar fluconazolul poate fi administrat în doze mai mari. În prezent sunt disponibili doi agenți antifungici triazolici mai noi, posaconazol și voriconazol. Totuși, având în vedere datele clinice insuficiente, costul mare și (mai ales pentru voriconazol) toxicitatea potențială, acești agenți trebuie rezervați pentru cazurile care nu au răspuns la tratamentul cu fluconazol sau itraconazol. Tratamentul cu doze mari de triazoli poate fi teratogen, mai ales în primul trimestru; astfel, pentru tratamentul coccidioidomicozei la gravide trebuie luată în considerare amfotericina B.

Majoritatea pacienților cu coccidioidomicoză pulmonară primară locală nu necesită terapie. Cei la care trebuie luată în considerare terapia antifungică sunt cei cu imunodeficiențe celulare subiacente și cei cu simptome și semne prelungite de boală extensivă. Criteriile specifice includ simptome persistente timp de peste două luni, transpirații nocturne mai mult de trei săptămâni, scădere ponderală >10%, titru de anticorpi >1:16 și afectare pulmonară extinsă vizibilă pe radiografia toracică.

TABELUL 107-1

PREZENTĂRILE CLINICE ALE COCCIDIOIDOMICOZEI, FRECVENȚA LOR ȘI TERAPIA INIȚIALĂ RECOMANDATĂ PENTRU GAZDA IMUNOCOMPETENTĂ

PREZENTARE CLINICĂ	FRECVENȚA, %	TERAPIA RECOMANDATĂ
Asimptomatic	60	Niciuna
Pneumonie primară (focală)	40	În majoritatea cazurilor, niciuna[a]
Pneumonie difuză	<1	Amfotericina B, urmată de tratament prelungit cu triazoli
Sechele pulmonare	5	
Nodul	—	Niciuna
Cavitate	—	În majoritatea cazurilor, niciuna[b]
Pneumonie cronică	—	Tratament prelungit cu triazoli
Boală diseminată	≤1	
Piele, oase, articulații, țesuturi moi	—	Tratament prelungit cu triazoli[c]
Meningită	—	Tratament pe viață cu triazoli[d]

[a] Tratamentul este indicat pentru gazdele cu imunitatea celulară afectată, precum și pentru cei cu simptome prelungite și semne de severitate crescută, incluzând transpirații nocturne mai mult de 3 săptămâni, scădere ponderală >10%, un titru la testul de fixare a complementului >1:16 și afectare pulmonară extinsă vizibilă pe radiografia pulmonară.
[b] Tratamentul (de obicei cu triazolii orali fluconazol și itraconazol) este recomandat în caz de simptome persistente.
[c] În cazurile severe, unii clinicieni ar folosi amfotericină B ca terapie inițială.
[d] Amfotericina B intraventriculară sau intratecală este recomandată în cazurile de eșec al tratamentului cu triazoli. Poate apărea hidrocefalie, necesitând șuntarea LCR.
Notă: vezi dozele și durata în text.

Coccidioidomicoza pulmonară difuză reprezintă o situație specială. Deoarece majoritatea pacienților cu această formă de boală sunt grav hipoxemici și în stare critică, mulți clinicieni preferă inițierea terapiei cu amfotericină B și trecerea la un triazol oral odată cu ameliorarea clinică.

Nodulii care pot apărea după coccidioidomicoza pulmonară primară nu necesită tratament. După cum s-a menționat anterior, acești noduli nu sunt ușor de diferențiat de malignitățile pulmonare prin imagistica radiografică. Pentru a distinge cele două entități pot fi necesare urmărirea clinică atentă și biopsia. Majoritatea cavităților pulmonare nu necesită tratament. Tratamentul antifungic trebuie luat în considerare la pacienții cu tuse persistentă, durere toracică pleuritică și hemoptizie. Cavitățile pulmonare coccidioidiene se suprainfectează ocazional. Această complicație este manifestată de obicei prin nivel hidroaeric în cavitate. Sunt implicate frecvent flora bac-

teriană sau speciile *Aspergillus* și trebuie luată în calcul terapia țintită împotriva acestora. Intervenția chirurgicală este necesară rareori, cu excepția cazurilor de hemoptizie persistentă sau piopneumotorax. Pentru coccidioidomicoza pulmonară cronică este necesară de obicei terapia antifungică prelungită – cel puțin un an –, cu monitorizarea simptomelor, a modificărilor radiologice, a culturilor de spută și a titrurilor serologice.

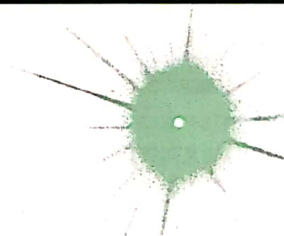
Majoritatea cazurilor de coccidioidomicoză diseminată necesită terapie antifungică prelungită. Durata tratamentului este stabilită în funcție de rezoluția semnelor și a simptomelor, împreună cu scăderea semnificativă a nivelului seric de anticorpi FC. O asemenea terapie este continuată de obicei timp de câțiva ani. Odată oprită terapia, au loc recidive la 15-30% dintre persoane.

Meningita coccidioidiană reprezintă o provocare specială. Deși majoritatea pacienților cu această formă de boală răspund la tratamentul cu triazoli orali, 80% au recidivă când terapia este oprită. De aceea se recomandă terapia pe viață. În caz de eșec al tratamentului cu triazoli, se poate folosi amfotericina B intratecal sau intraventricular. Administrarea necesită expertiză considerabilă și trebuie realizată doar de personal medical calificat. Șuntarea LCR – alături de terapia antifungică adecvată – este necesară în cazurile de meningită complicată cu hidrocefalie. În toate cazurile de meningită coccidioidiană este prudent să se efectueze consult de specialitate.

PROFILAXIE

Nu există nicio metodă dovedită de reducere a riscului dobândirii coccidioidomicozei printre locuitorii unei zone endemice. Se presupune că evitarea contactului direct cu solul necultivat sau cu praful vizibil conținând urme de sol ar reduce riscul. Terapia antifungică profilactică țintită este potrivită pentru pacienții cu dovezi de coccidioidomicoză activă sau recentă și care vor primi transplant alogen de organ solid. Datele privind utilizarea agenților antifungici pentru profilaxia în alte situații sunt limitate. Totuși, majoritatea experților ar administra terapie antifungică cu triazoli pacienților cu istoric de coccidioidomicoză activă sau cu serologie coccidioidiană pozitivă la care se va iniția terapia cu antagoniști ai TNF-α.

CAPITOLUL 108
BLASTOMICOZA



Stanley W. Chapman ■ Donna C. Sullivan

Blastomicoza este o infecție piogranulomatoasă sistemică, implicând în primul rând plămânii, care apare după inhalarea conidiilor de *Blastomyces dermatitidis*. Blastomicoza pulmonară variază de la infecție asimptomatică la pneumonie acută sau cronică. Diseminarea hematogenă are loc frecvent. Este frecventă afectarea extrapulmonară a pielii, a oaselor și a aparatului urogenital, dar aproape orice organ poate fi infectat.

AGENTUL ETIOLOGIC

B. dermatitidis reprezintă starea asexuată a *Ajellomyces dermatitidis*. Au fost identificate două serotipuri pe baza prezenței sau a absenței antigenului A. *B. dermatitidis* prezintă dimorfism termic, crescând ca fază miceliană la temperatura camerei și ca fază de drojdie (levură) la 37°C. Izolarea primară este cea mai sigură pentru faza miceliană incubată la 30°C. Identificarea certă necesită de obicei conversia la starea de levură la 37°C sau, mai frecvent, utilizarea tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici (de exemplu, AccuProbe, Gen-Probe, San Diego, CA), care detectează creșterea formei miceliene. Celulele levurii au de obicei 8-15 μm în diametru, pereți celulari groși, refractivi, sunt multinucleare și se reproduc printr-un mugure unic, mare, cu baza largă.

EPIDEMIOLOGIE



Majoritatea cazurilor de blastomicoză au fost raportate în America de Nord. Zonele endemice includ statele sud-estice și din zona central-sudică ce mărginesc bazinele fluviilor Mississippi și Ohio, statele din vestul mijlociu și provinciile canadiene care mărginesc Marile

Lacuri și o zonă mică din New York și Canada de-a lungul fluviului Saint Lawrence. În afara Americii de Nord, blastomicoza a fost raportată cel mai frecvent în Africa.

Studiile inițiale ale cazurilor endemice indicau că bărbații de vârstă medie cu ocupații în aer liber prezintă riscul cel mai mare. Însă focarele raportate nu sugerează o predilecție în funcție de sex, vârstă, rasă, ocupație sau anotimp. *B. dermatitidis* crește probabil sub formă de microfocare în solul cald și umed al zonelor împădurite, bogat în reziduuri organice. Expunerea la sol, legată de muncă sau recreere, pare a fi cel mai frecvent factor asociat cu infecția.

PATOGENEZĂ

După inhalare, conidiile de *B. dermatitidis* sunt sensibile la fagocitoză și distrugere în plămân de către leucocitele polimorfonucleare, monocite și macrofagele alveolare. Acest răspuns fagocitar reprezintă imunitatea înnăscută și explică probabil frecvența mare a infecțiilor asimptomatice în focare. Conidiile care scapă de fagocitoză se transformă rapid în levură în țesuturi. Rezistența mai mare a levurii cu perete gros la fagocitoză și distrugere contribuie cel mai probabil la infecție. Această conversie în levură induce și exprimarea glicoproteinei BAD-1 de 120 kDa, care este o adezină, un factor esențial de virulență și epitopul major pentru imunitatea celulară și umorală. Răspunsul de apărare primar dobândit al gazdei împotriva *B. dermatitidis* este reprezentat de imunitatea celulară mediată de limfocitele T specifice antigenului și de macrofagele activate de limfokine.

ABORDAREA PACIENTULUI Blastomicoza

Blastomicoza acută sau cronică imită multe alte afecțiuni. De exemplu, blastomicoza pulmonară acută poate avea semne și simptome identice cu cele ale pneumoniei bacteriene sau ale gripei. Blastomicoza pulmonară cronică imită cel mai frecvent malignitățile sau tuberculoza. Leziunile cutanate sunt frecvent diagnosticate greșit drept carcinom bazocelular sau scuamocelular, pyoderma gangrenosum sau cheratoacantom. Adesea leziunile laringiene sunt diagnosticate greșit drept carcinom scuamocelular. De aceea, clinicianul trebuie să rămână alert și să efectueze evaluarea histologică atentă a secrețiilor sau a materialului bioptic de la pacienții care locuiesc în sau au vizitat regiuni endemice pentru blastomicoză.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția pulmonară acută este diagnosticată de obicei în asociere cu focare cu sursă punctiformă și este însoțită de debut brusc cu febră, frisoane, durere toracică pleuritică, artralgii și mialgii. Tusea este inițial neproductivă, dar frecvent devine purulentă pe măsură ce boala progresează. Radiografiile toracice evidențiază de obicei infiltrate alveolare cu condensare. Revărsatele pleurale și adenopatiile hilare sunt rare. Majoritatea pacienților diagnosticați cu blastomicoză pulmonară au pneumonie cronică indolentă, cu semne și simptome de febră, scădere ponderală, tuse productivă și hemoptizie. Cele mai frecvente semne radiologice sunt infiltratele alveolare cu sau fără cavități, leziunile de tip masă care mimează carcinomul bronhogenic și infiltratele fibronodulare. Insuficiența respiratorie (sindromul de detresă respiratorie acută) asociată cu afectarea miliară sau cu infiltrate pulmonare difuze este mai frecventă la pacienții imunodeprimați, mai ales la cei din stadiile avansate ale SIDA (Cap. 93). Rata de mortalitate este ≥50% printre acești pacienți, iar majoritatea deceselor au loc în primele zile de tratament.

Afectarea cutanată este cea mai frecventă manifestare extrapulmonară a blastomicozei. Există două tipuri de leziuni cutanate: verucoase (mai frecvent) și ulcerative. Osteomielita este asociată cu un sfert dintre infecțiile cu *B. dermatitidis*. Cel mai frecvent sunt implicate vertebrele, pelvisul, osul sacru, craniul, coastele și oasele lungi. Pacienții cu osteomielită cu *B. dermatitidis* prezintă frecvent abcese de țesuturi moi adiacente sau sinuzită cronică. La bărbați blastomicoza poate afecta prostata și epididimul. Afectarea sistemului nervos central (SNC) are loc la <5% dintre pacienții imunocompetenți cu blastomicoză. La pacienții cu SIDA, totuși, afectarea SNC a fost raportată la aproximativ 40% dintre cazuri, de obicei manifestându-se ca abces cerebral. Formele mai rare de afectare a SNC sunt abcesul epidural cranian sau spinal și meningita.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul cert de blastomicoză necesită creșterea microorganismului din spută, puroi sau materialul bioptic. Diagnosticul prezumtiv este pus prin vizualizarea levurilor caracteristice cu înmugurire cu bază largă din probele recoltate. Diagnosticul serologic al blastomicozei are utilitate limitată, din cauza reactivității încrucișate cu alți antigeni fungici.

Este disponibil în comerț un test care detectează antigenul *Blastomyces* în urină și în ser (MiraVista Diagnostics, Indianapolis, IN). Detectarea antigenului în urină pare să fie mai sensibilă decât detectarea antigenului seric. Acest test antigenic poate fi util în monitorizarea pacienților în timpul terapiei și pentru detectarea precoce a recidivării. Tehnicile moleculare de identificare, inclusiv hibridizarea cu sonde de ADN, sunt disponibile pe piață, dar sunt utilizate în mod obișnuit doar pentru suplimentarea metodelor tradiționale de diagnostic.

TRATAMENT Blastomicoza

Societatea de Boli Infecțioase din America a publicat ghiduri pentru tratamentul blastomicozei. Alegerea regimului terapeutic adecvat trebuie să fie bazată pe forma clinică și severitatea bolii, statutul imun al pacientului și toxicitatea agentului antifungic (Tabelul 108-1). Deși au fost bine documentate vindecări spontane ale infecției pulmonare acute, nu există criterii prin care să fie diferențiați pacienții a căror boală va progresa sau va disemina; de aceea trebuie tratați aproape toți pacienții cu blastomicoză.

Agentul de elecție pentru pacienții imunocompetenți cu afectare pulmonară ușoară-moderată sau extrapulmonară non-SNC este itraconazol. Terapia este continuată

TABELUL 108-1

TRATAMENTUL BLASTOMICOZEI

BOALA	TRATAMENTUL INIȚIAL	TRATAMENTUL ALTERNATIV
Pacient imunocompetent/Boală potențial letală		
Pulmonară	AmB lipidică, 3–5 mg/kgc o dată/zi *sau* AmB dezoxicolat, 0,7-1 mg/kgc o dată/zi (doza totală: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/zi (odată ce starea pacientului s-a stabilizat)
Diseminată		
SNC	AmB lipidică, 3-5 mg/kgc o dată/zi *sau* AmB dezoxicolat, 0,7-1 mg/kgc o dată/zi (doza totală: cel puțin 2 g)	Fluconazol, 800 mg/zi (dacă pacientul este intolerant la cura completă de AmB)
Non-SNC	AmB lipidică, 3-5 mg/kgc o dată/zi *sau* AmB dezoxicolat, 0,7-1 mg/kgc o dată/zi (doza totală: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/zi (odată ce starea pacientului s-a stabilizat)
Pacient imunocompetent/Boală care nu pune viața în pericol		
Pulmonară sau diseminată (non-SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/zi *sau* AmB lipidică, 3-5 mg/kgc o dată/zi *sau* AmB dezoxicolat, 0,5-0,7 mg/kgc o dată/zi (la pacienții intoleranți la itraconazol sau la care boala progresează în ciuda terapiei)	Fluconazol, 400-800 mg/zi *sau* Ketoconazol, 400-800 mg/zi
Pacient imunodeprimat[a]		
Toate infecțiile	AmB lipidică, 3–5 mg/kgc o dată/zi *sau* AmB dezoxicolat, 0,7–1 mg/kgc o dată/zi (doza totală: 1,5-2,5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/zi (boală non-SNC, după ameliorarea clinică)

[a] Poate fi luată în considerare terapia susținută cu itraconazol la pacienții a căror stare de imunodepresie este continuă. Fluconazolul (800 mg/zi) poate fi util la pacienții care au afectarea SNC sau nu tolerează itraconazolul.

Abrevieri: AmB, amfotericina B; SNC, sistemul nervos central.

timp de 6-12 luni. Amfotericina B este tratamentul inițial preferat la pacienții: imunodeprimați sever; cu boală potențial letală sau a SNC; sau la care boala a progresat în timpul tratamentului cu itraconazol. Deși nu a fost studiată riguros, formularea lipidică de amfotericină B poate reprezenta o alternativă la pacienții care nu tolerează amfotericina B dezoxicolat. Majoritatea pacienților cu boală non-SNC a căror evoluție clinică este favorabilă după o cură inițială de amfotericină B (de obicei cu durata de două săptămâni) pot să primească în continuare itraconazol până la încheierea celor 6-12 luni de terapie. Datorită penetrării sale foarte bune în SNC, fluconazolul poate juca un rol în tratamentul pacienților cu abces cerebral sau meningită, după o cură inițială cu amfotericină B.

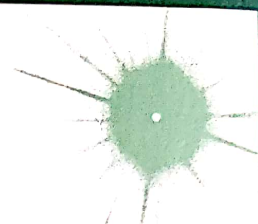
Voriconazolul a fost utilizat cu succes pentru tratamentul blastomicozei refractare, al blastomicozei la pacienții imunodeprimați și – datorită penetrării sale bune în LCR – al blastomicozei SNC. Nu există date care să susțină utilizarea posaconazolului în cazurile umane de blastomicoză. Echinocandinele au activitate variabilă împotriva *B. dermatitidis* și nu și-au găsit locul în tratamentul blastomicozei.

PROGNOSTIC

Ratele de răspuns clinic și micologic sunt de 90-95% printre pacienții imunocompetenți, complianți care primesc itraconazol pentru boală pulmonară ușoară-moderată și extrapulmonară, fără afectarea SNC. Afectarea osoasă și articulară necesită de obicei 12 luni de tratament. Cele <5% dintre infecții care recidivează după cura inițială de itraconazol răspund de obicei la a doua cură de tratament.

CAPITOLUL 109

CRIPTOCOCOZA



Arturo Casadevall

DEFINIȚIE ȘI ETIOLOGIE

Cryptococcus, un gen de fungi asemănători levurilor, este agentul etiologic al criptococozei. Există două specii, *C. neoformans* și *C. gatii*, fiecare putând cauza criptococoza la om. *C. neoformans* există sub două tipuri, cunoscute drept *grubii* și *neoformans*, care se corelează cu serotipurile A, respectiv D. *C. gatii* nu a fost clasificat, dar este divers din punct de vedere antigenic, existând serotipurile B și C. Majoritatea laboratoarelor de microbiologie nu disting în mod obișnuit *C. neoformans* de *C. gatii* sau tipurile acestora, ci identifică și raportează toate culturile drept *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGIE

Criptococoza a fost descrisă pentru prima dată în anii 1890, dar a rămas relativ rară până la mijlocul secolului XX, când progresele în diagnosticare și creșterea numărului de indivizi imunodeprimați a crescut marcat prevalența raportată. Spectrul bolilor cauzate de *Cryptococcus* cuprinde predominant meningoencefalita și pneumonia, dar pot apărea și infecții cutanate și ale țesuturilor moi. Studiile serologice au arătat că, deși există frecvent dovezi de *infecție* criptococică la indivizii imunocompetenți, *boala* criptococică (criptococoza) este relativ rară în absența imunității deficitare. Printre indivizii cu risc mare de criptococoză se numără pacienții cu malignități hematologice, primitorii de transplant de organ solid care necesită terapie imunosupresivă continuă, persoanele ale căror afecțiuni necesită terapie cu glucocorticoizi și pacienții cu infecție cu HIV avansată și cu numărul de limfocite T CD4+ <200/μL.



De la debutul pandemiei de HIV la începutul anilor 1980, majoritatea copleșitoare a cazurilor de criptococoză au fost pacienții cu HIV (Cap. 93). Pentru a înțelege impactul infecției cu HIV asupra epidemiologiei criptococozei, este instructiv de menționat că la începutul anilor 1990 erau peste 1 000 de cazuri de meningită criptococică în fiecare an în orașul New York – număr care îl depășea cu mult pe cel al cazurilor de meningită bacteriană. Odată cu apariția terapiei antiretrovirale eficiente, incidența criptococozei legate de SIDA s-a redus brusc printre indivizii tratați; totuși, boala rămâne îngrijorător de frecventă în regiunile în care terapia antiretrovirală nu este disponibilă cu ușurință, precum Africa sau Asia, unde până la o treime dintre pacienții cu SIDA au criptococoză. Povara globală a criptococozei a fost estimată recent la aproximativ un milion de cazuri, cu peste 600 000 de decese anual. Așadar criptococii sunt patogeni importanți la om.

Infecția criptococică este dobândită din mediul înconjurător. *C. neoformans* și *C. gatii* se găsesc în diverse nișe ecologice. *C. neoformans* se găsește frecvent în solurile contaminate cu deșeuri aviare și se poate izola cu ușurință din solurile umbrite și umede contaminate cu excremente de porumbel. Pe de altă parte, *C. gatii* nu se găsește în fecalele de pasăre. În schimb, se găsește într-o varietate de specii de arbori, inclusiv în câteva tipuri de eucalipt. Tulpinile de *C. neoformans* se găsesc pretutindeni în lume; totuși, tulpinile var. *grubii* (serotipul A) sunt mult mai frecvente decât tulpinile var. *neoformans* (serotipul D) printre culturile clinice și din mediu. S-a considerat că distribuția geografică a *C. gatii* este limitată la regiunile tropicale, până la focarul de criptococoză cauzat de o tulpină nouă din serotipul B în Vancouver, în 1999. Acest focar s-a extins în Statele Unite, iar *C. gatii* este întâlnit în prezent în câteva state din Pacificul de Nord-Vest. Pe lângă distribuția geografică diferită a celor două specii criptococice, și sensibilitatea individuală la aceste specii influențează epidemiologia. Criptococoza cauzată de varietățile *C. neoformans* apare mai ales la indivizii cu SIDA (Cap. 93) și cu alte tipuri de imunitate deficitară. Pe de altă parte, boala determinată de *C. gatii* nu este asociată cu deficite imune specifice și apare frecvent la indivizii imunocompetenți.

PATOGENEZĂ

Infecția criptococică este dobândită prin inhalarea particulelor infecțioase în aerosoli. Natura exactă a acestor particule nu este cunoscută; cele mai probabile două forme sunt celulele de levură mici, desicate și bazidiosporii. Se cunosc puține date despre patogeneza infecției inițiale. Studiile serologice au demonstrat că infecția criptococică

este dobândită în copilărie, dar nu se cunoaște dacă infecția inițială este simptomatică. Având în vedere că infecția criptococică este frecventă, în timp ce boala este rară, se consideră că mecanismele de apărare pulmonară la indivizii imunocompetenți sunt foarte eficiente în limitarea fungului. Nu este clar dacă infecția inițială conduce la o stare de imunizare sau dacă majoritatea persoanelor sunt supuse pe parcursul vieții unor infecții frecvente și recurente care se vindecă fără afectare clinică. Totuși, dovezile sugerează că infecțiile criptococice umane conduc la o stare de latență, în care microorganismele viabile sunt adăpostite perioade îndelungate, posibil în granuloame. Așadar inhalarea celulelor criptococice și/sau a sporilor poate fi urmată de eliminare sau de instituirea stării latente. Consecințele adăpostirii prelungite a celulelor criptococice în plămâni nu sunt cunoscute, dar dovezile din studiile pe modele animale indică faptul că prezența prelungită a microorganismelor ar putea să modifice mediul imunologic al plămânilor și să predispună la afecțiune alergică a căilor respiratorii.

De obicei criptococoza se manifestă clinic sub formă de meningoencefalită cronică. Mecanismul prin care fungul diseminează extrapulmonar și pătrunde în sistemul nervos central (SNC) rămâne puțin înțeles. Mecanismul prin care celulele criptococice traversează bariera hemato-encefalică reprezintă un subiect de studiu intens. Dovezile actuale sugerează fie migrarea directă a celulelor fungice prin endoteliu, fie portajul celulelor fungice de către macrofage, ca invadatori de tip „cal troian". Speciile *Cryptococcus* au factori de virulență bine definiți, care includ capsula polizaharidică, abilitatea de a produce melanină și elaborarea de enzime (de exemplu, fosfolipază și urează) care ajută supraviețuirea celulelor fungice în țesuturi. Dintre acești factori de virulență, capsula și producția de melanină au fost studiate cel mai bine. Capsula criptococică este antifagocitară, iar polizaharida capsulară a fost asociată cu numeroase efecte nocive asupra funcției imune a gazdei. Infecțiile criptococice pot declanșa răspuns inflamator local mic sau nul. Disfuncția imună observată în criptococoză a fost atribuită eliberării de cantități imense de polizaharidă capsulară în țesuturi, unde, cel mai probabil, interferează cu răspunsul imun local (**Fig. 109-1**). În clinică, polizaharida capsulară este antigenul dozat ca marker al infecției criptococice.



FIGURA 109-1
Antigenul criptococic în țesut cerebral uman, evidențiat prin colorație imunohistochimică. Ariile maro reprezintă depozitele de polizaharidă în mezencefal, la un pacient decedat din cauza meningitei criptococice. (*Retipărit cu permisiune de la SC Lee el al: Hum Pathol 27:839, 1996.*)

ABORDAREA PACIENTULUI **Criptococoza**

Criptococoza ar trebui inclusă în diagnosticul diferențial al unui pacient cu semne sugestive de meningită cronică. Suspiciunea de criptococoză este întărită de istoricul de cefalee și de simptomele neurologice la un pacient cu o boală care induce imunodepresie sau o stare asociată cu o incidență mărită a criptococozei, precum infecția cu HIV avansată sau transplantul de organ solid.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale criptococozei reflectă locul infecției fungice. Deși infecția poate afecta orice țesut sau organ, majoritatea cazurilor care ajung la asistență clinică implică SNC și/sau plămânii. Implicarea SNC se reflectă în semne și simptome de meningită cronică, precum cefalee, febră, letargie, deficite senzoriale, deficite de memorie, pareza nervilor cranieni și meningism. Meningita criptococică diferă de cea bacteriană prin faptul că la pacienții infectați cu *Cryptococcus* simptomele durează de câteva săptămâni. În plus, caracteristicile clasice ale iritației meningiene, precum meningismul, pot fi absente în meningita criptococică. Cazurile indolente se pot prezenta ca demență subacută. Criptococoza meningiană poate conduce la cecitate bruscă.

Criptococoza pulmonară este caracterizată de tuse, spută în cantitate mare și durere toracică. Pacienții infectați cu *C. gatii* pot prezenta formațiuni pulmonare granulomatoase, numite criptococoame. Febra apare în puține cazuri. Ca și afectarea SNC, criptococoza pulmonară poate avea o evoluție indolentă, iar majoritatea cazurilor nu ajung în atenția clinică. De fapt, multe cazuri sunt descoperite accidental în timpul examinării radiografiei toracice anormale efectuate pentru diagnosticarea altei afecțiuni. Criptococoza pulmonară poate fi asociată cu boli anterioare, precum neoplasme, diabet și tuberculoză.

Leziunile cutanate sunt frecvente la pacienții cu criptococoză diseminată și pot fi extrem de variabile, incluzând papule, plăci, purpură, vezicule, leziuni pseudotumorale și erupții. Spectrul criptococozei la pacienții infectați cu HIV este atât de variat și s-a schimbat atât de mult de la apariția terapiei antiretrovirale, încât nu mai este pertinentă distincția între criptococoza legată și cea nelegată de HIV. La pacienții cu SIDA și la primitorii de transplant de organ solid, leziunile de criptococoză cutanată se aseamănă frecvent cu cele de *molluscum contagiosum* (**Fig. 109-2**; Cap. 88).

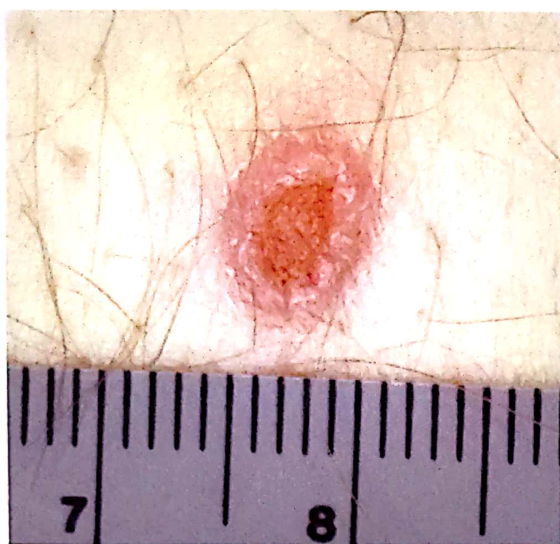


FIGURA 109-2
Infecție fungică diseminată. Un primitor de transplant hepatic a dezvoltat șase leziuni cutanate similare celei înfățișate. Biopsia și testarea antigenului seric au demonstrat prezența *Cryptococcus*. Caracteristicile importante ale leziunii includ papula cărnoasă cu aspect benign cu ombilicare centrală, similară *molluscum contagiosum.* (*Prin amabilitatea dr. Lindsey Baden, cu permisiune.*)

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de criptococoză necesită demonstrarea prezenței celulelor de tip levură în țesuturile în mod normal sterile. Vizualizarea capsulei celulelor fungice în lichidul cefalorahidian (LCR) amestecat cu tuș de India este o tehnică diagnostică utilă și rapidă. Celulele criptococice în tușul de India au un aspect aparte deoarece capsulele lor nu se impregnează cu particule de tuș. Totuși, examinarea LCR cu tuș de India poate avea rezultate negative la pacienții cu încărcătură fungică mică. Examinarea trebuie efectuată de o persoană cu experiență, deoarece leucocitele și celulele adipoase pot fi confundate cu celulele fungice. Culturile din LCR și sânge pozitive pentru celule criptococice sunt diagnostice pentru criptococoză. În meningita criptococică, examinarea LCR evidențiază de obicei dovezi de meningită cronică, cu pleiocitoză mononucleară și creșterea proteinorahiei. Un test deosebit de util este detecția antigenului criptococic (AgCR) în LCR și în sânge. Testul se bazează pe detecția serologică a polizaharidei criptococice și este atât sensibil, cât și specific. Un test pentru antigenul criptococic pozitiv oferă o dovadă puternică ce pledează pentru criptococoză; totuși, deoarece frecvent rezultatul este negativ în criptococoza pulmonară, testul este mai puțin util în diagnosticul afectării pulmonare.

TRATAMENT Criptococoza

Pentru alegerea tratamentului criptococozei trebuie luate în calcul atât localizarea infecției, cât și statusul imun al gazdei. Boala are două modele generale de manifestare: (1) criptococoză pulmonară, fără dovezi de diseminare extrapulmonară; și (2) criptococoză extrapulmonară (sistemică), cu sau fără meningoencefalită. Criptococoza pulmonară la o gazdă imunocompetentă se remite uneori fără terapie. Totuși, având în vedere tendința speciilor *Cryptococcus* de a disemina din plămân, incapacitatea de a cuantifica precis statusul imun al gazdei și disponibilitatea terapiei cu toxicitate redusă sub formă de fluconazol, recomandarea actuală este ca tratamentul criptococozei pulmonare la un individ imunocompetent să se efectueze cu fluconazol (200-400 mg/zi, timp de 3-6 luni). Criptococoza extrapulmonară fără implicarea SNC la gazda imunocompetentă poate fi tratată cu același regim, deși în cazurile mai severe poate fi necesară amfotericina B (AmB; 0,5-1 mg/kgc zilnic, timp de 4-6 săptămâni). În general, criptococoza extrapulmonară fără implicarea SNC necesită terapie mai puțin intensă – cu mențiunea că morbiditatea și decesul în criptococoză sunt asociate cu afectarea meningiană. Astfel, decizia de a clasifica criptococoza „extrapulmonară fără implicarea SNC" ar trebui luată doar dacă evaluarea atentă a LCR nu evidențiază infecție criptococică. Pentru afectarea SNC la o gazdă fără SIDA sau imunodepresie evidentă, majoritatea experților în domeniu recomandă terapie inițială cu AmB (0,5-1 mg/kgc zilnic) în timpul fazei de inducție, urmată de terapie prelungită cu fluconazol (400 mg/zi) în timpul fazei de consolidare. Pentru meningoencefalita criptococică fără afecțiune imunosupresivă concomitentă, regimul recomandat este AmB (0,5-1 mg/kgc zilnic) plus flucitozină (100 mg/kgc) zilnic, timp de 6-8 săptămâni. Alternativ, pacienții pot fi tratați cu AmB (0,5-1 mg/kgc zilnic) plus flucitozină (100 mg/kgc) zilnic, timp de două săptămâni, și ulterior cu fluconazol (400 mg/zi) timp de cel puțin 10 săptămâni. Pacienții cu imunodepresie se tratează cu aceleași regimuri inițiale, cu excepția faptului că terapia de consolidare cu fluconazol se administrează prelungit, pentru a preveni recidivarea.

Criptococoza la pacienții cu infecție cu HIV necesită întotdeauna terapie agresivă și este considerată incurabilă dacă nu se îmbunătățește funcția imună. În consecință, terapia criptococozei în contextul SIDA are două faze: terapia de inducție (menită să reducă încărcătura fungică și să amelioreze simptomele) și terapia de întreținere pe durata vieții (pentru a preveni recidiva clinic simptomatică). Criptococoza pulmonară și extrapulmonară fără dovezi de afectare a SNC poate fi tratată cu fluconazol (200-400 mg/zi). La pacienții cu boală mai extinsă, la regimul cu fluconazol se poate adăuga flucitozina (100 mg/kgc pe zi), timp de 10 săptămâni, cu terapie ulterioară de întreținere cu fluconazol pe toată durata vieții. Pentru pacienții cu HIV și dovada afectării SNC, majoritatea experților în domeniu recomandă terapia de inducere cu AmB. Un regim acceptabil este AmB (0,7-1 mg/kgc) plus flucitozină (100 mg/kgc) zilnic, timp de două săptămâni, urmate de fluconazol (400 mg/zi) timp de cel puțin 10 săptămâni și ulterior terapie de întreținere pe

toată durata vieții cu fluconazol (200 mg/zi). Ca alternativă de terapie de întreținere pot fi utilizate fluconazol (400-800 mg/zi) plus flucitozină (100 mg/kgc pe zi) timp de 6-10 săptămâni, urmate de fluconazol (200 mg/zi). Triazolii mai noi, precum voriconazol, sunt foarte activi împotriva tulpinilor de criptococi, dar experiența clinică cu acești agenți în tratamentul criptococozei este limitată. Formulările lipidice de AmB pot fi înlocuite de AmB dezoxicolat la pacienții cu afectare a funcției renale. Nici caspofungina, nici micafungina nu sunt active împotriva speciilor *Cryptococcus*, așadar niciuna nu are rol în tratamentul criptococozei. Meningoencefalita criptococică este asociată frecvent cu creșterea presiunii intracraniene, considerată responsabilă de afectarea cerebrală și a nervilor cranieni. Abordarea adecvată a criptococozei SNC include atenție sporită la managementul presiunii intracraniene, inclusiv reducerea presiunii prin puncții lombare terapeutice repetate și plasarea de șunturi.

La pacienții infectați cu HIV cu criptococoză tratată în antecedente, care primesc terapie de întreținere cu fluconazol, tratamentul antifungic se poate opri dacă terapia antivirală a condus la ameliorarea imunologică. Totuși, unii dintre cei care primesc terapie de întreținere, cu istoric de criptococoză tratată cu succes, pot dezvolta sindromul de reconstrucție imună când terapia antiretrovirală produce creșterea funcției imunologice.

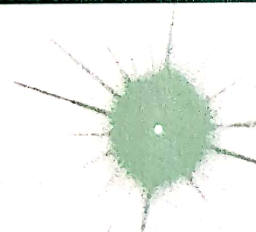
PROGNOSTIC ȘI COMPLICAȚII

Chiar și cu terapie antifungică, criptococoza este asociată cu rate mari de morbiditate și deces. Pentru majoritatea pacienților cu criptococoză cei mai importanți factori prognostici sunt gradul și durata deficitelor imunologice subiacente, care îi predispun la dezvoltarea bolii. Așadar criptococoza este frecvent curabilă prin terapie antifungică la cei fără disfuncție imunologică aparentă, dar la pacienții cu imunodepresie severă (de exemplu, cei cu SIDA) se poate spera că terapia antifungică va induce remisiunea, care poate fi menținută prin terapie de susținere pe viață. Înaintea apariției terapiei antiretrovirale, supraviețuirea generală medie a pacienților cu SIDA și criptococoză era mai mică de un an. Criptococoza la pacienții cu boli neoplazice subiacente are un prognostic nefavorabil. Pentru criptococoza SNC, markerii de prognostic prost sunt: testul din LCR pozitiv pentru levuri la examinarea inițială cu tuș de India (dovada încărcăturii fungice mari), presiunea LCR mare, hipoglicorahia, celularitatea scăzută în LCR (<2/μL), evidențierea celulelor fungice extraneural, absența anticorpilor împotriva polizaharidei capsulare, nivelul de antigen criptococic în LCR sau în ser ≥1:32 și terapia cu glucocorticoizi sau malignitatea hematologică simultană. Răspunsul la tratament nu garantează vindecarea, deoarece recidivarea criptococozei este frecventă chiar și la pacienții cu sistem imunitar relativ normal. Complicațiile criptococozei SNC includ deficite ale nervilor cranieni, pierderea vederii și deficit cognitiv.

PROFILAXIE

Nu există niciun vaccin pentru criptococoză. La pacienții cu risc mare (de exemplu, cei cu infecție cu HIV avansată și numărul de limfocite T CD4+ <200/μL), profilaxia primară cu fluconazol (200 mg/zi) este eficientă în reducerea prevalenței bolii. Având în vedere că terapia antiretrovirală crește numărul de limfocite T CD4+, aceasta constituie o formă imunologică de profilaxie. Totuși, criptococoza a fost raportată în contextul sindromului de reconstrucție imună la pacienții cu HIV și la primitorii de transplant de organ solid.

CAPITOLUL 110
CANDIDOZA



John E. Edwards jr.

Genul *Candida* cuprinde peste 150 de specii, dintre care doar câteva cauzează boală la om. Cu rare excepții, patogenii umani sunt *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* și *C. glabrata*. Ubicuitare în natură, aceste microorganisme se găsesc pe obiecte, în alimente și pe animale și sunt în mod normal germeni comensali la om. Ele populează tractul gastrointestinal (inclusiv cavitatea bucală și orofaringele),

tractul genital feminin și pielea. Deși au fost descrise cazuri de candidoză încă din Antichitate la pacienții debilitați, speciile *Candida* au devenit patogeni umani mai frecvent odată cu introducerea medicamentelor moderne care scad mecanismele de apărare ale gazdei. Dintre aceste progrese relativ recente, cel mai important este folosirea de agenți antibacterieni care modifică microflora umană și permit speciilor nonbacteriene să devină predominante în flora comensală. Odată cu introducerea agenților antifungici, s-a modificat profilul infecțiilor cu *Candida*: de la dominanța aproape absolută a *C. albicans* la implicarea frecventă a *C. glabrata* și a altor specii enumerate mai sus. Speciile non-*albicans* determină în prezent aproape jumătate dintre toate cazurile de candidemie și candidoză diseminată hematogen. Recunoașterea acestei modificări este importantă, deoarece diversele specii au sensibilitate diferită la agenții antifungici mai noi. În țările dezvoltate, unde medicamentele sunt utilizate frecvent, speciile *Candida* sunt acum printre cei mai comuni patogeni nosocomiali. În SUA ele sunt pe locul patru ca frecvență în hemoculturile pacienților spitalizați.

Candida este o levură (drojdie) ovală, de dimensiuni mici, cu perete subțire, care măsoară 4-6 μm în diametru și se reproduce prin înmugurire. Organismele din acest gen există sub trei forme la nivel tisular: blastospori, pseudohife și hife. *Candida* crește cu ușurință pe mediile simple; centrifugarea litică facilitează izolarea ei din sânge. Speciile sunt identificate prin testare biochimică (în prezent prin aparatură automată) sau pe geloză specială.

PATOGENEZĂ

În cele mai grave forme de infecție cu *Candida*, microorganismele diseminează hematogen și formează microabcese și macroabcese mici în organele mari. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, cel mai probabil *Candida* pătrunde în torentul sangvin de la nivelul suprafeței mucoaselor după ce crește în cantitate mare, ca o consecință a suprimării bacteriilor provocată de medicamentele antibacteriene; în alte cazuri, microorganismul poate pătrunde de pe piele. Schimbarea din stadiul de blastospor în cel de pseudohifă sau hifă este considerată un semn al pătrunderii organismului în țesut. Totuși, *C. glabrata* poate cauza infecție extinsă chiar dacă nu se transformă în pseudohife sau hife. Numeroase raportări de cazuri de candidoză diseminată hematogen au identificat următorii factori predispozanți: agenții antibacterieni, cateterele intravasculare de lungă durată, alimentația parenterală, cateterele urinare persistente, administrarea de corticoterapie parenterală, măștile, neutropenia, intervențiile chirurgicale abdominale sau toracice, chimioterapia citotoxică, agenții imunosupresivi pentru transplantul de organ. Pacienții cu arsuri severe, nou-născuții cu greutate mică și persoanele care utilizează droguri i.v. sunt, de asemenea, sensibili. Pacienții infectați cu HIV cu număr mic de limfocite T CD4+ și pacienții cu diabet sunt predispuși la infecție cutaneomucoasă, care se poate extinde la forma diseminată dacă există și alți factori predispozanți. Femeile care primesc agenți antibacterieni pot dezvolta candidoză vaginală.

Imunitatea înnăscută este cel mai important mecanism de apărare împotriva candidozei diseminate hematogen, iar neutrofilele sunt cele mai importante componente ale acestui tip de apărare. Deși mulți indivizi imunocompetenți au anticorpi anti-*Candida*, rolul acestora în apărarea împotriva microorganismului nu este clar.

MANIFESTĂRI CLINICE

Candidoza cutaneomucoasă

Candidoza bucală este caracterizată de leziuni sub formă de pete albe, aderente, nedureroase, discrete sau confluente la nivelul mucoasei bucale, al limbii sau al esofagului, ocazional cu fisuri la comisurile bucale. Această formă de infecție cu *Candida* poate fi localizată și în punctele de contact ale protezelor dentare. Microorganismele patogene sunt identificabile din frotiurile obținute din raclajul leziunilor, prin colorație Gram. Apariția candidozei bucale la persoanele tinere, fără alte afecțiuni evidente, necesită investigarea unei infecții cu HIV subiacente. Mai frecvent, candidoza bucală este întâlnită ca o manifestare nespecifică a unei boli severe. Candidoza vulvovaginală este însoțită de prurit, durere și secreție vaginală, care de obicei este subțire, dar în cazurile severe poate conține flocoane alburii.

Alte infecții cutanate produse de *Candida* includ *paronichia*, edemul dureros al interfeței piele-unghie; *onicomicoza*, o infecție fungică a unghiei, mai rar cauzată de acest gen; *intertrigo*, leziuni eritematoase și pustule la nivelul pliurilor cutanate; *balanita*, o infecție eritemato-pustuloasă a glandului penisului; *erosio interdigitalis blastomycetica*, o infecție interdigitală la mâini și picioare; *foliculita*, cu pustule mai ales la nivelul bărbii; *candidoza perianală*, o infecție eritematoasă, pruriginoasă, pustuloasă înconjurând orificiul anal; și *erupția de scutec*, o infecție frecventă eritemato-pustuloasă la sugari. *Candidoza cutanată generalizată diseminată*, o altă formă de boală ce apare în principal la sugari, este caracterizată de erupții ample pe trunchi, torace și extremități. Leziunile macronodulare diagnostice ale candidozei diseminate hematogen **(Fig. 110-1)** indică probabilitatea mare de diseminare către mai multe organe, precum și pe piele. Deși leziunile se observă cel mai frecvent la pacienții imunodeprimați tratați cu medicație citotoxică, ele pot apărea și la pacienții fără neutropenie.

Candidoza cutaneomucoasă cronică este o infecție eterogenă a părului, a unghiilor, a pielii și a mucoaselor, care persistă în ciuda terapiei intermitente. De obicei debutul bolii are loc în copilăria precoce sau în primele două decenii de viață, dar în cazuri rare poate apărea și mai târziu. Afecțiunea poate fi ușoară și limitată la o anumită zonă de piele sau la unghii ori se poate manifesta ca o formă severă, desfigurantă (granuloame candidozice), caracterizată de noduli cutanați exofitici. Această boală este asociată de obicei cu dereglări imunologice specifice; cea mai frecvent raportată este deficiența limfocitelor T de a prolifera sau de a stimula citokinele ca răspuns la stimularea cu antigeni *Candida in vitro*.

Aproximativ jumătate dintre pacienți au afecțiuni endocrine asociate, care împreună formează sindromul poliendocrinopatie autoimună – candidoză – distrofie ectodermică (APECED). Acest sindrom este cauzat de mutațiile





FIGURA 110-1
Leziuni cutanate macronodulare asociate cu candidoza diseminată hematogen. Microorganismele *Candida* sunt de obicei, dar nu întotdeauna, vizibile la examinarea histopatologică. Fungii cresc atunci când se cultivă o porțiune din proba obținută prin biopsie. Așadar, pentru identificarea optimă, trebuie efectuate atât examenul histopatologic, cât și cultura. *(Prin amabilitatea dr. Noah Craft și a colecției Victor Newcomer de la UCLA, arhivată de Logical Images, Inc.; cu permisiune.)*

genei reglatoare a autoimunității (AIRE) și este mai frecvent printre finlandezi, evrei iranieni, sardinieni, italieni nordici și suedezi. Afecțiunile care se instalează de obicei după debutul bolii includ hipoparatiroidismul, insuficiența suprarenaliană, tiroidita autoimună, boala Graves, hepatita cronică activă, alopecia, anemia pernicioasă cu debut precoce, malabsorbția și hipogonadismul primar. În plus, pot apărea displazia smalțului dentar, vitiligo, distrofia unghială și calcificări ale membranei timpanice. Pacienții cu candidoză cutaneomucoasă cronică dezvoltă rar candidoză diseminată hematogen, probabil datorită faptului că funcția neutrofilelor rămâne normală.

Candidoza invazivă profundă

Infecțiile invazive profunde cu *Candida* pot să aibă sau să nu aibă sursă hematogenă. Se pot produce: infecția esofagiană profundă prin penetrarea microorganismelor prin eroziunile esofagiene superficiale; infecții articulare sau ale plăgilor profunde prin răspândirea prin contiguitate de la nivelul pielii; infecții renale prin răspândirea inițiată de cateter a microoorganismelor prin tractul urinar; infecția organelor intraabdominale și a peritoneului prin perforațiile tractului gastrointestinal; infecția veziculei biliare prin migrarea retrogradă a microorganismelor din tractul gastrointestinal în sistemul de drenaj biliar.

Totuși, mult mai frecvent, candidoza invazivă profundă este rezultatul însămânțării hematogene a diverselor organe, ca o complicație a candidemiei. Odată ce organismul patogen capătă acces la compartimentul intravascular (din tractul gastrointestinal sau, mai rar, din piele prin locul de pătrundere al unui cateter intravascular de lungă durată), se poate răspândi hematogen la o varietate de organe profunde. Creierul, corioretina (**Fig. 110-2**), cordul și rinichii sunt infectați cel mai frecvent, iar ficatul și splina mai rar (mai des la pacienții neutropenici). De fapt aproape orice organ poate fi afectat, inclusiv glandele endocrine, pancreasul, valvele cardiace (native sau protetice), mușchii scheletici, articulațiile (native sau protetice), oasele și meningele. Microorganismele *Candida* se pot răspândi hematogen și către piele și cauzează leziuni macronodulare clasice (Fig. 110-1). Sub zona tegumentară afectată apare frecvent și implicarea musculară dureroasă. Afectările corioretiniană și cutanată sunt extrem de importante deoarece ambele sunt asociate cu probabilitatea foarte mare de formare de abcese în mai multe viscere, ca un rezultat al însămânțării hematogene diseminate. Afectarea oculară (Fig. 110-2) poate necesita tratament specific (de exemplu, vitrectomie parțială sau injectarea intraoculară de agenți antifungici) pentru a preveni cecitatea permanentă. Este indicată examinarea oculară la toți pacienții cu candidemie, indiferent dacă au sau nu au manifestări oculare.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de infecție cu *Candida* este pus prin vizualizarea pseudohifelor sau a hifelor pe preparatul umed (soluție salină și KOH 10%), colorația Gram a țesutului, colorația cu acid periodic Schiff (PAS) sau impregnarea argentică, în prezența inflamației. Absența organismelor pe colorația hematoxilină-eozină nu exclude cu siguranță infecția cu *Candida*. Cel mai provocator aspect al diagnosticului este de a determina care pacienți cu tulpini de *Candida* izolate au candidoză diseminată hematogen. De exemplu, izolarea *Candida* din spută, urină sau catetere peritoneale poate indica o colonizare, mai degrabă decât o infecție profundă, iar izolarea *Candida* din sângele pacienților cu cateter intravascular de

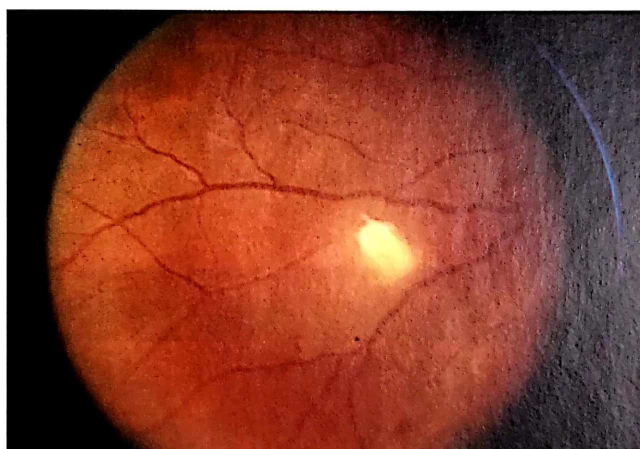


FIGURA 110-2
Endoftalmită cu *Candida* transmisă hematogen. O leziune clasică albicioasă proeminentă din corioretină spre corpul vitros determină haloul. Leziunea este compusă în principal din celule inflamatoare, mai degrabă decât din microorganisme patogene. Leziunile de acest tip pot progresa și cauzează inflamație vitroasă masivă și, în final, pierderea ochiului. Vitrectomia parțială, combinată cu terapia antifungică intravenoasă și posibil intravitroasă, pot fi utile în controlul leziunii. *(Prin amabilitatea dr. Gary Holland; cu permisiune.)*

lungă durată poate reflecta însămânțarea intermitentă a sângelui de pe cateter sau creșterea microorganismelor pe acesta. În ciuda cercetării intense legate de sistemele de detectare a antigenilor sau a anticorpilor, momentan nu există niciun test diagnostic disponibil și validat pentru a distinge pacienții cu însămânțare intermitentă de cei ale căror hemoculturi pozitive reprezintă diseminarea hematogenă către multiple organe. Sunt în desfășurare multe studii menite să stabilească utilitatea testului pentru β-glucan; în prezent, utilitatea acestuia constă în valoarea sa predictivă negativă (~90%). Până atunci, prezența unei leziuni oculare sau cutanate macronodulare este foarte sugestivă pentru infecție amplă multiplă a organelor profunde.

TRATAMENT Infecțiile cu *Candida*

INFECȚIILE CUTANEOMUCOASE CU *CANDIDA* Tratamentul candidozei cutaneomucoase este rezumat în Tabelul 110-1.

CANDIDEMIA ȘI SUSPICIUNEA DE CANDIDOZĂ DISEMINATĂ HEMATOGEN În prezent toți pacienții cu candidemie sunt tratați cu un agent antifungic sistemic. Un anumit procent dintre pacienți, inclusiv mulți dintre cei care au candidemie asociată cu prezența unui cateter intravascular de lungă durată, au probabil candidemie „benignă", mai degrabă decât însămânțarea viscerelor. Totuși, din cauza faptului că nu există nicio modalitate sigură de a distinge candidemia benignă de infecția viscerală și deoarece sunt disponibile medicamente antifungice mai puțin toxice decât amfotericina B, s-a stabilit că practica standard în cazul tuturor pacienților cu candidemie este tratamentul, indiferent dacă există sau nu dovezi ale afectării organelor interne. În plus, dacă este implicat un cateter intravascular *à la long*, este recomandat să fie înlăturat sau înlocuit oricând este posibil.

Medicamentele utilizate în tratamentul candidemiei și în cazul suspiciunii de candidoză diseminată sunt enumerate în Tabelul 110-2. Sunt utilizate diverse formulări lipidice de amfotericină B, trei echinocandine și azolii fluconazol și voriconazol; niciun agent dintr-o anumită clasă nu s-a dovedit superior celorlalte. Cele mai multe instituții aleg un agent din fiecare clasă pe baza microbiologiei specifice, a strategiilor de minimizare a toxicității și a considerentelor legate de preț. Dacă nu este considerată probabilă rezistența la azoli, agentul de elecție în tratamentul candidemiei și al suspiciunii de candidoză este fluconazolul la pacienții non-neutropenici și stabili hemodinamic. În cazul probabilei rezistențe la azoli, tratamentul inițial depinde, după cum a fost menționat mai sus, de epidemiologia spitalului respectiv. De exemplu, în unele spitale se izolează frecvent *C. glabrata*, în timp ce în altele nu. În instituțiile în care se izolează frecvent specii *Candida* non-*albicans* se începe terapia cu o echinocandină, în timp ce se așteaptă rezultatul testelor de sensibilitate. Pentru pacienții instabili hemodinamic sau neutropenici este de dorit tratamentul inițial cu agenți cu spectru larg; aceștia includ polienele, echinocandinele sau azolii de generație mai nouă, precum voriconazolul. Odată observat răspunsul clinic și identificat agentul patogen, regimul terapeutic poate fi modificat în conformitate cu acestea. În prezent, marea majoritate a tulpinilor izolate de *C. albicans* sunt sensibile la fluconazol. Cele de *C. glabrata* și *C. krusei* sunt mai puțin sensibile la fluconazol și mai sensibile la poliene și echinocandine. *C. parapsilosis* este mai puțin sensibilă la echinocandine *in vitro*, deși nu se cunoaște semnificația clinică a acestui fapt.

Există anumite considerații generale despre abordarea infecțiilor cu *Candida*. Identificarea *Candida* din spută nu este aproape niciodată un indicator al candidozei pulmonare și nu necesită în sine terapie antifungică. În mod similar, *Candida* identificată în urina unui pacient cu cateter vezical de lungă durată poate reprezenta colonizare, mai degrabă decât infecție vezicală sau renală; totuși, pragul de începere a tratamentului sistemic este mai scăzut la pacienții cu patologii severe, deoarece nu se poate distinge colonizarea de infecția urinară joasă sau înaltă. Dacă tulpina izolată este *C. albicans*, majoritatea clinicienilor utilizează fluconazol, mai degrabă decât lavajul vezical cu amfotericină B, metodă mult mai folosită în trecut. Caspofungina a fost utilizată cu succes; deși se excretă puțin în urină, echinocandinele pot fi o opțiune, mai ales la pacienții cu *C.* non-*albicans*. Dozele și durata sunt aceleași ca pentru candidoza diseminată. Semnificația identificării *Candida* din tuburile de drenaj abdominal postoperator este, de asemenea, neclară, dar pragul pentru tratament este coborât în general, deoarece majoritatea celor afectați au factori predispozanți de candidoză diseminată.

Pentru endocardita cu *Candida*, tratamentul adecvat include înlocuirea valvei afectate și terapia antifungică de lungă durată. Deși nu sunt disponibile studii sigure, pacienții sunt tratați de obicei cu un agent antifungic sistemic timp de câteva săptămâni (Tabelul 110-2) și ulterior cu terapie de susținere timp de luni sau ani (uneori pe termen nedefinit) cu un azol oral (de obicei fluconazol 400-800 mg/zi).

Endoftalmita hematogenă cu *Candida* reprezintă o problemă specială, care necesită consult oftalmologic.

TABELUL 110-1

TRATAMENTUL INFECȚIILOR CUTANEOMUCOASE CU *CANDIDA*

AFECTAREA	TRATAMENTUL DE ELECȚIE	ALTERNATIVE
Cutanată	Azoli topic	Nistatină topic
Vulvovaginală	Fluconazol p.o. (150 mg) sau cremă cu azoli sau supozitoare	Supozitoare cu nistatină
Orală	Clotrimazol comprimate pentru supt	Nistatină
Esofagiană	Fluconazol tablete (100-200 mg/zi) sau itraconazol soluție (200 mg/zi)	Caspofungină, micafungină sau amfotericină B

TABELUL 101-2

AGENȚII UTILIZAȚI PENTRU TRATAMENTUL CANDIDOZEI DISEMINATE

AGENTUL	CALEA DE ADMINISTRARE	DOZA[a]	COMENTARII
Amfotericină B dezoxicolat	Doar i.v.	0,5-1 mg/kgc zilnic	Este înlocuită de formulările lipidice
Amfotericină B formulări lipidice			Nu sunt aprobate de FDA ca terapie de primă linie, dar sunt utilizate frecvent deoarece sunt mai puțin toxice decât amfotericina B dezoxicolat
Lipozomală (AmBiSome, Abelcet)	Doar i.v.	3-5 mg/kgc zilnic	
Complex lipidic (ABLC)	Doar i.v.	3-5 mg/kgc zilnic	
Dispersie coloidală (ABCD)	Doar i.v.	3-5 mg/kgc zilnic	Asociată cu reacții frecvente la administrare
Azoli			
Fluconazol	i.v. și p.o.	400 mg/zi	Cel mai frecvent folosit
Voriconazol	i.v. și p.o.	400 mg/zi	Multiple interacțiuni medicamentoase; aprobat pentru candidemia la pacienții neutropenici
Echinocandine			Spectru larg împotriva speciilor *Candida*; aprobate pentru candidoza diseminată
Caspofungină	Doar i.v.	50 mg/zi	
Anidulafungină	Doar i.v.	100 mg/zi	
Micafungină	Doar i.v.	100 mg/zi	

[a] Vezi Pappas *et al.* (2009) pentru dozele de încărcare și ajustarea dozelor în insuficiența renală. Durata recomandată a terapiei este de două săptămâni după ultima hemocultură pozitivă și dispariția semnelor și a simptomelor de infecție.

Notă: Deși ketoconazol este aprobat pentru tratamentul candidozei diseminate, a fost înlocuit cu agenții mai noi enumerați în tabel. Posaconazol a fost aprobat pentru profilaxia la pacienții neutropenici și pentru candidoza orofaringiană. FDA, US Food and Drug Admininstration (Administrația Alimentelor și Medicamentelor din SUA).

În cazul leziunilor care se extind sau care afectează macula, tratamentul de elecție este reprezentat de o polienă i.v. combinată cu flucitozină (25 mg/kgc de patru ori pe zi). Totuși, pe măsură ce devin disponibile mai multe date legate de azoli și echinocandine, se dezvoltă strategii noi implicând acești agenți. Decizia de a efectua vitrectomie parțială este cea mai importantă. Această procedură reduce focarul infecțios și poate prezerva vederea, care altfel poate fi pierdută ca urmare a cicatrizării vitreene. Toți pacienții cu candidemie ar trebui să fie examinați oftalmologic, din cauza frecvenței relativ mari a acestei complicații oculare. Nu numai că la examinare se poate descoperi o leziune oculară evolutivă precoce, ci, în plus, identificarea unei leziuni este însoțită de o probabilitate de ~90% de abces visceral și poate indica prelungirea terapiei pentru candidemie peste cele două săptămâni necesare după ultima hemocultură pozitivată.

Deși bazele acestui consens sunt reprezentate de date limitate, tratamentul meningitei cu *Candida* este o polienă (Tabelul 110-2) plus flucitozină (25 mg/kgc de patru ori pe zi). Tratamentul cu succes pentru materialele protetice infectate cu *Candida* (de exemplu, proteza articulară) necesită aproape întotdeauna îndepărtarea materialului infectat, urmată de administrarea pe termen lung a unui agent antifungic ales pe baza sensibilității fungului izolat și a logisticii administrării.

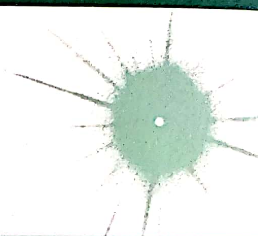
PROFILAXIE

Utilizarea agenților antifungici pentru a preveni infecțiile cu *Candida* a fost controversată, dar au apărut câteva principii generale. Majoritatea centrelor administrează fluconazol profilactic (400 mg/zi) primitorilor de transplant alogen de celule stem. Primitorii de transplant hepatic cu risc mare primesc, de asemenea, profilaxie cu fluconazol în majoritatea centrelor. Utilizarea profilaxiei la pacienții neutropenici a variat considerabil de la un centru la altul; majoritatea celor care preferă să dea profilaxie acestui grup de pacienți utilizează fie fluconazol (200-400 mg/zi), fie o formulare lipidică de amfotericină B (AmBiSome, 1-2 mg/zi). A fost recomandată și caspofungina (50 mg/zi). Unele centre au utilizat suspensie de itraconazol (200 mg/zi). Și posaconazolul (200 mg de trei ori pe zi) a fost aprobat de FDA pentru profilaxie la pacienții neutropenici.

Profilaxia este folosită uneori la pacienții chirurgicali cu risc foarte mare. Utilizarea sa pe scară largă pentru toți pacienții din unitățile de terapie intensivă medicală și chirurgicală nu este – și nu ar trebui să fie – o practică frecventă din trei motive: (1) incidența candidozei diseminate este relativ mică, (2) raportul cost-beneficiu este peste nivelul optim și (3) apariția rezistenței odată cu utilizarea mai frecventă a profilaxiei este o îngrijorare pertinentă.

La pacienții infectați cu HIV nu este recomandată profilaxia candidozei orofaringiene sau esofagiene, cu excepția cazului în care există recurențe frecvente.

CAPITOLUL 111
ASPERGILOZA



David W. Denning

Aspergiloza este termenul colectiv utilizat pentru a descrie toate entitățile patologice cauzate de una dintre cele aproximativ 35 de specii patogene și alergenice de *Aspergillus*. Doar speciile care cresc la 37°C pot cauza infecție invazivă, deși unele specii fără această capacitate pot cauza sindroame alergice. *A. fumigatus* este responsabil de majoritatea cazurilor de aspergiloză invazivă, de aproape toate cazurile de aspergiloză cronică și de majoritatea sindroamelor alergice. *A. flavus* este mai frecvent în unele spitale și determină o proporție mai mare de cazuri de infecții sinuzale și cutanate și de cheratită decât *A. fumigatus*. *A. niger* poate determina infecție invazivă, dar mai frecvent colonizează tractul respirator și cauzează otită externă. *A. terreus* determină doar boală invazivă, de obicei cu prognostic nevaforabil. *A. nidulans* determină ocazional infecție invazivă, mai ales la pacienții cu boală granulomatoasă cronică.

EPIDEMIOLOGIE ȘI ECOLOGIE

Aspergillus are distribuție globală, cel mai frecvent crescând în resturi de plante în descompunere (compost) și în straturile de flori. Acest mucegai hialin (nepigmentat), septat, ramificat produce numeroase conidii (spori) pe tulpini, deasupra suprafeței creșterii miceliene. *Aspergillus* se găsește în aerul din interior și exterior, pe suprafețe și în apa de la suprafața rezervoarelor. Expunerea zilnică variază de la câteva la multe milioane de conidii; conidiile în număr mare se găsesc în hambarele de fân și în alte medii foarte prăfuite. Mărimea necesară a inoculului infectant este incertă; totuși, doar expunerile intense (de exemplu, în timpul lucrărilor de construcție, al prelucrării scoarței copacilor și a fânului sau a compostului) sunt suficiente pentru a cauza boala la indivizii imunocompetenți. Sindroamele alergice pot fi exacerbate de expunerea continuă la antigeni provenind din colonizarea sinusurilor sau a căilor respiratorii sau de la infecțiile unghiale. Filtrarea cu eficiență mare a aerului cu particule (*high-efficiency particulate air* – HEPA) protejează frecvent împotriva infecțiilor; astfel, filtrele HEPA ar trebui instalate și monitorizate în sălile de operație și în unitățile medicale care găzduiesc pacienți cu risc mare.

Perioada de incubație a aspergilozei invazive după expunere este foarte variabilă, extinzându-se în cazurile documentate de la două la 90 de zile. Dobândirea comunitară a unei tulpini infectante se manifestă adesea ca infecție invazivă în timpul spitalizării, deși este frecventă și dobândirea nosocomială. Focarele epidemice sunt legate de obicei de contaminarea sursei de aer din spital.

FACTORI DE RISC ȘI PATOGENEZĂ

Factorii de risc primari pentru aspergiloza invazivă sunt neutropenia severă și utilizarea glucocorticoizilor; riscul crește odată cu mărirea duratei acestor condiții. Dozele mai mari de glucocorticoizi cresc riscul de aspergiloză invazivă și de deces în urma infecției. Disfuncția neutrofilelor și/sau a fagocitelor este, de asemenea, un factor de risc important, fapt dovedit de aspergiloza din boala granulomatoasă cronică, infecția cu HIV avansată și leucemia recidivantă. Creșterea incidenței aspergilozei invazive în unitățile de terapie intensivă sugerează că la pacienții care nu sunt imunodeprimați scăderea temporară a răspunsului imun protector prin terapia cu glucocorticoizi sau orice stare generală antiinflamatorie reprezintă un factor de risc important. Mulți pacienți au dovezi de afecțiune pulmonară anterioară – tipic, istoric de pneumonie sau de boală pulmonară obstructivă cronică. Utilizarea de glucocorticoizi nu pare a predispune la sinuzită invazivă cu *Aspergillus*, dar probabil crește riscul de diseminare după infecția pulmonară. Tratamentul anti-factor de necroză tumorală se asociază, de asemenea, cu un risc crescut de infecție.

Pacienții cu aspergiloză pulmonară cronică au un spectru larg de boli pulmonare subiacente, frecvent tuberculoză sau sarcoidoză. Pacienții sunt imunocompetenți, cu excepția unor defecte de reglare a citokinelor, majoritatea constând în incapacitatea de a declanșa un răspuns inflamator imun (T_H1-*like*). Glucocorticoizii accelerează progresia bolii.



Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este asociată cu polimorfisme ale genelor interleukinei (IL) 4Rα, IL-10 și SPA2 (și altele) și cu starea heterozigotă a genei reglatoare a conductanței transmembranare în fibroza chistică (*CFTR*). Aceste asocieri sugerează o bază genetică puternică a dezvoltării răspunsului T_H2-*like* și „alergic" la *A. fumigatus*.

De asemenea, limfocitele T CD4+CD25+ (T_{reg}) par să aibă rol important în determinarea fenotipului bolii. De remarcat că tratamentul cu glucocorticoizi în doză mare pentru exacerbările ABPA nu conduce aproape niciodată la aspergiloză invazivă.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI ABORDAREA PACIENTULUI

(Tabelul 111-1)

Aspergiloza pulmonară invazivă

Atât frecvența bolii invazive, cât și rata progresiei cresc odată cu mărirea gradului de imunodepresie (**Fig. 111-1**). Aspergiloza invazivă este împărțită convențional în formele acută și subacută, cu evoluție de sub o lună, respectiv de una-trei luni. Mai mult de 80% dintre cazurile de aspergiloză invazivă implică plămânii. Cele mai frecvente caracteristici clinice sunt lipsa simptomatologiei, febră, tuse (uneori productivă), disconfort toracic greu de definit, hemoptizie redusă și dispnee. Deși febra răspunde frecvent la glucocorticoizi, boala progresează. Cheia diagnosticului precoce al pacienților cu risc este un grad mare de suspiciune, screeningul pentru antigenul circulant (în leucemie) și CT toracică urgentă.

Sinuzita invazivă

Sinusurile sunt implicate în 5-10% dintre cazurile de aspergiloză invazivă, în special la pacienții cu leucemie și la primitorii de transplant de celule stem. Pe lângă febră, cele mai frecvente caracteristici sunt disconfortul facial și nazal, obstrucția nazală și rinoreea (uneori sangvinolentă). Examinarea endoscopică a nasului evidențiază țesut palid, cenușiu sau aparent necrozat în orice loc. CT sau IRM de sinusuri sunt esențiale, dar nu disting precoce în procesul patologic sinuzita invazivă cu *Aspergillus* de sinuzita alergică sau bacteriană preexistentă.

Traheobronșita

Ocazional doar căile aeriene sunt infectate cu *Aspergillus*. Manifestările variază de la bronșită acută sau cronică la tranheobronșită pseudomembranoasă. Aceste entități sunt frecvente în special în rândul primitorilor de transplant pulmonar. Obstrucția cu dopuri mucoase are loc la indivizii normali, la persoanele cu ABPA și la pacienții imunodeprimați.

Aspergiloza diseminată

La pacienții cel mai sever imunodeprimați, *Aspergillus* diseminează de la plămâni către multiple organe – cel mai des către creier, dar și către piele, tiroidă, os, rinichi, ficat, tractul gastrointestinal, ochi (endoftalmită) și valvele cardiace. În afară de leziunile cutanate, cele mai frecvente caracteristici sunt deteriorarea clinică progresivă pe parcursul a una-trei zile, cu subfebră și aspecte de sepsis ușor, și modificările nespecifice ale valorilor analizelor de laborator. În majoritatea cazurilor devine evidentă cel puțin o localizare înainte de deces. Hemoculturile sunt aproape întotdeauna negative.

TABELUL 111-1

PRINCIPALELE MANIFESTĂRI ALE ASPERGILOZEI

	TIPUL BOLII			
ORGANUL	**INVAZIVĂ (ACUTĂ ȘI SUBACUTĂ)**	**CRONICĂ**	**SAPROFITĂ**	**ALERGICĂ**
Plămân	Angioinvazivă în neutropenie, non-angioinvazivă, granulomatoasă	Cavitară cronică, fibrozantă cronică	Aspergilom (unic), colonizare aeriană	Alergie bronhopulmonară, astm sever cu sensibilizare fungică, alveolită alergică extrinsecă
Sinus	Invazivă acută	Invazivă cronică, granulomatoasă cronică	Micetom maxilar	Sinuzită alergică fungică, rinosinuzită eozinofilică fungică
Creier	Abces, infarct hemoragic, meningită	Granulomatoasă, meningită	Niciuna	Niciuna
Piele	Diseminată acută, invazivă local (traumă, arsuri, acces i.v.)	Otită externă, onicomicoză	Niciuna	Niciuna
Inimă	Endocardită (pe valvă nativă sau protetică), pericardită	Niciuna	Niciuna	Niciuna
Ochi	Cheratită, endoftalmită	Niciuna	Niciuna	Niciuna descrisă

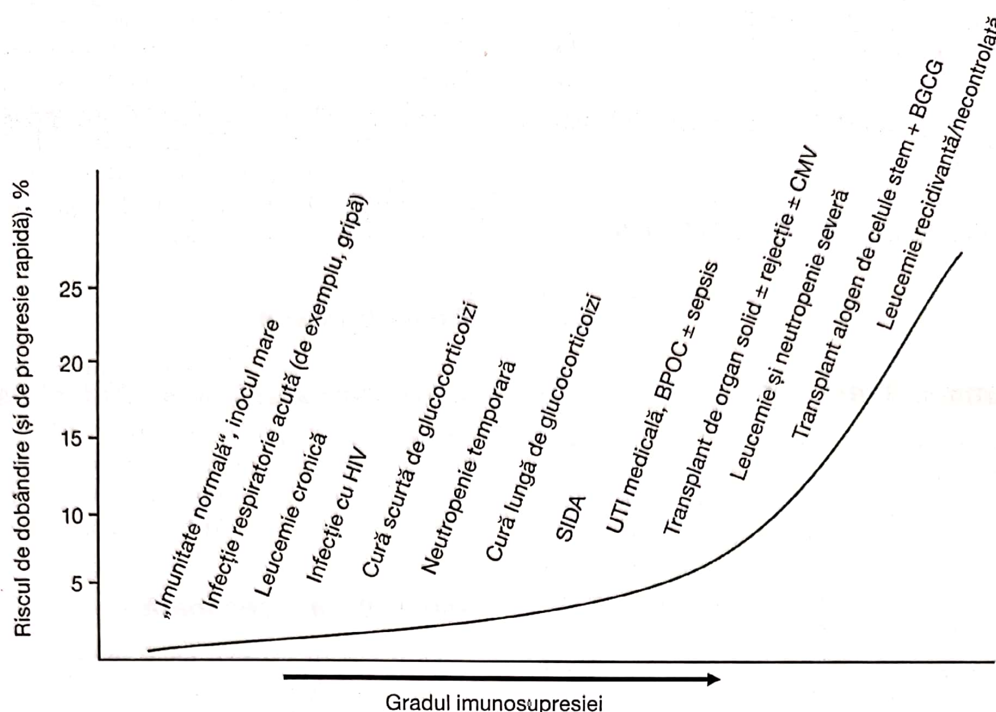


FIGURA 111-1
Aspergiloză invazivă: afecțiuni care plasează pacienții în risc mare de dobândire și de progresie relativ rapidă. CMV, citomegalovirus; BPOC, bronhopneumonie obstructivă cronică; BGCG, boala grefă contra gazdă; UTI, unitate de terapie intensivă.

Aspergiloza cerebrală

Diseminarea hematogenă la creier este o complicație devastatoare (**Fig. 21-1**) a aspergilozei invazive. Se pot dezvolta leziuni unice sau multiple. În boala acută, cel mai tipic este infarctul hemoragic, iar abcesele cerebrale sunt frecvente. Manifestările mai rare includ meningită, anevrism micotic și granulom cerebral. Are loc și răspândirea locală de la sinusurile craniene. Infecția postoperatorie se produce rar și este exacerbată de glucocorticoizi, care se administrează după intervențiile neurochirurgicale. Debutul poate fi acut sau subacut, cu modificări de dispoziție, semne de focar, convulsii și declinul stării mentale. Granulomul cerebral poate mima o tumoră primară sau secundară. IRM este cea mai utilă investigație rapidă; CT cerebrală fără substanță de contrast este nespecifică de obicei, iar agenții de contrast sunt contraindicați frecvent din cauza disfuncției renale.

Endocardita

Majoritatea cazurilor de endocardită cu *Aspergillus* sunt infecții ale valvelor protetice prin contaminarea în timpul operației. Este raportată și afectarea valvelor native, în special ca o caracteristică a infecției diseminate și la persoanele care utilizează droguri i.v. Endocardita cu culturi negative cu vegetații mari este cea mai frecventă formă de prezentare, dar embolectomia relevă diagnosticul în puține cazuri.

Aspergiloza cutanată

Diseminarea *Apergillus* are uneori ca rezultat afectarea cutanată, de obicei ca zone eritematoase sau violacee nedureroase, care se transformă în escară necrozată. Invazia directă a pielii are loc la pacienții neutropenici la locul inserției cateterului intravenos și la pacienții arși. Aspergiloza rapid progresivă locală a pielii și a țesutului subiacent poate apărea după traumatisme, iar plăgile se pot infecta cu *Aspergillus* (în special *A. flavus*) după intervențiile chirurgicale.

Aspergiloza pulmonară cronică

Caracteristica aspergilozei pulmonare cavitare cronice (numită și aspergiloză semiinvazivă, aspergiloză necrozantă cronică sau aspergilom complex) (**Fig. 111-2**) este reprezentată de una sau mai multe cavități pulmonare în creștere pe parcursul a luni sau ani, în asociere cu simptome pulmonare și manifestări sistemice, precum astenie și scădere ponderală (aspergiloza pulmonară dezvoltată în mai puțin de trei luni este clasificată mai bine drept aspergiloză invazivă subacută). Este frecvent diagnosticată greșit drept tuberculoză, iar aproape toate cazurile apar la pacienții cu boală pulmonară anterioară (de exemplu, tuberculoză, infecție cu micobacterie atipică, sarcoidoză, boală pulmonară reumatoidă, pneumotorax, bule) sau cu intervenție chirurgicală pulmonară. Debutul este insidios, iar manifestările sistemice pot fi mai pregnante decât simptomele pulmonare. Cavitățile pot avea nivel lichidian sau un micetom bine format, dar sunt tipice infiltratele pericavitare și cavitățile multiple – cu sau fără pahipleurită. Anticorpii IgG (de obicei precipitanți) împotriva *Aspergillus* sunt detectabili în sânge aproape întotdeauna. Unii pacienți au infecții concomitente – chiar și fără aspergilom – cu micobacterie atipică și/sau alți

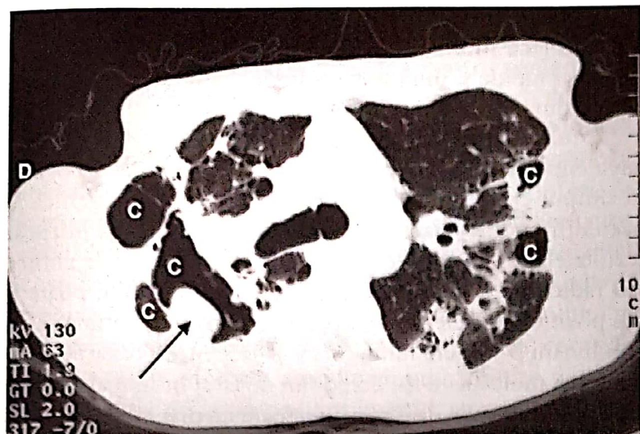


FIGURA 111-2
Imagine de CT toracică la un pacient cu aspergiloză pulmonară cavitară cronică bilaterală. A avut istoric de câteva pneumotoraxuri bilaterale și a necesitat pleurodeză bilaterală (1990). CT a evidențiat la momentul respectiv multiple bule, iar la cultura din spută a fost identificat *A. fumigatus*. S-au detectat anticorpi serici (precipitine) anti-*Aspergillus* inițial în titru mic, ulterior mare. Această imagine (2003) arată o mixtură de cavități cu perete subțire și gros în ambii plămâni (fiecare marcată cu *C*), probabil cu un aspergilom (*săgeata neagră*) ce protruzionează într-o cavitate mare, în partea dreaptă a pacientului (*D*). Se observă, de asemenea, pahipleurită importantă bilateral.

patogeni bacterieni. Netratată, aspergiloza pulmonară cronică progresează în mod tipic (uneori relativ rapid) către fibroză unilaterală sau de lob superior. Această entitate terminală este numită *aspergiloză pulmonară cronică fibrozantă*.

Aspergilomul

Aspergilomul (micetom, ghem fungic) apare în până la 20% dintre cavitățile pulmonare reziduale cu diametru ≥2,5 cm. Semnele și simptomele asociate cu aspergiloamele unice (simple) sunt minore, incluzând tuse (uneori productivă), hemoptizie, wheezing și astenie ușoară. Semnele și simptomele mai semnificative sunt asociate cu aspergiloza pulmonară cavitară cronică și trebuie tratate ca atare. Marea majoritate a aspergiloamelor sunt cauzate de *A. fumigatus*, dar a fost implicat și *A. niger*, în mod particular la pacienții diabetici; aspergiloamele datorate *A. niger* pot conduce la oxaloză cu disfuncție renală. Cea mai importantă complicație a aspergilomului este hemoptizia potențial letală, care poate fi manifestarea ce aduce pacientul la medic. Unele aspergiloame se remit spontan, dar cavitatea poate rămâne infectată.

Sinuzita cronică

Sub această denumire sunt însumate trei entități: aspergilomul sinuzal, sinuzita invazivă cronică și sinuzita granulomatoasă cronică. *Aspergilomul sinuzal* este limitat la sinusul maxilar și constă într-o entitate saprofită cronică în care cavitatea sinuzală este plină cu un aspergilom. Această formă de boală este asociată cu lucrări dentare pe canal la nivelul maxilarului superior și cu sinuzită (bacteriană) cronică. Aproximativ 90% dintre examinările CT arată hiperatenuare atribuită densificărilor (concrețiunilor); pe examinările IRM, semnalul T2 ponderat este scăzut, în timp ce în sinuzita bacteriană este crescut. Îndepărtarea aspergilomului este curativă. Nu există invazie tisulară demonstrabilă histologic sau radiologic.

În schimb, *sinuzita invazivă cronică* este un proces lent distructiv care afectează cel mai frecvent sinusurile etmoidale și sfenoidale, dar poate afecta orice sinus. Pacienții sunt de obicei, dar nu întotdeauna, imunodeprimați într-o anumită măsură (de exemplu, prin diabet sau infecție cu HIV). Examinările imagistice ale sinusurilor craniene evidențiază opacifierea unuia sau a mai multor sinusuri, distrugere osoasă locală și invazia structurilor locale. Diagnosticul diferențial este amplu, întrucât numeroși alți fungi determină afectare similară, iar sinuzita sfenoidală este frecvent bacteriană. În afară de istoric de rinoree cronică și de obstrucție nazală, anosmie, cefalee persistentă, caracteristicile care determină prezentarea la medic sunt legate de afectarea locală a structurilor vitale. Este caracteristic sindromul de apex orbitar (cecitate și exoftalmie). Au fost descrise tumefacția feței, tromboza de sinus cavernos, ocluzia arterei carotide și invadarea fosei pituitare, a creierului și a bazei craniului.

Sinuzita granulomatoasă cronică determinată de *Aspergillus* este întâlnită mai frecvent în Orientul Mijlociu și în India și este determinată adesea de *A. flavus*. Este caracterizată de manifestare tardivă, cu edem facial și exoftalmie unilaterală. Reacția granulomatoasă accentuată din această boală se distinge histologic de sinuzita invazivă cronică, în care este tipică necroza tisulară cu infiltrat celular mixt de grad scăzut.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

În aproape toate cazurile, ABPA reprezintă a reacție de hipersensibilitate la *A. fumigatus*; cazuri rare sunt datorate altor tipuri de *Aspergillus* și altor fungi. ABPA apare la aproximativ 1% dintre pacienții cu astm și la până la 15% dintre adulții cu fibroză chistică; sunt raportate cazuri ocazionale la pacienții fără niciuna dintre aceste afecțiuni. Sunt tipice episoadele de obstrucție bronșică cu dopuri mucoase, care conduc la accese de tuse, „pneumonie“, condensare și dispnee. Mulți pacienți raportează tuse cu expectorația unor mulaje, de obicei maro sau incolore. Frecvent apare eozinofilia înainte de administrarea de glucocorticoizi sistemic. Testele diagnostice cardinale includ creșterea nivelului seric total de IgE (de obicei >1 000 UI/mL), testul cutanat pozitiv la extractul de *A. fumigatus* sau detecția anticorpilor IgE și IgG specifici *Aspergillus* (precipitine). Sunt caracteristice bronșiectaziile centrale, dar pacienții se pot prezenta la medic înainte ca acestea să devină vizibile.

Astmul sever cu sensibilizare fungică

Mulți adulți cu astm sever nu îndeplinesc criteriile pentru ABPA și totuși sunt alergici la fungi. Deși *A. fumigatus*

este un alergen comun, sunt implicați și numeroși alți fungi (de exemplu, *Cladosporium* și *Alternaria* spp.), identificați prin testarea cutanată prin înțepare (*prick test*) și/sau RAST (*radioallergosorbent test*) pentru IgE specifice.

Sinuzita alergică

Ca și plămânii, sinusurile manifestă reacții alergice la *Aspergillus* și la alți fungi. Pacienții afectați se prezintă cu sinuzită cronică (perenă), necesitând tipic multiple cure de antibiotic, cu beneficiu limitat. Mulți dintre aceștia au polipi nazali și toți prezintă mucoase nazale congestionate și sinusuri pline cu material mucoid. Caracteristicile histologice ale sinuzitei fungice alergice sunt eozinofilia locală și cristalele Charcot-Leyden (produsele de degradare a eozinofilelor). Îndepărtarea mucusului anormal și a polipilor, cu administrarea locală și ocazional sistemică de glucocorticoizi, conduc de obicei la remisie. Semnele și simptomele persistente și recurente necesită intervenție chirurgicală mai extinsă (etmoidectomie) și posibil terapie antifungică locală.

Aspergiloza superficială

Aspergillus poate cauza cheratită și otită externă. Cea dintâi poate fi dificil de diagnosticat suficient de precoce pentru a salva vederea pacientului. Tratamentul necesită debridare chirurgicală locală, precum și terapie antifungică sistemică și topică. De obicei otita externă se vindecă după debridare și aplicarea locală de agenți antifungici.

DIAGNOSTIC

Pentru stabilirea diagnosticului cert al oricărei forme de aspergiloză sunt necesare câteva tehnici. Pacienții cu aspergiloză invazivă acută au o încărcătură relativ mare de fungi în organele afectate; așadar cultura, diagnosticul molecular, detecția antigenului și histopatologia confirmă diagnosticul. Totuși, rata progresiei permite doar o fereastră îngustă pentru diagnostic înainte de a pierde pacientul, iar unele proceduri invazive nu sunt posibile din cauza coagulopatiei, a compromiterii respiratorii sau a altor factori. În prezent, aproximativ 40% dintre cazurile de aspergiloză invazivă nu sunt diagnosticate clinic, ci doar la autopsie. Examinarea histologică a țesutului afectat evidențiază fie infarct, cu invadarea vaselor de sânge de către multe hife fungice, fie necroză acută, cu inflamație și hife limitate. Hifele de *Aspergillus* sunt hialine, înguste și septate, cu ramificare la 45°; nu se formează levuri în țesuturile infectate. Hifele se pot observa în preparatele de citologie sau microscopie, ceea ce furnizează un diagnostic prezumtiv rapid.

Cultura este importantă pentru confirmarea diagnosticului, având în vedere că mulți alți fungi (mai rari) pot imita *Aspergillus* spp. din punct de vedere histologic. Geloza pentru bacterii este mai puțin sensibilă decât mediile de cultură pentru fungi. Astfel, dacă medicii nu solicită cultura fungică, diagnosticul poate fi ratat. Cultura poate fi fals pozitivă (de exemplu, la pacienții ale căror căi aeriene sunt colonizate cu *Aspergillus*) sau fals negativă. Doar 10-30% dintre pacienții cu aspergiloză invazivă au o cultură pozitivă în orice moment. Tehnicile de diagnostic molecular sunt mai rapide și mult mai sensibile decât cultura din produsele din arborele respirator și sânge.

Testul antigenic pentru *Aspergillus* se bazează pe detectarea eliberării de galactomanan de către speciile *Aspergillus* în timpul creșterii. Este mai bine ca testarea antigenică la pacienții cu risc mare să fie efectuată prospectiv, întrucât rezultatele pozitive preced de obicei caracteristicile clinice sau radiologice cu câteva zile. Testarea antigenului poate fi fals pozitivă la pacienții care primesc tratament antibiotic cu combinații β-lactam/inhibitor de β-lactamază. Testările antigenice și moleculare ale lichidului de lavaj bronhoalveolar și ale LCR sunt utile dacă sunt efectuate cu mai mult de câteva zile înaintea terapiei antifungice. Sensibilitatea detecției antigenului este redusă de administrarea profilaxiei antifungice.

Confirmarea certă a diagnosticului necesită (1) o cultură pozitivă a unei probe recoltate direct dintr-un loc steril în mod normal (de exemplu, un abces cerebral) sau (2) rezultate pozitive la testarea histologică și cultura unei probe recoltate dintr-un organ afectat (de exemplu, sinusuri sau piele). Majoritatea diagnosticelor de aspergiloză invazivă sunt deduse din mai puține date, inclusiv prezența semnului haloului pe CT toracică de înaltă rezoluție, în care aspectul de „sticlă mată", reprezentând infarct hemoragic, înconjoară un nodul. Deși semnul haloului poate fi produs și de alți fungi, cea mai frecventă cauză este *Aspergillus* spp. Semnul haloului este prezent timp de aproximativ 7 zile precoce în cursul infecției la pacienții neutropenici și este un bun semn prognostic. Secțiunile CT groase, precum și alți factori tehnici, pot da falsa aparență a semnului haloului. Alte caracteristici radiologice frecvente de aspergiloză pulmonară invazivă includ infarctul localizat subpleural sau cavitația.

Pentru aspergiloza invazivă cronică testarea anticorpilor anti-*Aspergillus* are valoare mare, deși este relativ imprecisă. Titrurile scad sub terapia adecvată. Culturile sunt pozitive rareori. Unii pacienți cu aspergiloză pulmonară cronică au, de asemenea, titruri mari de anticorpi serici IgE totali și IgE specifici anti-*Aspergillus*.

ABPA și astmul sever cu sensibilizare fungică sunt diagnosticate serologic, prin creșterile nivelurilor serice de IgE totale și specifice și prin testele cutanate prin înțepare (*prick*). Sinuzita alergică dată de *Aspergillus* este diagnosticată histologic de obicei, deși pot fi utili și anticorpii precipitanți din sânge.

TRATAMENT Aspergiloza

Agenții antifungici activi împotriva *Aspergillus* includ voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungină, micafungină și amfotericina B. Este preferată administrarea inițială intravenoasă pentru aspergiloza invazivă acută și administrarea orală pentru celelalte afectări care necesită tratament antifungic. Recomandările actuale sunt enumerate în **Tabelul 111-2**. Voriconazolul este agentul preferat pentru aspergiloza invazivă; caspofungina, posaconazolul și amfotericina B lipidică sunt



agenți de linia a doua. Amfotericina B nu este activă împotriva *A. terreus* sau *A. nidulans*. Pentru pacienții cu boală invazivă este recomandat un consult de boli infecțioase, având în vedere complexitatea managementului. Nu este clar dacă terapia combinată pentru aspergiloza invazivă acută este benefică, dar este folosită intens la pacienții cu stare gravă și la cei cu prognostic nefavorabil. Combinațiile utilizate frecvent includ un azol și caspofungină sau micafungină. Înainte de prescriere, trebuie luate în calcul interacțiunile voriconazolului și itraconazolului cu multe medicamente. În plus, concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente variază semnificativ de la un pacient la altul, iar mulți experți în domeniu recomandă monitorizarea pentru a asigura concentrații adecvate, dar nu excesive. Durata terapiei pentru aspergiloza invazivă variază de la aproximativ trei luni la câțiva ani, în funcție de statusul imun al pacientului și de răspunsul său la tratament. Dacă răspunsul este sub nivelul optim și reconstrucția imună nu este completă, au loc recăderi.

Itraconazol este agentul oral preferat pentru formele cronică și alergică de aspergiloză. Poate fi înlocuit cu voriconazol sau posaconazol în cazul apariției eșecului, a rezistenței sau a efectelor adverse. Este recomandată o doză de itraconazol de 200 mg de două ori pe zi, cu monitorizarea concentrațiilor medicamentului în sânge.

TABELUL 111-2

TRATAMENTUL ASPERGILOZEI

INDICAȚIE	TRATAMENTUL PRIMAR	NIVELUL DOVEZII[a]	PRECAUȚII	TRATAMENTUL SECUNDAR	COMENTARII
Invazivă[b]	Voriconazol	AI	Interacțiuni medicamentoase (mai ales cu rifampicina), insuficiență renală (doar i.v.)	AmB, caspofungină, posaconazol, micafungină	Ca terapie primară, voriconazol are cu 20% mai multe rezultate decât AmB. Dacă profilaxia cu azoli eșuează, nu este clar dacă este necesară schimbarea clasei pentru tratament.
Profilaxie	Posaconazol, itraconazol soluție	AI	Diaree și vărsături la itraconazol, interacțiuni cu vincristina	Micafungină, AmB aerosoli	Unele centre monitorizează nivelul de itraconazol și posaconazol.
ABPA	Itraconazol	AI	Interacțiuni cu unii glucocorticoizi, inclusiv formele inhalatorii	Voriconazol, posaconazol	Terapia pe termen lung este utilă la majoritatea pacienților. Nu există dovezi care să indice dacă terapia modifică progresia către bronșiectazii/fibroză.
Aspergilom unic	Intervenție chirurgicală	BII	Afectare multicavitară: prognostic nefavorabil al intervenției chirurgicale; se preferă terapia medicamentoasă	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitar	Cavitățile unice mari cu aspergilom trebuie rezecate.
Pulmonară cronică[b]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorbția scăzută a capsulelor în combinație cu inhibitorii de pompă de protoni sau blocanții H_2	Posaconazol, AmB i.v., micafungină i.v.	Poate apărea rezistența în timpul tratamentului, în special dacă nivelurile plasmatice ale medicamentului sunt sub cele terapeutice.

[a] Nivelurile dovezii sunt cele utilizate în ghidurile terapeutice [Walsh TJ *et al.*: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 46:327, 2008]

[b] Este adecvat un consult de boli infecțioase pentru acești pacienți.

Notă: Doza orală este de obicei de 200 mg de două ori pe zi pentru voriconazol și itraconazol și de 400 mg de două ori pe zi pentru posaconazol. Doza intravenoasă de voriconazol este de 6 mg/kgc de două ori la interval de 12 ore (doze de încărcare), urmată de 4 mg/kgc la 12 ore. Monitorizarea plasmatică este utilă în optimizarea dozajului. Caspofungina se administrează inițial 70 mg, doză unică de încărcare, ulterior 50 mg/zi; unii experți în domeniu utilizează 70 mg/zi la pacienții care cântăresc >80 kg, iar pacienții cu disfuncție hepatică necesită doze mai mici. Micafungina se administrează 50 mg/zi pentru profilaxie și cel puțin 150 mg/zi pentru tratament; acest medicament nu este încă aprobat de FDA pentru această indicație. AmB dezoxicolat se administrează într-o doză zilnică de 1 mg/kgc, dacă este tolerată. Sunt disponibile câteva strategii pentru minimizarea disfuncției renale. AmB lipidică se administrează 3 mg/kgc (AmBisome) sau 5 mg/kgc (Abelcet). Sunt disponibile diferite scheme pentru AmB aerosolizată, dar niciuna nu este aprobată de FDA. Alte criterii pe baza cărora se pot modifica dozele sau calea de administrare sunt vârsta, medicamentele concomitente, disfuncția renală, hepatică sau intestinală și toleranța medicamentului. ABPA, aspergiloză bronhopulmonară alergică; AmB, amfotericina B.

Aspergiloza pulmonară cavitară cronică necesită probabil terapie pe viață, în timp ce durata tratamentului pentru alte forme de aspergiloză cronică sau alergică necesită evaluarea cazului în sine.

Rezistența la unul sau mai mulți azoli, deși rară, se poate dezvolta în timpul tratamentului pe termen lung, iar o cultură pozitivă în timpul terapiei antifungice este o indicație de testare a sensibilității. Glucocorticoizii trebuie utilizați cu precauție în aspergiloza pulmonară cavitară cronică.

Tratamentul chirurgical este important în câteva forme de aspergiloză, incluzând: aspergilomul maxilar și aspergiloamele unice, în cazul cărora intervenția chirurgicală este curativă; aspergiloza invazivă cu afectare osoasă, a valvelor mitrale, a sinusurilor și a zonelor pulmonare proximale; abcesul cerebral; cheratita; și endoftalmita. În sinuzita fungică alergică, îndepărtarea mucusului anormal și a polipilor, cu tratament corticoid local și ocazional sistemic, conduce de obicei la vindecare. Semnele și simptomele persistente sau recurente pot necesita intervenție chirurgicală mai extinsă (etmoidectomie) și posibil terapie antifungică locală. Intervenția chirurgicală este problematică în aspergiloza pulmonară cronică, de obicei având ca rezultat complicații grave. În hemoptizia problematică este preferată embolizarea arterelor bronșice.

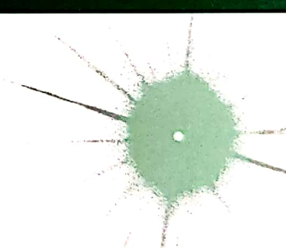
PROFILAXIE

În situațiile în care este prezis un risc moderat sau mare (de exemplu, după terapia de inducere în leucemia mieloidă acută), este general acceptată necesitatea profilaxiei antifungice pentru candidoza superficială și sistemică și pentru aspergiloza invazivă. Fluconazolul este utilizat frecvent în aceste situații, dar nu este activ împotriva *Aspergillus* spp. Capsulele de itraconazol nu sunt eficiente, iar soluția de itraconazol are eficiență modestă. Soluția de posaconazol este mai eficientă. Unele date susțin utilizarea de micafungină i.v. Niciun regim profilactic nu are succes în totalitate.

PROGNOSTIC

Aspergiloza invazivă este vindecabilă dacă are loc reconstrucția imună, în timp ce formele alergică și cronică nu sunt vindecabile. Rata mortalității pentru aspergiloza invazivă este ~50% dacă infecția este tratată, dar 100% dacă nu este diagnosticată. Aspergiloza cerebrală, endocardita cu *Aspergillus* și aspergiloza pulmonară invazivă extensivă bilaterală au prognostic infaust, ca și infecția invazivă la persoanele cu SIDA în stadiu avansat sau cu leucemie recidivată necontrolată și la primitorii de transplant alogen hematopoietic de celule stem.

CAPITOLUL 112
MUCORMICOZA



Brad Spellberg ■ Ashraf S. Ibrahim

Mucormicoza reprezintă un grup de infecții potențial letale, cauzate de fungi din ordinul *Mucorales*. Reclasificarea recentă a eliminat clasa *Zygomycetes* și a plasat ordinul *Mucorales* în subîncrengătura *Mucoromycotina*. Așadar infecția determinată de *Mucorales* este denumită cel mai bine mucormicoză, deși în unele surse încă este utilizat termenul *zigomicoză*. Mucormicoza este foarte invazivă și inexorabil progresivă, având ca rezultat rate mai mari ale morbidității și mortalității (>40%) decât multe alte infecții. Gradul mare de suspiciune este critic pentru diagnostic, iar pentru a optimiza prognosticul este necesară inițierea precoce a terapiei – frecvent înainte de confirmarea diagnosticului.

ETIOLOGIE

Fungii ordinului *Mucorales* fac parte din șase familii, toate cauzând mucormicoză. Dintre *Mucorales*, *Rhizopus oryzae* (din familia *Mucoraceae*) este de departe cea mai frecventă cauză de infecții. Speciile din familia *Mucoraceae* izolate mai rar care determină un spectru similar de infecții includ *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Mycocladus corymbifer* (fostul *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* și speciile *Mucor* (care, în ciuda numelui, sunt o cauză rară de mucormicoză). A fost raportat, de asemenea, un număr în creștere de cazuri de mucormicoză cauzate de infecția cu specia *Cunninghamella* (familia *Cunninghamellaceae*). Cazuri rare

raportate au demonstrat capacitatea fungilor din celelalte familii ale ordinului *Mucorales* de a cauza mucormicoză.

PATOGENEZĂ

Mucorales sunt fungi ubicuitari din mediu, la care oamenii sunt expuși în permanență. Acești fungi cauzează infecție în principal la pacienții cu diabet sau cu defecte ale funcției fagocitare (de exemplu, asociate cu neutropenie sau cu tratament cu glucocorticoizi). Pacienții cu nivel crescut de fier liber, care susține creșterea fungică în ser și în țesuturi, sunt de asemenea în risc crescut de mucormicoză. La pacienții cu încărcătură mare de fier cu insuficiență renală în stadiu terminal, tratamentul cu deferoxamină predispune la dezvoltarea mucormicozei diseminate rapid fatale; acest agent, un chelator de fier pentru om, funcționează ca un siderofor fungic, furnizând direct fier pentru *Mucorales*. În plus, pacienții cu cetoacidoză diabetică (CAD) au risc mare de dezvoltare a mucormicozei rinocerebrale. Acidoza determină disocierea fierului de proteinele serice care îl sechestrează, având drept rezultat facilitarea supraviețuirii fungice și creșterea virulenței. Probabil hiperglicemia din timpul CAD contribuie, de asemenea, la creșterea riscului de mucormicoză prin asocierea sa cu defecte ale funcției fagocitare puțin caracterizate.

EPIDEMIOLOGIE

Mucormicoza apare tipic la pacienții cu diabet zaharat, cu transplant de organ solid sau de celule stem hematopoietice (TCSH), cu neutropenie prelungită sau cu malignitate. La pacienții supuși TCSH, mucormicoza apare cel puțin la fel de frecvent în timpul perioadei non-neutropenice ca în perioadele cu neutropenie, probabil din cauza tratamentului cu glucocorticoizi sau a bolii grefă contra gazdă. Mucormicoza poate apărea ca infecție cutanată izolată sau subcutanată la indivizii cu imunitatea normală după contaminarea traumatică cu sol sau vegetație, după macerarea pielii de către o suprafață umedă sau în context nosocomial, prin intermediul cateterelor intravenoase sau al injecțiilor subcutanate.

Pacienții care primesc profilaxie antifungică cu itraconazol sau voriconazol pot avea risc mare de mucormicoză. Aceștia se prezintă tipic cu mucormicoză diseminată, cea mai letală formă a bolii. La pacienții care primesc profilaxie cu posaconazol sau echinocandine a fost descrisă în mod repetat mucormicoza de breșă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Mucormicoza poate fi împărțită în cel puțin șase categorii, pe baza prezentării clinice sau a afectării unui anume loc anatomic: rinocerebrală, pulmonară, cutanată, gastrointestinală, diseminată și diversă. Aceste categorii de mucormicoză invazivă tind să afecteze pacienții cu defecte de apărare specifice. De exemplu, pacienții cu CAD dezvoltă în mod tipic forma rinocerebrală și mult mai rar boala pulmonară sau diseminată. Prin contrast, mucormicoza pulmonară apare mai frecvent la pacienții cu leucemie care primesc chimioterapie și sunt supuși TCSH.

Mucormicoza rinocerebrală continuă să fie cea mai frecventă formă de boală. Majoritatea cazurilor apar la pacienții cu diabet, deși asemenea cazuri (probabil cauzate de utilizarea glucocorticoizilor) sunt descrise din ce în ce mai frecvent în contextul transplantului. Simptomele inițiale ale mucormicozei rinocerebrale sunt nespecifice și includ durere oculară sau facială și paralizie facială, urmate de hiperemie conjunctivală, vedere neclară și edem al țesuturilor moi. Febra poate lipsi în până la jumătate dintre cazuri, în timp ce numărul de leucocite este în mod tipic crescut cât timp măduva hematopoietică funcționează normal. Netratată, infecția diseminează de obicei de la sinusul etmoidal la orbită, având ca rezultat compromiterea funcției musculaturii extraoculare și exoftalmie, tipic cu chemozis. Debutul semnelor și al simptomelor la ochiul contralateral, cu exoftalmie bilaterală, chemozis, cecitate și oftalmoplegie, este prevestitor și sugerează dezvoltarea trombozei de sinus cavernos.

La inspecție țesutul afectat poate apărea normal în timpul stadiilor incipiente de răspândire fungică și ulterior progresează la faza eritematoasă cu sau fără edem, înainte de debutul unei colorații violacee și, în final, a dezvoltării unei escare necrozate negre. Uneori infecția se poate extinde de la sinusuri la cavitatea bucală și produce ulcerații necrozate dureroase ale palatului dur, dar acestea sunt un semn tardiv, care sugerează infecția extinsă.

Mucormicoza pulmonară este a doua manifestare ca frecvență. Simptomele includ dispnee, tuse și durere toracică; febra este prezentă frecvent, dar nu întotdeauna. Angioinvazia are ca rezultat necroză, cavitație și/sau hemoptizie. La radiografia toracică se pot observa condensare lobară, mase izolate, boală nodulară, cavități sau infarcte în formă de pană. CT toracică de înaltă rezoluție este cea mai bună metodă de determinare a extensiei mucormicozei pulmonare și poate evidenția prezența infecției înainte să fie decelabilă pe radiografia toracică. În contextul cancerului, când mucormicoza poate fi dificil de diferențiat de aspergiloză, prezența a peste 10 noduli pulmonari, a revărsatului pleural sau a sinuzitei concomitente face diagnosticul de mucormicoză mai probabil. Este esențială diferențierea mucormicozei de aspergiloză cât mai rapid, întrucât tratamentul celor două diferă. Într-adevăr, voriconazolul – tratamentul de primă linie pentru aspergiloză – exacerbează mucormicoza la modelele de șoareci și de muște.

Mucormicoza cutanată poate apărea ca urmare a implantării externe a fungului sau prin diseminare hematogenă. Infecțiile legate de implantarea externă au fost descrise în contextul expunerii la sol după traume (de exemplu, într-un accident rutier), al plăgii penetrante produse de plante (de exemplu, un spin), al injectării de medicamente (de exemplu, insulină), al inserției de catetere, al pansamentelor chirurgicale contaminate și al utilizării unei benzi de fixare a sondelor endotraheale. Afectarea cutanată poate fi intens invazivă, penetrantă în mușchi, în fascii sau chiar în os. În mucormicoză, fasciita necrozantă are o rată de mortalitate de aproape 80%. Leziunile cutanate necrozate în contextul diseminării hematogene sunt, de asemenea, asociate cu o rată a mortalității extrem de mare. Totuși, cu debridare locală promptă, agresivă, mucormicoza cutanată izolată are un prognostic favorabil și o rată a mortalității mică.

Mucormicoza gastrointestinală a apărut la nou-născuții prematuri în asociere cu boala diseminată și cu enterocolita necrozantă; a fost descrisă mai rar la adulții cu neutropenie

sau alte boli imunosupresive. În plus, afectarea gastrointestinală a fost raportată ca un proces nosocomial după administrarea de medicație omogenizată cu aplicatoare din lemn contaminate. Cele mai frecvente simptome sunt durerea și distensia abdominale nespecifice, asociate cu greață și vărsături. Sângerarea gastrointestinală este frecventă, iar la endoscopie se pot observa formațiuni ulcerate în stomac. Boala poate progresa la perforație viscerală, cu rate de mortalitate extrem de mari.

Mucormicoza diseminată hematogen poate proveni din orice loc primar de infecție. Cel mai comun loc de diseminare este creierul, dar leziunile metastatice pot fi întâlnite în orice alt organ. Rata mortalității asociate cu diseminarea cerebrală se apropie de 100%. Chiar și fără implicarea sistemului nervos central (SNC), rata mortalității pentru mucormicoza diseminată depășește 90%. Formele diverse de mucormicoză pot afecta orice loc, incluzând oasele, mediastinul, traheea, rinichii și (în asociere cu dializa) peritoneul.

DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticul mucormicozei este necesar un grad mare de suspiciune. Din nefericire, seriile de cazuri de autopsie au demonstrat că până la jumătate dintre cazuri sunt diagnosticate abia post-mortem. Din cauza faptului că *Mucorales* există în mediul înconjurător, diagnosticul cert necesită o cultură pozitivă dintr-un loc steril (de exemplu, aspirat pe ac, probă de biopsie tisulară sau lichid pleural) sau dovada histopatologică a mucormicozei invazive. Diagnosticul probabil de mucormicoză poate fi pus prin cultura dintr-un loc nesteril (de exemplu, spută sau lavaj bronhoalveolar) când un pacient are factorii de risc specifici, precum și dovezi clinice și radiologice ale bolii. Totuși, având în vedere necesitatea imperioasă de administrare precoce a tratamentului, pacientul trebuie tratat cât timp este așteptată confirmarea diagnosticului.

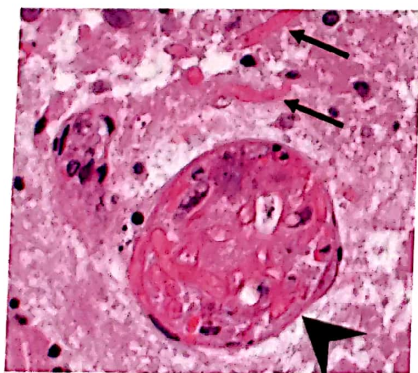
Biopsia cu examinare histopatologică rămâne cea mai sensibilă și specifică metodă pentru diagnosticul cert **(Fig. 112-1)**. Biopsia evidențiază hife caracteristice neseptate, late (≥6-30 μm), cu aspect de panglică, cu perete gros, care se ramifică în unghiuri drepte. Alți fungi, incluzând speciile *Aspergillus*, *Fusarium* și *Scedosporium*, au septuri, sunt mai subțiri și se ramifică în unghiuri ascuțite. Deoarece pot apărea septuri artificiale, ca rezultat al plierii țesutului în timpul prelucrării (care poate modifica și aspectul unghiului de ramificare), lățimea și forma de panglică a fungului sunt trăsăturile cele mai specifice, distinctive pentru mucormicoză. *Mucorales* se vizualizează cel mai eficient cu colorațiile PAS (acid periodic Schiff) sau argentică cu metenamină (Grocott-Gömöri) sau, dacă încărcătura de microorganisme este mare, cu hematoxilină-eozină. În timp ce ordinul *Mucorales* se poate identifica prin histopatologie, specia poate fi identificată doar prin cultură. PCR este studiată ca instrument diagnostic, dar nu este încă aprobată de FDA în acest scop și nu este disponibilă pe scară largă.

Din nefericire, culturile sunt pozitive în mai puțin de jumătate dintre cazurile de mucormicoză. Totuși, *Mucorales* nu sunt organisme pretențioase și au tendința de a crește rapid (în 48 de ore) pe mediile de cultură. Explicația probabilă pentru sensibilitatea mică a culturii este faptul că *Mucorales* formează structuri filamentoase lungi, care sunt distruse de omogenizarea țesutului – metoda standard de preparare a culturii tisulare în laboratorul de microbiologie clinică. De aceea, laboratorul trebuie înștiințat când se suspectează diagnosticul de mucormicoză, iar țesutul trebuie mai degrabă secționat și plasat în mijlocul plăcii de cultură, decât omogenizat.

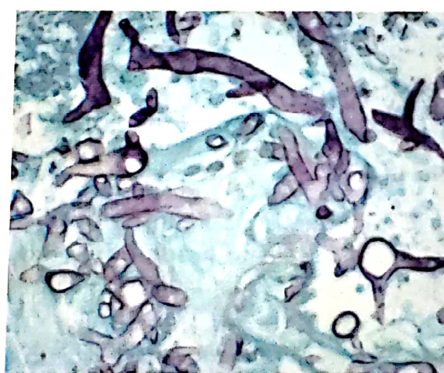
Tehnicile imagistice evidențiază modificări discrete care subestimează extensia bolii. De exemplu, cea mai frecventă modificare pe CT sau IRM a craniului sau a sinusurilor unui pacient cu mucormicoză rinoorbitară este sinuzita, care nu se poate distinge de sinuzita bacteriană. De asemenea, este frecventă lipsa detecției anomaliilor oaselor sinusurilor, în ciuda dovezii clinice de boală progresivă. IRM este mai sensibilă (~80%) decât CT pentru detectarea afectării orbitei sau a SNC. Pacienții cu risc mare ar trebui să fie supuși endoscopiei și/sau explorării chirurgicale, cu biopsia zonei suspectate de infecție. Dacă se suspectează mucormicoza, trebuie inițiată terapia cu un agent antifungic polienic în timp ce este așteptată confirmarea diagnostică.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Alte infecții fungice, incluzându-le pe cele cu *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* și *Dematiaceae* (organisme pigmentate brun din sol), pot cauza sindroame clinice identice



A



B

FIGURA 112-1

Secțiuni histopatologice de *Rhizopus oryzae* în creierul infectat. ***A.*** Hife late, cu aspect de panglică, neseptate, în parenchim (*săgeți*) și un vas de sânge trombozat cu hife multiple intravasculare (*vârful săgeții*) (hematoxilină-eozină). ***B.*** Hife extinse, late, cu aspect de panglică, invadând parenchimul (colorația argentică Gömöri).

cu mucormicoza. Examinarea histopatologică permite de obicei diferenţierea *Mucorales* de aceste microorganisme, iar cultura pozitivă permite identificarea certă a speciei. Este important să se diferenţieze *Mucorales* de aceşti alţi fungi, deoarece tratamentul antifungic preferat diferă (poliene pentru *Mucorales versus* triazoli cu spectru extins pentru majoritatea mucegaiurilor septate). Entomoftoromicozele determinate de *Basidiobolus* şi *Conidiobolus* (fungi grupaţi în trecut în ordinul *Mucorales*, clasa *Zygomycete*) pot cauza, de asemenea, sindroame clinice identice. Aceşti fungi pot părea asemănători histopatologic cu *Mucorales* şi pot fi distinşi cu uşurinţă de aceştia din urmă prin cultură.

La un pacient cu sinuzită şi exoftalmie trebuie excluse celulita orbitară şi tromboza de sinus cavernos provocate de bacterii patogene (cel mai frecvent *Staphylococcus aureus*, dar şi streptococi şi specii Gram-negative). *Klebsiella rhinoscleromatis* este o cauză rară de rinosclerom facial indolent, care poate fi similar mucormicozei. În final, sindromul Tolosa-Hunt determină oftalmoplegie dureroasă, ptoză, cefalee şi inflamaţia sinusului cavernos; pot fi necesare biopsiile şi urmărirea clinică pentru a distinge sindromul Tolosa-Hunt de mucormicoză, prin lipsa progresiei primei entităţi.

TRATAMENT Mucormicoza

PRINCIPII GENERALE Tratarea cu succes a mucormicozei necesită patru paşi: (1) diagnosticul precoce; (2) înlăturarea factorilor de risc predispozanţi, dacă este posibil; (3) debridarea chirurgicală; şi (4) terapia antifungică promptă. Diagnosticul precoce al mucormicozei este extrem de important, deoarece iniţierea precoce a terapiei este asociată cu ameliorarea prognosticului. De asemenea, este crucial să se inverseze (sau să se prevină) deficienţele de imunitate ale gazdei pe parcursul tratamentului (de exemplu, prin stoparea sau reducerea dozelor de medicaţie imunosupresivă sau prin instituirea rapidă a normoglicemiei şi a echilibrului acido-bazic). În fine, este recomandat să fie evitată administrarea de fier pacienţilor cu mucormicoză activă, deoarece fierul exacerbează infecţia la modelele animale.

Tromboza vaselor de sânge şi necroza tisulară adiacentă în timpul mucormicozei pot avea ca rezultat penetrarea redusă a agentului antifungic la locul infecţiei. Aşadar debridarea ţesuturilor necrozate este extrem de importantă pentru eradicarea completă a bolii. S-a observat (prin regresie logistică şi în serii de cazuri multiple) că intervenţia chirurgicală este o variabilă independentă pentru prognosticul favorabil al pacienţilor cu mucormicoză. Nu s-au definit extensia şi momentul debridării chirurgicale, necesare optimizării prognosticului acestora. Datele limitate dintr-un studiu retrospectiv susţin utilizarea criosecţiunilor obţinute intraoperator pentru a delimita marginile ţesutului infectat, cu cruţarea ţesuturilor fără semne de infecţie. De obicei, pentru managementul mucormicozei este necesară o echipă multidisciplinară, formată dintr-un medic internist, un specialist în boli infecţioase şi un chirurg specializat pe zona afectată de infecţie.

TERAPIA ANTIFUNGICĂ Terapia antifungică primară pentru mucormicoză trebuie să fie bazată pe un agent antimicrobian polienic (**Tabelul 112-1**), exceptând poate infecţia uşoară, localizată (de exemplu, infecţia cutanată suprafascială izolată), la pacienţii imunocompetenţi, care a fost îndepărtată chirurgical. Amfotericina B (AmB) dezoxicolat rămâne singurul agent antifungic aprobat pentru tratamentul mucormicozei. Totuşi, formulările lipidice de AmB sunt mult mai puţin nefrotoxice, pot fi administrate în doze mai mari şi pot fi mai eficiente decât AmB dezoxicolat în acest scop.

Dozarea optimă pentru tratamentul antifungic al mucormicozei nu se cunoaşte. Dozele de iniţiere de 1 mg/kgc pe zi de AmB dezoxicolat şi de 5-7,5 mg/kgc pe zi pentru AmB lipozomală (LAmB) şi amfotericină B complex lipidic (ABLC) sunt administrate frecvent la adulţi şi copii. Nu este clar dacă dozele mai mari aduc un beneficiu suplimentar. Totuşi, poate fi luată în calcul creşterea dozei de LAmB la 10 mg/kgc pe zi pentru mucormicoza SNC, având în vedere penetrarea limitată a polienelor la nivel cerebral. Având în vedere lipsa datelor relevante, nu este recomandată mărirea dozei de ABLC peste 7,5 mg/kgc pe zi.

Combinaţiile echinocandină-polienă lipidică au îmbunătăţit rata de supravieţuire în rândul şoarecilor cu mucormicoză diseminată (inclusiv afectarea SNC) şi au fost asociate cu prognostic semnificativ mai bun decât monoterapia cu polienă într-un studiu retrospectiv mic care a implicat în primul rând pacienţi diabetici cu mucormicoză rino-orbito-cerebrală. Deşi terapia combinată poate fi luată în calcul pe baza acestor date limitate, este nevoie de studii clinice specifice pentru a stabili dacă ea oferă un avantaj real faţă de monoterapie în mucormicoză.

Spre deosebire de deferoxamină, chelatorul de fier deferasirox este fungicid pentru tulpinile de *Mucorales* izolate în clinică. La şoarecii cu CAD şi mucormicoză diseminată, terapia combinată deferasirox-LAmB a determinat ameliorarea sinergică a ratelor de supravieţuire. De curând a fost încheiată înrolarea într-un studiu de siguranţă/eficacitate dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, de fază II pentru terapia adjuvantă cu deferasirox (20 mg/kgc pe zi, timp de 14 zile) [Studiul Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor), NCT00419770]; este posibil ca acesta să elucideze potenţialele riscuri şi beneficii ale terapiei cu chelatori de fier pentru mucormicoză.

Posaconazol este singurul azol aprobat de FDA cu activitate *in vitro* împotriva *Mucorales*. Totuşi, datele de farmacocinetică/farmacodinamică nasc îngrijorări legate de fiabilitatea obţinerii *in vivo* a unor niveluri adecvate de posaconazol administrat oral. În plus, s-a demonstrat că posaconazolul este mai puţin eficient decât AmB pentru tratamentul mucormicozei la rozătoare şi nu este superior administrării de placebo pentru infecţia cu *R. oryzae* la murine. De asemenea, combinaţia terapeutică posaconazol-polienă nu este superioară monoterapiei cu polienă pentru mucormicoza la rozătoare.

TABELUL 112-1

OPŢIUNILE ANTIFUNGICE DE PRIMĂ LINIE PENTRU TRATAMENTUL MUCORMICOZEI[a]

MEDICAMENTUL	DOZELE RECOMANDATE	AVANTAJE ŞI STUDIILE CARE LE SUSŢIN	DEZAVANTAJE
Terapia antifungică primară			
AmB dezoxicolat	• 1–1,5 mg/kgc o dată pe zi	• Peste 5 decenii de experienţă clinică • Ieftin • Singurul agent aprobat pentru tratamentul mucormicozei	• Foarte toxic • Penetrare redusă în SNC
LAmB	• 5–10 mg/kgc o dată pe zi	• Mai puţin nefrotoxic decât AmB dezoxicolat • Penetrare mai bună în SNC decât AmB dezoxicolat sau ABLC • Prognostic mai bun decât în cazul AmB dezoxicolat la modelele murine şi într-un studiu clinic retrospectiv	• Scump
ABLC	• 5–7,5 mg/kgc o dată pe zi	• Mai puţin nefrotoxic decât AmB dezoxicolat • Datele de la rozătoare şi datele clinice retrospective sugerează beneficiul terapiei combinate cu echinocandine	• Scump • Posibil mai puţin eficient decât LAmB pentru infecţia SNC
Terapia combinată primară[b]			
Caspofungină *plus* polienă lipidică	• 70 mg i.v. doza de încărcare, apoi 50 mg/zi timp de ≥2 săptămâni • 50 mg/m^2 i.v. la copii	• Profil de toxicitate favorabil • Sinergic în mucormicoza diseminată la rozătoare • Datele clinice retrospective sugerează prognostic superior pentru mucormicoză rino-orbito-cerebrală	• Date clinice foarte limitate privind terapia combinată
Micafungină sau anidulafungină *plus* polienă lipidică	• 100 mg/zi timp de ≥2 săptămâni • Micafungină: 4 mg/kgc o dată pe zi la copii • Micafungină: 10 mg/kgc o dată pe zi la nou-născuţii cu greutate mică la naştere • Anidulafungină: 1,5 mg/kgc o dată pe zi la copii	• Profil de toxicitate favorabil • Sinergie cu LAmB în mucormicoza diseminată la modelul murin	• Nu există date clinice
Deferasirox *plus* polienă lipidică	• 20 mg/kgc p.o. o dată pe zi timp de 2–4 săptămâni	• Puternic fungicid împotriva *Mucorales in vitro* • Sinergic cu LAmB la modelul murin cu mucormicoză diseminată	• Disponibil doar sub formă enterală • Nu există date clinice; studiu clinic de fază II încheiat

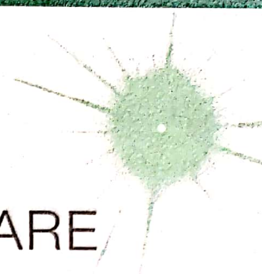
[a]Terapia primară trebuie să includă în general o polienă. Regimurile fără polienă pot fi potrivite pentru pacienţii ce refuză terapia cu polienă sau pentru cei relativ imunocompetenţi cu afectare uşoară (de exemplu, cu infecţie cutanată suprafascială izolată), care poate fi îndepărtată chirurgical.
[b]Sunt necesare studii randomizate prospective pentru a confirma beneficiul sugerat (în studiile pe animale şi în studiile retrospective mici pe oameni) al terapiei combinate în mucormicoză. Nu este recomandată creşterea dozei niciunei echinocandine, din cauza pierderii paradoxale a beneficiului terapiei combinate la doze de echinocandină ≥3 mg/kgc o dată pe zi.
Abrevieri: ABLC, complex lipidic AmB; AmB, amfotericina B; SNC, sistemul nervos central; LAmB, AmB lipozomală.
Sursă: Retipărit după B Spellberg *et al.*: Clin Infect Dis 48:1743, 2009.

Rolul citokinelor recombinate şi al transfuziilor cu neutrofile în tratamentul primar al mucormicozei nu este clar. Date limitate indică faptul că oxigenul hiperbaric poate fi util în centrele cu expertiza tehnică şi dotările adecvate.

În general terapia antifungică pentru mucormicoză trebuie continuată până la atingerea următoarelor obiective: (1) rezoluţia semnelor şi a simptomelor clinice ale infecţiei; (2) rezoluţia sau stabilizarea semnelor radiologice reziduale ale bolii pe imagistica seriată; şi (3) rezoluţia imunodepresiei subiacente. Pentru pacienţii cu mucormicoză care primesc medicaţie imunosupresivă, profilaxia secundară antifungică este continuată în mod tipic cât timp este administrat regimul cu imunosupresive.

CAPITOLUL 113

MICOZELE SUPERFICIALE ȘI MICOZELE SISTEMICE MAI RARE



Carol A. Kauffman

MICOZELE ENDEMICE (FUNGII DIMORFI)

Fungii dimorfi există în nișe discrete din mediu ca mucegaiuri care produc conidii, forma lor infectantă. În țesuturi și la temperaturi de peste 35°C, mucegaiul se convertește la forma de levură (drojdie). Alte micoze endemice – histoplasmoza, coccidioidomicoza și blastomicoza – sunt discutate în Cap. 106, 107, respectiv 108.

SPOROTRICOZA

Agentul etiologic

Sporothrix schenckii este un fung dimorf termic care se găsește în întreaga lume în mușchiul de turbă (*Sphagnum*), în vegetația în descompunere și în sol.

Epidemiologie și patogeneză

Sporotricoza infectează cel mai frecvent persoanele care participă la activități în aer liber, precum drumețiile, grădinăritul sau pomicultura. Animalele infectate, în special pisicile, pot transmite *S. schenckii* la om. În general sporotricoza este o infecție localizată a pielii și a țesutului subcutanat care apare după inocularea traumatică a conidiilor. Sporotricoza articulară este rară, apare cel mai frecvent la bărbații de vârstă medie consumatori de alcool, iar sporotricoza pulmonară apare aproape exclusiv la persoanele cu bronhopneumonie obstructivă cronică ce au inhalat microorganismul din mediu. Diseminarea are loc rareori, aproape întotdeauna la pacienții grav imunocompromiși, mai ales la cei cu SIDA.

Manifestări clinice

La câteva zile sau săptămâni după inoculare, local se dezvoltă o papulă, care ulterior ulcerează, dar nu este foarte dureroasă. Leziuni similare apar treptat de-a lungul vaselor limfatice, proximal de leziunea inițială. Unii pacienți dezvoltă o leziune cutanată fixată, care poate fi verucoasă sau ulcerativă și rămâne localizată, fără extensie limfatică. Diagnosticul diferențial al sporotricozei limfocutanate include nocardioza, tularemia, infecția cu micobacterii non-tuberculoase (în special *Mycobacterium marinum*) și leishmanioza. Sporotricoza osteoarticulară se poate manifesta ca sinovită cronică sau artrită septică. Sporotricoza pulmonară trebuie diferențiată de tuberculoză sau de alte pneumonii fungice. Sporotricoza diseminată este caracterizată de numeroase leziuni cutanate ulcerate, cu sau fără diseminare la viscere [inclusiv la sistemul nervos central (SNC)].

Diagnostic

De obicei *S. schenckii* crește ușor ca mucegai când materialul dintr-o leziune cutanată este incubat la temperatura camerei. Examinarea histopatologică a materialului bioptic evidențiază reacție piogenă și granulomatoasă mixtă, iar uneori sunt vizualizate, la colorații speciale, levuri mici, ovale sau în formă de trabuc. Testarea serologică nu este utilă.

Tratament și prognostic

Au fost publicate ghiduri pentru managementul diverselor forme de sporotricoză de către Societatea de Boli Infecțioase din America (**Tabelul 113-1**). Medicamentul de elecție pentru sporotricoza limfocutanată este itraconazol. Fluconazol este mai puțin eficient; voriconazol și posaconazol nu au fost utilizate pentru sporotricoză. Soluția saturată de iodură de potasiu (SSIK) este, de asemenea, eficientă pentru infecția limfocutanată și costă mult mai puțin decât itraconazol. Totuși, SSIK este prost tolerată din cauza reacțiilor adverse, incluzând gust metalic, tumefacția glandelor salivare, erupție și febră. Terbinafina pare să fie eficientă, dar a fost utilizată la puțini pacienți. Tratamentul pentru sporotricoza limfocutantată este continuat timp de 2-4 săptămâni după ce leziunea s-a remis, de obicei în total 3-6 luni. Formele de sporotricoză pulmonară și osteoarticulară se tratează cu itraconazol timp de cel puțin un an. Infecția pulmonară severă și sporotricoza diseminată,

TABELUL 113-1

TRATAMENTUL RECOMANDAT PENTRU MICOZELE ENDEMICE

BOALA	TERAPIA DE PRIMĂ LINIE	ALTERNATIVE/COMENTARII
Sporotricoză		
Cutanată, limfocutanată	Itraconazol, 200 mg/zi până la 2-4 săptămâni după ce leziunile se remit	SSIK, doze crescătoare[a] Terbinafină, 500 mg de două ori pe zi
Pulmonară, osteoarticulară	Itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni	AmB lipidică[b] pentru afectarea pulmonară severă până la stabilizare; ulterior itraconazol.
Diseminată, a sistemului nervos central	AmB lipidică[b] timp de 4–6 săptămâni	Itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, după AmB timp de 12 luni Întreținere cu itraconazol pentru pacienții cu SIDA: 200 mg/zi până când numărul de limfocite T CD4+ este >200/µL timp de 12 luni
Paracoccidioidomicoză		
Cronică (forma la adult)	Itraconazol, 100–200 mg/zi timp de 6-12 luni	TMP-SMX, 160/800 mg de două ori pe zi, timp de 12-36 de luni
Acută (forma juvenilă)	AmB[c] până la ameliorare	Itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, după AmB timp de 12 luni
Peniciloză		
Ușoară sau moderată	Itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni	Întreținere cu itraconazol pentru pacienții cu SIDA: 200 mg/zi până când numărul de limfocite T CD4+ este >100/µL timp de 6 luni
Severă	AmB[c] până la ameliorare	Itraconazol, 200 mg de două ori pe zi, după AmB timp de 12 săptămâni Întreținere cu itraconazol: ca și pentru afectarea ușoară sau moderată

[a] Doza inițială este de 5-10 picături în apă sau în suc, de trei ori pe zi. Dozele se cresc săptămânal cu 10 picături per doză, în funcție de toleranță, până la 40-50 de picături de trei ori pe zi.
[b] Doza de AmB lipidică este de 3-5 mg/kgc zilnic; dozele mai mari trebuie utilizate când este afectat sistemul nervos central.
[c] Doza de AmB dezoxicolat este de 0,6-1 mg/kgc zilnic.
Abrevieri: AmB, amfotericina B; SSIK, soluție saturată de iodură de potasiu; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

inclusiv cea care afectează SNC, se tratează inițial cu amfotericina B (AmB), urmată de itraconazol după ce se observă ameliorare. La pacienții cu SIDA se recomandă terapie de susținere cu itraconazol toată viața. Rata de succes a tratamentului sporotricozei limfocutanate este 90-100%, dar alte forme ale bolii răspund mai slab la terapia antifungică.

PARACOCCIDIOIDOMICOZA

Agentul etiologic

Paracoccidioides braziliensis este un fung termic dimorf, endemic în zonele umede ale Americii Centrale și de Sud, în special în Brazilia.

Epidemiologie și patogeneză

Raportul masculin/feminin variază foarte mult, de la 14:1 la 70:1 (în zonele rurale din Brazilia). Majoritatea pacienților sunt bărbați de vârstă medie sau vârstnici din zonele rurale. Paracoccidioidomicoza apare după inhalarea conidiilor din aerosoli întâlnite în mediu. La majoritatea pacienților boala se dezvoltă rar la momentul inițial al infecției, dar apare câțiva ani mai târziu, probabil după reactivarea unei infecții latente.

Manifestări clinice

Două mari sindroame sunt asociate cu paracoccidioidomicoza: forma acută sau juvenilă și forma cronică sau a adultului. Forma acută este rară, apare mai ales la persoanele cu vârsta sub 30 de ani și se manifestă ca o infecție diseminată a sistemului reticuloendotelial. Indivizii imunodeprimați pot manifesta, de asemenea, această formă de boală rapid progresivă. Forma cronică de paracoccidioidomicoză reprezintă circa 90% dintre cazuri și afectează predominant bărbații mai în vârstă. Manifestarea primară este afectarea pulmonară progresivă, mai ales în lobii inferiori, cu fibroză. Leziunile cutaneomucoase ulcerate și nodulare în cavitatea nazală și bucală – o altă manifestare a paracoccidioidomicozei cronice – trebuie diferențiate de leishmanioză (Cap. 122) și de carcinomul scuamocelular.

Diagnostic

Diagnosticul este pus prin creşterea microorganismului în cultură. Diagnosticul prezumtiv poate fi pus pe baza detecției levurii cu perete gros distinctiv, cu multipli muguri cu baza de implantare îngustă, atașați circumferențial, în materialul purulent sau în biopsiile tisulare.

Tratament și prognostic

Medicamentul de elecție pentru paracoccidioidomicoză este itraconazol (Tabelul 113-1). Și ketoconazolul este eficient, dar mai toxic; voriconazolul și posaconazolul au fost utilizați cu succes în câteva cazuri. Și sulfonamidele sunt eficiente și sunt cele mai ieftine, dar răspunsul este mai lent și rata de recidivă mai mare. Pacienții grav bolnavi ar trebui tratați inițial cu AmB. Pacienții cu paracoccidioidomicoză au un răspuns foarte bun la terapie, dar fibroza pulmonară este adesea progresivă la cei cu boală cronică.

PENICILIOZA

Agentul etiologic

Penicilliun marneffei este un fung termic dimorf, endemic în solul unor zone din Vietnam, din Thailanda și din alte câteva țări din sud-estul Asiei.

Epidemiologie și patogeneză

Epidemiologia penicilozei este legată de șobolanii de bambus care sunt infectați cu fungul, însă rareori au boală manifestă. Boala apare mai des la persoanele care locuiesc în zonele rurale unde se întâlnesc șobolani, dar nu există dovezi ale transmiterii directe a infecției de la șobolani la om. Infecția este rară la gazdele imunocompetente și majoritatea cazurilor sunt raportate la persoanele care au SIDA avansat. Infecția rezultă în urma inhalării conidiilor din mediul înconjurător. Microorganismele se transformă în faza de levură în plămâni și apoi se răspândesc hematogen către sistemul reticuloendotelial.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale penicilozei le imită pe cele ale histoplasmozei diseminate și includ febră, astenie, scădere ponderală, dispnee, diaree (în unele cazuri), limfadenopatie, hepatosplenomegalie și leziuni cutanate, care apar ca papule și adesea se ombilichează și se aseamănă cu *molluscum contagiosum* (Cap. 88).

Diagnostic

Penicilioza este diagnosticată prin cultura *P. marneffei* din sânge sau din probe de biopsie cutanată, de măduvă osoasă sau de ganglioni limfatici. Microorganismele cresc de obicei într-o săptămână ca un mucegai care produce un pigment roșu, distinctiv. Examinarea histopatologică a țesuturilor și a frotiurilor sangvine sau a materialului din leziunile cutanate evidențiază microorganisme ovale sau eliptice cu aspect de levuri, cu septare centrală, și poate pune rapid diagnosticul prezumtiv.

Tratament și prognostic

Pacienții cu afectare severă trebuie tratați inițial cu AmB, până la ameliorare; terapia poate fi înlocuită atunci cu itraconazol (Tabelul 113-1). Pacienții cu simptome ușoare pot fi tratați de la început cu itraconazol. Pentru pacienții cu SIDA este recomandată terapia de susținere cu itraconazol până când reconstrucția imună (legată de tratamentul cu succes al infecției cu HIV cu medicamente antiretrovirale) este clară. Netratată, penicilioza diseminată este de obicei fatală. Cu tratament, rata de mortalitate este de circa 10%.

FEOHIFOMICOZELE

În aceste microorganisme frecvent întâlnite în sol (numite și fungi *dematiacee*), melanina determină culoarea pigmentată intens (maro sau negru) a hifelor și/sau a conidiilor. Termenul *feohifomicoză* este utilizat pentru a descrie orice infecție cu un mucegai pigmentat. Această definiție cuprinde două sindroame specifice – eumicetomul și cromoblastomicoza –, precum și toate celelalte tipuri de infecții cauzate de aceste microorganisme. Este important de observat că eumicetoamele pot fi determinate de mucegaiuri hialine, precum și de mucegaiuri brun-negre, și că doar aproape jumătate dintre toate micetoamele sunt cauzate de fungi. Restul sunt determinate de *Actinomycetes* (Cap. 67). Majoritatea acestor fungi determină infecții subcutanate localizate după inocularea directă, dar se produc și infecția diseminată și infecții viscerale focale grave, în special la pacienții imunodeprimați.

Agenții etiologici

Un număr mare de mucegaiuri pigmentate poate cauza infecția la om. Toate se găsesc în sol sau pe plante și unele determină boli ale plantelor cu răsunet economic important. Cele mai frecvente cauze de eumicetom sunt speciile *Madurella*, dar și mucegaiurile hialine, precum speciile *Scedosporium*, determină acest sindrom. Speciile *Fonsecaea* și *Cladophialophora* sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de cromoblastomicoză. Infecția diseminată și infecțiile viscerale focale sunt cauzate de o varietate de fungi *dematiacee*; speciile *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia* și *Wangiella* sunt printre cele mai frecvente mucegaiuri raportate că determină infecție la om.

Epidemiologie și patogeneză

Majoritatea infecțiilor, inclusiv toate cazurile de eumicetom și cromoblastomicoză, sunt dobândite prin inocularea prin piele. Aceste două sindroame se întâlnesc aproape exclusiv în zonele tropicale și subtropicale și se produc mai ales la lucrătorii din mediul rural expuși frecvent la microorganisme. Inhalarea în tractul respirator superior sau inferior conduce la infecția localizată a sinusurilor și, la pacienții imunodeprimați, la pneumonie și uneori la

diseminare hematogenă. Unele microorganisme, mai exact *Cladophialophora bantina* și *Rhinocladiella mackensiei*, sunt neurotrope și există posibilitatea să determine infecții ale SNC.

Manifestări clinice

Eumicetomul este o infecție cronică cutanată și subcutanată, apărută de obicei la extremitățile inferioare și caracterizată de edem, dezvoltarea de traiecte fistuloase sinuoase și aspectul granular, ce reprezintă de fapt colonii de fungi eliminate din traiectul sinuos. Pe măsură ce infecția progresează, sunt afectate fascia adiacentă și structurile osoase. Boala este indolentă și desfigurantă, progresând lent pe parcursul anilor. Complicațiile includ fracturi ale oaselor infectate și suprainfecții bacteriene.

Cromoblastomicoza este o infecție subcutanată indolentă, caracterizată de leziuni nodulare, verucoase sau plate nedureroase, care apar predominant pe membrele inferioare și cresc progresiv pe parcursul lunilor sau al anilor. Aproape niciodată nu există extensie la structurile adiacente, cum se observă în cazul eumicetomului. Consecințele pe termen lung includ suprainfecția bacteriană, limfedemul cronic și (rar) apariția carcinomului scuamocelular.

Mucegaiurile dematiacee constituie cea mai frecventă cauză de sinuzită fungică alergică și o cauză mai rară de sinuzită fungică invazivă. Cheratita apare prin inocularea corneei. Mulți pacienți, inclusiv unii imunocompromiși, dezvoltă doar infecție localizată manifestată prin leziuni subcutanate pseudochistice la locul inoculării. Alți pacienți imunodeprimați au pneumonie și infecție diseminată, inclusiv afectarea SNC, și sunt grav bolnavi.

Diagnostic

Diagnosticul specific al infecției cu un mucegai pigmentat este pus prin creșterea microorganismului pe cultură. Totuși, în cazul eumicetomului se poate face o tentativă de diagnostic clinic când un pacient se prezintă cu o leziune caracterizată de edem, traiect sinuos și aspect granular. Examinarea histopatologică și cultura sunt necesare pentru a ne asigura că agentul etiologic este un mucegai, nu o actinomicetă. În cromoblastomicoză diagnosticul constă în evidențierea histopatologică a corpusculilor sclerotici în țesuturi; cultura stabilește doar care mucegai pigmentat cauzează infecția. Corpusculii sclerotici (scleroții) sunt forme fungice septate, brun închis, cu perete gros, care se aseamănă cu levurile de dimensiuni mari și definesc sindromul. Pentru infecțiile diseminate și cele focale nonsubcutanate, creșterea microorganismului este esențială pentru a diferenția infecția cu un mucegai hialin (de exemplu, *Aspergillus* sau *Fusarium*) de cea cu un mucegai pigmentat. Pentru facilitarea diagnosticului feohifomicozelor nu sunt disponibile metode serologice sau altele în afară de cultură.

Tratament și prognostic

Tratamentul eumicetomului și al cromoblastomicozei implică extirparea leziunii și utilizarea agenților antifungici. Îndepărtarea chirurgicală a leziunilor din eumicetom și cromoblastomicoză este mai eficientă când este realizată înaintea răspândirii extensive. În cromoblastomicoză au fost utilizate cu succes variabil criochirurgia și terapia cu laser. Agenții antifungici de elecție sunt itraconazol, voriconazol și posaconazol. Cea mai multă experiență a fost acumulată cu itraconazol, în timp ce cu noii azoli, care sunt activi *in vitro* și s-a raportat că au fost eficienți la câțiva pacienți, experiența este mai redusă. De asemenea, pentru tratamentul cromoblastomicozei au fost utilizate flucitozina și terbinafina.

Infecțiile diseminate și viscerale focale se tratează cu agentul antifungic adecvat; agentul de elecție se bazează pe localizarea și extinderea infecției, pe testarea *in vitro* și pe experiența clinică cu microorganismul în cauză. AmB nu este eficientă împotriva multora dintre aceste microorganisme, dar a fost utilizată cu succes în tratamentul altora. Din nou, cea mai multă experiență s-a obținut cu itraconazol, eficient în infecțiile localizate. Este posibil ca voriconazolul și posaconazolul să joace un rol din ce în ce mai important în terapie, atât în infecțiile localizate, cât și în cele diseminate. Cromoblastomicoza și eumicetomul sunt infecții cronice indolente, dificil de vindecat fără excizie chirurgicală, dar nu sunt boli potențial letale. Infecțiile diseminate sau viscerale focale cu mucegaiuri pigmentate la pacienții imunodeprimați sunt asociate cu o rată mare a mortalității dacă nu este diminuată imunosupresia și nu sunt prescriși prompt agenți antifungici eficienți.

INFECȚIILE FUNGICE OPORTUNISTE

Mulți fungi din mediul înconjurător pot determina infecție la gazdele puternic imunodeprimate, dar două genuri de mucegaiuri hialine (nepigmentate), *Fusarium* și *Scedosporium*, și un gen asemănător levurilor, *Trichosporon*, au devenit patogeni importanți la acești pacienți. Speciile *Fusarium* și *Scedosporium* au manifestări care se suprapun pe cele ale aspergilozei invazive, iar când sunt observate la nivel tisular, seamănă cu *Aspergillus*. La gazda imunocompetentă acești fungi determină infecții localizate ale pielii, ale structurilor pielii și ale țesutului subcutanat, dar rolul lor în infecțiile diseminate va fi subliniat în această secțiune.

INFECȚIA CU *FUSARIUM* (FUSARIOZA)

Agentul etiologic

Speciile *Fusarium*, care se găsesc pretutindeni în lume în sol și pe plante, au devenit oportuniști majori la pacienții puternic imunodeprimați.

Epidemiologie și patogeneză

Majoritatea infecțiilor la om urmează inhalarea conidiilor, dar și ingestia și inocularea directă pot determina boala. O epidemie de cheratită severă cu *Fusarium* printre purtătorii de lentile de contact moi a fost asociată cu o anume marcă de soluție de lentile de contact și cu cazuri specifice de lentile de contact contaminate. Infecția diseminată este raportată mai frecvent la pacienții cu malignitate hematologică, neutropenici, primitori de

transplant de celule stem sau de organ solid ori cu arsură severă.

Manifestări clinice

La pacienții imunocompetenți, speciile *Fusarium* determină infecții localizate ale diverselor organe. Aceste microorganisme determină frecvent cheratită fungică, ce se poate extinde către camera anterioară a ochiului, cauzează pierderea vederii și necesită transplant de cornee. În timp ce la pacienții imunocompetenți reprezintă un disconfort, la cei neutropenici onicomicoza cauzată de speciile *Fusarium* este o sursă de diseminare hematogenă secundară și trebuie diagnosticată și tratată agresiv. La pacienții sever imunodeprimați fusarioza este angioinvazivă, iar manifestările clinice se aseamănă cu cele ale aspergilozei. Infecția pulmonară este caracterizată prin leziuni nodulare multiple. Infecția sinuzală poate conduce la invazia structurilor adiacente. Infecția diseminată cu *Fusarium* apare mai ales la pacienții neutropenici cu malignități hematologice și la primitorii de transplant alogen de celule stem, mai ales la cei cu boala grefă-contra-gazdă. Fusarioza diseminată diferă de aspergiloza diseminată prin faptul că leziunile cutanate sunt extrem de frecvente în infecția cu *Fusarium*; leziunile sunt nodulare sau necrozate, de obicei dureroase și apar de-a lungul timpului în diferite zone.

Diagnostic

Abordarea diagnostică include de obicei atât documentarea creșterii speciei *Fusarium* din țesutul afectat, cât și demonstrarea invaziei prin tehnici histopatologice sau microbiologice care evidențiază hife septate în țesuturi sau în aspirate. Microorganismele sunt dificil de diferențiat de speciile *Aspergillus* în țesuturi; astfel, identificarea prin cultură este imperativă. Un indiciu diagnostic extrem de util este creșterea în hemoculturi, care sunt pozitive la 50% dintre pacienții cu infecție diseminată cu *Fusarium*. Pentru facilitarea diagnosticului, în prezent nu sunt disponibile tehnici serologice sau altele în afară de cultură.

Tratament și prognostic

Speciile *Fusarium* sunt rezistente la mulți agenți antifungici. Se recomandă o formulare lipidică de AmB (cel puțin 5 mg/kgc zilnic), voriconazol (200-400 mg de două ori pe zi) sau posaconazol (400 mg de două ori pe zi). Mulți medici utilizează atât formularea lipidică de AmB, cât și voriconazol sau posaconazol, deoarece la momentul inițierii tratamentului nu este disponibilă informația legată de sensibilitatea fungului. Trebuie monitorizat nivelul seric al oricărui azol pentru a asigura absorbția adecvată, iar în cazul voriconazolului, pentru a evita toxicitatea. Rata de mortalitate pentru fusarioza diseminată a fost de până la 85%. Cu terapia antifungică menționată anterior, rata de mortalitate a scăzut la ~50%. Totuși, dacă persistă neutropenia, rata mortalității se apropie de 100%.

SCEDOSPORIOZA

Agentul etiologic

Genul *Scedosporium* include mai mulți patogeni. Principalele cauze ale infecțiilor la om sunt *Scedosporium apiospermum*, care în stadiul său sexuat este numit *Pseudallescheria boydii*, și *S. prolificans*. Complexul *S. apiospermum* cuprinde câteva specii, dar aici va fi numit doar *S. apiospermum*.

Epidemiologie și patogeneză

S. apiospermum se găsește în întreaga lume în climatul temperat, în mlaștini, în puțuri, în deșeuri și în sol. Acest microorganism este o cauză cunoscută de pneumonie, infecție diseminată și abces cerebral la pacienții cu iminență de înec. *S. prolificans* se găsește, de asemenea, în sol, dar este mai limitat geografic; majoritatea cazurilor sunt raportate din Spania sau Australia. Infecția are loc predominant prin inhalarea conidiilor, dar inocularea directă poate avea loc prin piele sau în ochi.

Manifestări clinice

La persoanele imunocompetente, speciile *Scedosporium* sunt o cauză importantă de eumicetom. Cheratita, rezultată în urma inoculării corneene accidentale, este o infecție ce periclitează vederea. La pacienții cu malignități hematologice (mai ales leucemie acută cu neutropenie), la primitorii de transplant de organ solid sau de celule stem și la cei care primesc tratament cu glucocorticoizi, speciile *Scedosporium* sunt angioinvazive, determinând pneumonie și diseminare amplă, cu abcese. Infecția pulmonară o imită pe cea cauzată de aspergiloză: nodulii, cavitățile și infiltratele lobare sunt frecvente. Infecția diseminată implică pielea, cordul, creierul și multe alte organe. Leziunile cutanate nu sunt la fel de frecvente sau de dureroase ca acelea din infecția cu *Fusarium*.

Diagnostic

Diagnosticul depinde de creșterea speciilor *Scedosporium* din țesutul implicat și de demonstrarea invaziei prin tehnici histopatologice sau microbiologice, care evidențiază hife septate în țesuturi sau în aspirate. Dovada din cultură este esențială, deoarece speciile *Scedosporium* sunt greu de diferențiat de *Aspergillus* în țesuturi. Evidențierea invaziei tisulare este esențială deoarece aceste mucegaiuri ubicuitare în mediul înconjurător pot fi doar contaminante sau colonizatoare. *S. prolificans* poate crește în hemoculturi, însă nu și *S. apiospermum*, de obicei. Pentru facilitarea diagnosticului, în prezent nu sunt disponibile tehnici serologice sau altele în afară de cultură.

Tratament și prognostic

Speciile *Scedosporium* sunt rezistente la AmB, la echinocandine și la unii azoli. Agentul de elecție pentru *S. apiospermum* este voriconazol, dar pentru tratamentul acestei infecții a fost utilizat și posaconazol. *S. prolificans* este rezistent *in vitro* la aproape toți agenții antifungici disponibili; s-a încercat adăugarea agenților precum terbinafina la o schemă cu voriconazol, deoarece datele obținute pe studii *in vitro*

sugerează posibilitatea sinergiei împotriva anumitor tulpini de *S. prolificans*. Rata mortalității a fost 65-75% pentru infecția cu *S. apiospermum* și de 85-100% pentru cea cu *S. prolificans*. Rata mortalității pentru infecția cu *S. apiospermum* a scăzut la 40-50% odată cu utilizarea voriconazolului, dar cea pentru infecția diseminată cu *S. prolificans* rămâne extrem de mare.

TRICOSPORONOZA

Agentul etiologic

Genul *Trichosporon* cuprinde multe specii, dintre care câteva determină infecții localizate ale părului și ale unghiilor. Agentul patogen principal responsabil de infecția invazivă este *Trichosporon asahii*. Speciile *Trichosporon* cresc *in vitro* sub formă de colonii asemănătoare levurilor; totuși, *in vivo* se pot observa și hife, pseudohife și artroconidii.

Epidemiologie și patogeneză

Aceste levuri sunt întâlnite frecvent în sol, în apele reziduale și în apa potabilă și în cazuri rare pot coloniza pielea și tractul gastrointestinal la om. Majoritatea infecțiilor apar după inhalarea fungilor sau intrarea prin cateterele venoase centrale. Infecția sistemică apare aproape exclusiv la gazdele imunodeprimate, inclusiv la cei care au malignități hematologice, sunt neutropenici, au primit un transplant de organ solid sau primesc terapie cu glucocorticoizi.

Manifestări clinice

Tricosporonoza diseminată se aseamănă cu candidoza invazivă, iar fungemia este adesea manifestarea inițială a infecției. Sunt frecvente pneumonia, leziunile cutanate și sindromul septic. Leziunile cutanate debutează ca papule sau noduli înconjurați de eritem și progresează către necroză centrală. Forma cronică de infecție imită candidoza hepatosplenică (candidoza diseminată cronică).

Diagnostic

Diagnosticul infecției sistemice cu *Trichosporon* este pus prin creșterea microorganismului din țesuturile implicate și din sânge. Examinarea histopatologică a leziunilor cutanate, care evidențiază o varietate de forme de drojdii (levuri), artroconidii și hife, poate conduce la un diagnostic prezumtiv precoce de tricosporonoză. Testul de aglutinare cu latex a antigenului criptococic din ser poate fi pozitiv la pacienții cu tricosporonoză diseminată, deoarece *T. asahii* și *Cryptococcus neoformans* au antigeni polizaharidici comuni.

Tratament și prognostic

Rata de răspuns la AmB a fost dezamăgitoare, iar multe tulpini de *Trichosporon* sunt rezistente *in vitro*. Voriconazol pare să fie agentul antifungic de elecție și este utilizat în doză de 200-400 mg de două ori pe zi. Rata mortalității în urma infecției diseminate cu *Trichosporon* a fost de până la 70%, dar ar trebui să scadă odată cu utilizarea azolilor mai noi, precum voriconazol; totuși, pacienții care rămân neutropenici au o probabilitate mare de deces din cauza acestei infecții.

INFECȚIILE CUTANATE SUPERFICIALE

Infecțiile fungice ale pielii și ale structurilor cutanate sunt cauzate de mucegaiuri și drojdii care nu invadează țesuturile mai profunde, ci determină boala doar prin viețuirea la suprafața pielii, a foliculilor piloși și a unghiilor. Acești agenți sunt cea mai frecventă cauză de afectare fungică la om, dar rareori determină infecții grave.

INFECȚIILE CU LEVURI (DROJDII)

Agenții etiologici

Levura lipofilă *Malassezia* este de fapt dimorfă, întrucât trăiește pe piele în faza de drojdie, dar se transformă în cea de mucegai atunci când determină boala. Dintre cele șapte specii, șase sunt grupate împreună în unele sisteme de clasificare sub forma complexului *M. furfur*; toate aceste șase specii necesită lipide exogene pentru dezvoltare. A șaptea specie, *M. pachydermatis*, este, de asemenea, lipofilă, dar nu are nevoie absolută de lipide.

Epidemiologie și patogeneză

Speciile *Malassezia* fac parte din flora umană cutanată de la nivelul stratului cornos al pielii de pe toracele posterior și anterior, de pe scalp și de pe față – zone bogate în glande sebacee. Boala este mai frecventă în zonele umede de pe glob. Microorganismele nu invadează sub stratul cornos și în general provoacă un răspuns inflamator minim sau nul.

Manifestări clinice

Speciile *Malassezia* determină *tinea versicolor* (numită și *pitiriazis versicolor*), foliculită și dermatită seboreică. *Tinea versicolor* se manifestă prin macule scuamoase, rotunde, hipo- sau hiperpigmentate pe gât, piept și brațe. Leziunile sunt asimptomatice de obicei, dar pot fi pruriginoase. Pot fi confundate cu vitiligo, dar acesta din urmă nu are scuame. Foliculita apare pe toracele posterior și anterior și imită foliculita bacteriană. Dermatita seboreică se manifestă ca leziuni scuamoase eritematoase pruriginoase la nivelul sprâncenelor, al mustății, al șanțurilor nazo-labiale și al scalpului. Leziunile de pe scalp sunt denumite „crusta de lapte" la copii și mătreață la adulți. Dermatita seboreică poate fi severă la pacienții cu SIDA în stadiu avansat. Fungemia și infecția diseminată se produc rar în cazul speciilor *Malassezia* – aproape întotdeauna la nou-născuții prematuri care primesc preparate lipidice parenteral prin cateter venos central.

Diagnostic

Infecțiile cu *Malassezia* sunt diagnosticate clinic în majoritatea cazurilor. Dacă se recoltează raclaj pe o lamă de microscop pe care s-a pus o picătură de hidroxid de potasiu,

se observă o varietate de levuri înmugurite și hife scurte, septate. Pentru a cultiva *M. furfur* de la pacienții la care se suspectează infecția diseminată, la mediul de cultură trebuie adăugat ulei de măsline steril.

Tratament și prognostic

Cremele și loțiunile topice, incluzând șamponul cu disulfură de seleniu, șamponul sau crema cu ketoconazol, crema cu terbinafină și crema cu ciclopirox, sunt eficiente în tratamentul infecțiilor cu *Malassezia* și se administrează de obicei timp de două săptămâni. Cremele cu steroizi în doză mică sunt utilizate uneori pentru a trata dermatita seboreică. Pentru boala extinsă pot fi utilizați itraconazol (200 mg/zi) sau fluconazol (200 mg/zi) timp de 5-7 zile. Cazurile rare de fungemie determinată de speciile *Malassezia* se tratează cu AmB sau fluconazol, îndepărtarea promptă a cateterului și oprirea administrării perfuziilor cu lipide i.v. Infecțiile cutanate cu *Malassezia* sunt benigne și autolimitate, deși recurențele sunt frecvente. Prognosticul infecțiilor sistemice depinde de afecțiunile subiacente ale gazdei, dar majoritatea nou-născuților au evoluție bună.

INFECȚIILE CU DERMATOFIȚI (MUCEGAIURI)

Agenții etiologici

Mucegaiurile care determină infecții cutanate la om includ genurile *Trichophyton*, *Microsporum* și *Epidermophyton*. Aceste microorganisme, care nu sunt componente ale florei cutanate normale, pot trăi în interiorul structurilor cheratinizate ale pielii – de unde termenul de *dermatofiți*.

Epidemiologie și patogeneză

Dermatofiții au distribuție globală, iar infecțiile cu aceste microorganisme sunt extrem de frecvente. Unele microorganisme produc boala doar la om și pot fi transmise interuman prin contact direct sau prin utilizarea în comun a obiectelor, cum ar fi periile de păr, sau de la podelele umede contaminate de indivizi infectați. Câteva specii determină infecții la pisici și la câini și pot fi transmise cu ușurință de la aceste animale la om. În final, unii dermatofiți se răspândesc prin contactul cu solul. Forma caracteristică inelară a leziunilor cutanate este rezultatul creșterii centrifuge a germenului în stratul cornos. Invazia fungică a unghiilor are loc de obicei prin platourile unghiale laterale sau superficiale și apoi se răspândește pe toată unghia; când sunt invadați foliculii piloși, microorganismele se întâlnesc fie la nivelul acestora, fie în jurul lor. Simptomele sunt determinate de reacția inflamatorie cauzată de antigenii fungici și nu de invazia tisulară. Infecțiile cu dermatofiți au loc mai frecvent la bărbați decât la femei și s-a demonstrat că progesteronul inhibă creșterea dermatofiților.

Manifestări clinice

Infecțiile cutanate cu dermatofiți sunt denumite frecvent *impetigo* sau *pecingine* (en. *ringworm*). Acest termen este derutant, deoarece nu sunt implicați viermii (en. *worms*). *Tinea*, care înseamnă „vierme" în latină, descrie natura serpiginoasă a leziunilor cutanate și este o denumire mai puțin derutantă, utilizată alături de segmentul de corp afectat – de exemplu, *tinea capitis* (cap), *tinea pedis* (picioare), *tinea corporis* (corp), *tinea cruris* (perineu) și *tinea unguium* (unghii, deși infecția lor este denumită mai frecvent *onicomicoză*).

Tinea capitis apare mai frecvent la copiii cu vârsta între 3 și 7 ani. Aceștia au de obicei zone scuamoase, bine delimitate, în care firele de păr sunt rupte chiar la nivelul pielii; poate apărea alopecie. *Tinea corporis* se manifestă prin leziuni scuamoase bine demarcate, inelare, pruriginoase, cu decolorare centrală. De obicei se întâlnesc una sau mai multe leziuni mici. În unele cazuri, *tinea corporis* poate afecta o mare parte a trunchiului sau se poate manifesta ca foliculită cu formare de pustule. Erupția trebuie diferențiată de dermatita de contact, eczemă și psoriazis. *Tinea cruris* se întâlnește aproape exclusiv la bărbați. Erupția perineală este eritematoasă și pustuloasă, are o margine ușor scuamoasă, nu are leziuni satelite și de obicei este pruriginoasă. Erupția trebuie diferențiată de intertrigo candidozic, eritrasma și psoriazis.

Tinea pedis este, de asemenea, mai frecventă la bărbați decât la femei. De obicei debutează în spațiile interdigitale; descuamarea, macerarea și pruritul sunt urmate de apariția unei erupții scuamoase, pruriginoase pe suprafețele laterală și plantară ale piciorului. Frecvent apare hipercheratoza tălpilor. *Tinea pedis* a fost implicată în celulita membrelor inferioare, întrucât streptococii și stafilococii dobândesc porți de intrare către țesut prin fisurile interdigitale. Onicomicoza afectează mai frecvent unghiile de la picioare decât pe cele de la mâini și este mai frecventă la persoanele cu *tinea pedis*. Unghia se îngroașă și se decolorează și se poate fărâmița; aproape întotdeauna se produce onicoliza. Onicomicoza este mai frecventă la adulții în vârstă și la persoanele cu boli vasculare, diabet zaharat și traumatism al unghiilor. Infecția fungică trebuie diferențiată de psoriazis, care poate imita onicomicoza, dar de obicei are leziuni cutanate asociate.

Diagnostic

Multe infecții cu dermatofiți sunt diagnosticate în funcție de aspectul clinic. Dacă diagnosticul este incert, cum se întâmplă frecvent în cazul copiilor cu *tinea capitis*, trebuie recoltat țesut de raclaj cutanat din marginea leziunii cu o lamă de bisturiu, apoi transferat pe o lamă de sticlă; pe aceasta se adaugă o picătură de hidroxid de potasiu și se examinează la microscop, pentru observarea hifelor. Se indică efectuarea de culturi dacă se bănuiește o epidemie sau dacă pacientul nu răspunde la terapie. Cultura fragmentelor de unghie este utilă mai ales pentru facilitarea deciziilor de diagnostic și tratament.

Tratament și prognostic

De obicei infecțiile cu dermatofiți răspund la terapia topică. Loțunile și spray-urile sunt mai ușor de aplicat decât cremele pe zonele întinse sau păroase. Mai ales în cazul *tinea cruris*, zona afectată trebuie menținută cât mai uscată posibil. Când pacienții au leziuni cutanate extinse,

TABELUL 113-2

TRATAMENTUL RECOMANDAT PENTRU INFECȚIILE *TINEA* EXTINSE ȘI ONICOMICOZĂ

AGENTUL ANTIFUNGIC	DOZA PROPUSĂ	COMENTARII
Infecție cutanată *tinea* extinsă		
Terbinafină	250 mg/zi, timp de 1-2 săptămâni	Minime reacții adverse pentru tratamentul de scurtă durată
Itraconazol[a]	200 mg/zi, timp de 1-2 săptămâni	Minime reacții adverse pentru tratamentul de scurtă durată, cu excepția interacțiunilor medicamentoase
Onicomicoză		
Terbinafină	250 mg/zi, timp de 3 luni	Ușor superior itraconazolului; monitorizați hepatotoxicitatea
Itraconazol[a]	200 mg/zi, timp de 3 luni, sau 200 mg de două ori pe zi, timp de o săptămână lunar, timp de 3 luni	Interacțiuni medicamentoase frecvente; monitorizați hepatotoxicitatea; rareori determină hipopotasemie, hipertensiune, edem; utilizați cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă

[a] Capsulele de itraconazol necesită alimente și acid gastric pentru absorbție, în timp ce soluția de itraconazol se administrează *à jeun*.

vindecarea poate fi grăbită cu itraconazol sau terbinafină p.o. (**Tabelul 113-2**). Terbinafina interacționează cu mai puține medicamente decât itraconazolul și este în general agentul terapeutic de primă linie. Onicomicoza nu răspunde la terapia topică, deși lacul de unghii cu ciclopirox aplicat timp de un an este benefic uneori. Itraconazolul și terbinafina se acumulează în unghie și pot fi utilizate pentru tratamentul onicomicozei (Tabelul 113-2). Acești agenți sunt mai eficienți și mai bine tolerați decât griseofulvina și ketoconazolul. Cea mai importantă decizie terapeutică de luat este dacă extensia afectării unghiilor justifică utilizarea agenților antifungici sistemici, care au reacții adverse, pot interacționa cu alte medicamente și sunt scumpi. Este descurajat tratamentul doar din motive cosmetice. Recidivele de *tinea cruris* și *tinea pedis* sunt frecvente și ar trebui tratate precoce cu creme, pentru a împiedica progresia bolii. După tratament, recidivele de onicomicoză se produc în 25-30% dintre cazuri.

CAPITOLUL 114
INFECȚIILE CU *PNEUMOCYSTIS*

A. George Smulian ■ Peter D. Walzer

DEFINIȚIE ȘI DESCRIERE

Pneumocystis este un agent patogen pulmonar fungic oportunist, ce reprezintă o cauză importantă de pneumonie la gazda compromisă imunologic. Deși microorganismele din genul *Pneumocystis* sunt similare din punct de vedere morfologic, ele diferă din punct de vedere genetic și sunt specifice în funcție de gazdă. *P. jirovecii* infectează oamenii, în timp ce *P. carinii* – specia inițială descrisă în 1909 – infectează șobolanii. Pentru clarificare, în acest capitol va fi utilizată doar denumirea genului *Pneumocystis*.

Stadiile de dezvoltare a microorganismului cuprind trofozoitul, chistul și prechistul (un stadiu intermediar). Ciclul vital al *Pneumocystis* implică probabil reproducerea sexuată și asexuată,

deși dovezile clare vor fi obține după dezvoltarea unui sistem de cultură sigur. *Pneumocystis* posedă câteva grupuri diferite de antigeni, cei mai importanți fiind glicoproteinele majore de suprafață (GMS, în en. MSG) de 95 până la 140 kDa și kexina (KEX1).

EPIDEMIOLOGIE



Studiile serologice au demonstrat că *Pneumocystis* are o distribuție pe tot globul și chiar și cei mai sănătoși copii au fost expuși la microorganism până la vârsta de 3-4 ani. Studiile pe animale au demonstrat că *Pneumocystis* este transmis pe cale aeriană; transmiterea interumană a fost sugerată de apariția focarelor intraspitalicești de pneumonie cu *Pneumocystis* (PcP; pneumocistoză) și de analiza epidemiologică moleculară a tulpinilor izolate. Datele sugerează că forma transmisibilă este cea de chist.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Studiile din ultimii ani au demonstrat că *Pneumocystis* colonizează frecvent pacienții imunodeprimați sau cu boală pulmonară obstructivă cronică. Colonizarea provoacă o reacție inflamatorie și este asociată cu declinul funcției pulmonare.

Factorii care depind de gazdă și predispun la dezvoltarea PcP includ alterări ale imunității celulare și umorale. Riscul de PcP printre pacienții infectați cu HIV crește marcat când numărul de limfocite T CD4+ scade sub 200/µL. Alte persoane cu risc de PcP sunt: pacienții care primesc tratament imunosupresiv (în mod special corticosteroizi) pentru cancer și transplant de organe; cei care primesc terapie biologică cu infliximab și etanercept pentru artrită reumatoidă și boală inflamatorie intestinală; copiii cu imunodeficiențe primare; și sugarii prematuri malnutriți.

Principalele celule efectoare ale gazdei împotriva *Pneumocystis* sunt macrofagele alveolare, care ingerează și distrug microorganismul, eliberând o varietate de mediatori inflamatori. Organismele proliferante rămân extracelular în alveole, atașate de celulele de tip I. Lezarea alveolară are ca efect creșterea permeabilității alveolo-capilare și anomalii ale surfactantului, inclusiv scăderea fosfolipidelor și creșterea proteinelor A și D în surfactant. Răspunsul inflamator al gazdei față de leziunea pulmonară conduce la creșterea nivelului de interleukină 8 și a numărului de leucocite neutrofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA). Aceste modificări se corelează cu severitatea bolii.

Pe secțiunile pulmonare colorate cu hematoxilină-eozină alveolele sunt pline cu exsudat tipic cu aspect spumos, vacuolat. În boala severă mai pot exista edem interstițial, fibroză și formarea de membrane hialine. Modificările inflamatorii ale gazdei constau de obicei în hipertrofierea celulelor alveolare de tip II, un răspuns reparator tipic și un ușor infiltrat interstițial cu celule mononucleare. Sugarii malnutriți prezintă un infiltrat plasmocitar intens, care a dat acestei boli denumirea inițială „pneumonie plasmocitară interstițială".

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții cu pneumonie cu *Pneumocystis* dezvoltă dispnee, febră și tuse neproductivă. Pacienții infectați cu HIV sunt de obicei bolnavi de câteva săptămâni și pot avea manifestări relativ ușoare. Simptomatologia la pacienții fără HIV are o durată mai scurtă și debutează deseori după ce a fost scăzută doza de glucocorticoizi. Suspiciunea crescută și anamneza atentă sunt elementele-cheie pentru diagnosticul precoce.

Examenul fizic decelează tahipnee, tahicardie și cianoză, dar auscultația pulmonară detectează puține anomalii. Analiza gazelor sangvine arteriale demonstrează hipoxemie (Pa_{O2}), creșterea gradientului alveolo-arterial al oxigenului ($PA_{O2} - Pa_{O2}$) și alcaloză respiratorie. Capacitatea de difuziune este redusă și se poate observa o captare crescută la tehnicile imagistice nucleare nespecifice (scintigrafia cu galiu). Au fost raportate niveluri serice crescute de lactat-dehidrogenază, reflectând lezarea parenchimului pulmonar, și de β-D-glucan, un component al peretelui celulei fungice; totuși, aceste creșteri nu sunt specifice pentru infecția PcP.

Semnele clasice la radiografia pulmonară constau în infiltrate difuze bilaterale care încep din regiunile perihilare (**Fig. 114-1*A***), dar au fost raportate și variate manifestări atipice (densități nodulare, leziuni cavitare). Se produce pneumotorax, iar managementul său este adesea dificil. În fazele incipiente ale pneumocistozei, radiografia pulmonară poate fi normală, deși CT pulmonară de înaltă rezoluție poate evidenția aspect de „sticlă mată" în acest stadiu (Fig. 114-1*B*).

Deși de obicei *Pneumocystis* rămâne cantonat în plămâni, s-au întâlnit cazuri de infecție diseminată, atât la pacienții cu infecție cu HIV, cât și la cei fără. Locurile frecvent implicate sunt ganglionii limfatici, splina, ficatul și măduva osoasă.

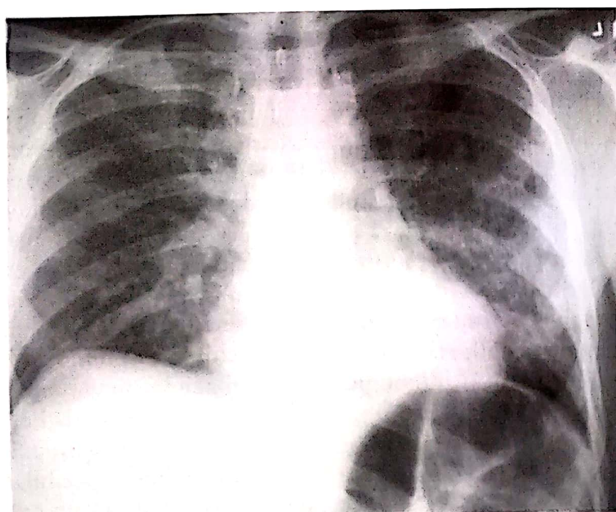
DIAGNOSTIC

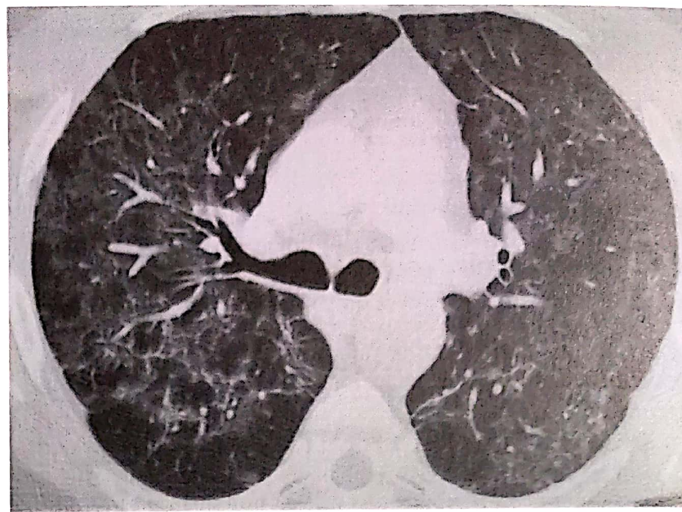
Deoarece tabloul clinic este nespecific, diagnosticul trebuie să se bazeze pe identificarea specifică a agentului patogen. Diagnosticul cert este stabilit prin colorarea histopatologică. Colorațiile tradiționale ale peretelui celular, cum ar fi Grocot-Gömöri (argint-metenamină), colorează selectiv peretele chisturilor de *Pneumocystis*, în timp ce reactivii precum Wright-Giemsa colorează nucleii în toate stadiile de dezvoltare. Imunofluorescența cu anticorpi monoclonali este mult mai sensibilă și mai specifică decât colorarea histologică. Amplificarea ADN prin PCR poate deveni parte a diagnosticului de rutină, dar nu poate distinge colonizarea de infecție.

Reușita diagnosticării PcP depinde de recoltarea corectă a probelor. În general rezultatele oferite prin diferitele procedee de diagnostic sunt mai semnificative la pacienții infectați cu HIV decât la cei fără HIV, din cauza încărcării mai mari cu acest patogen la cei dintâi. Sputa indusă și lavajul bucal au câștigat popularitate ca tehnici simple, neinvazive; totuși, aceste procedee necesită personal instruit și specializat. Bronhoscopia cu fibră optică, cu LBA, care furnizează informații despre încărcătura cu microorganismul patogen, răspunsul inflamator al gazdei și prezența altor infecții oportuniste, rămâne metoda optimă pentru diagnosticul *Pneumocystis*. Biopsia transbronșică și biopsia pulmonară deschisă, cele mai invazive procedee, sunt rezervate situațiilor în care diagnosticul nu poate fi pus prin LBA.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În cazul tipic de pneumonie cu *Pneumocystis* netratată, afectarea respiratorie progresivă duce la deces. Terapia este cea mai eficientă când este instituită precoce în evoluția bolii, înaintea producerii lezării alveolare extinse. Dacă examinarea





A B

FIGURA 114-1
A. Radiografia toracică evidențiază infiltrate difuze la un pacient infectat cu HIV, cu pneumonie cu *Pneumocystis*. *B*. CT pulmonară de înaltă rezoluție evidențiază opacifiere de tip „sticlă mată" la un pacient infectat cu HIV și cu pneumocistoză. (*Prin amabilitatea dr. Cristopher Meyer, cu permisiune.*)

sputei induse nu este diagnostică și LBA nu poate fi efectuat la timp, se poate institui tratamentul empiric al PcP. Totuși, această practică nu elimină necesitatea diagnosticului etiologic specific. Odată cu îmbunătățirea managementului infecției cu HIV și al complicațiilor sale, rata mortalității prin PcP la pacienții infectați cu HIV este de 0-15%. Prin contrast, rata decesului precoce rămâne mare în rândul pacienților care necesită ventilație mecanică (60%) sau al celor neinfectați cu HIV (40%).

TRATAMENT Infecțiile cu *Pneumocystis*

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), care acționează prin inhibarea sintezei acidului folic, este considerat medicamentul de elecție pentru toate formele de pneumocistoză **(Tabelul 114-1)**. Tratamentul este continuat 14 zile la pacienții fără HIV și 21 de zile la persoanele cu HIV. Deoarece pacienții cu HIV răspund mai lent decât cei fără HIV, este prudent să se aştepte cel puțin 7 zile de la inițierea terapiei înainte de a trage concluzia că aceasta a eșuat. TMP-SMX este bine tolerat de pacienții fără HIV, în timp ce mai bine de jumătate dintre cei cu HIV au reacții adverse importante.

Pentru tratamentul cazurilor uşoare şi moderate de PcP (Pa_{O2} >70 mmHg sau PA_{O2} – Pa_{O2} <35 mmHg în aerul atmosferic) sunt disponibile câteva regimuri alternative. TMP plus dapsonă și clindamicina plus primachină sunt aproape la fel de eficiente ca TMP-SMX. Dapsona și primachina nu trebuie administrate la pacienții cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD). Atovaquona este mai puțin eficientă decât TMP-SMX, dar mai bine tolerată. Deoarece *Pneumocystis* nu are ergosterol, nu este sensibil la agenții antifungici care inhibă sinteza de ergosterol.

Regimurile alternative recomandate în tratamentul PcP moderate și severe (Pa_{O2} ≤70 mmHg sau PA_{O2} – Pa_{O2} ≥35 mmHg) sunt pentamidină parenteral, clindamicină parenteral plus primachină sau trimetrexat plus leucovorină. Este posibil ca primachina plus clindamicina parenterale să fie mai eficiente decât pentamidina.

Din rândul tulpinilor izolate clinic de *Pneumocystis* au apărut dovezi moleculare ale rezistenței la sulfonamide și la atovaquonă. Deși expunerea anterioară la sulfonamide este un factor de risc, rezistența a apărut și la pacienții infectați cu HIV care nu au primit niciodată sulfonamide. Rezultatul terapiei pare să fie legat mai puternic de indicatorii tradiționali – de exemplu, scorurile APACHE III mari, necesitatea de ventilație cu presiune pozitivă, întârzierea intubației și dezvoltarea pneumotoraxului – decât de prezența markerilor moleculari ai rezistenței la sulfonamide.

Instituirea precoce a terapiei antiretrovirale când pacienții cu HIV se prezintă cu PcP a fost asociată cu ameliorarea ratelor de supraviețuire, dar trebuie acordată atenție deosebită posibilei dezvoltări a sindromului inflamator de reconstrucție imună. Pacienții infectați cu HIV prezintă frecvent deteriorarea funcției respiratorii la puțin timp de la debutul terapiei anti-*Pneumocystis*. Administrarea concomitentă de doze descrescătoare de glucocorticoizi la pacienții cu HIV și cu PcP moderată-severă poate preveni această problemă și îmbunătăți rata de supraviețuire (Tabelul 114-1). Pentru beneficiul maxim, această terapie concomitentă trebuie începută precoce în evoluția bolii. Utilizarea steroizilor ca terapie adjuvantă la pacienții infectați cu HIV și cu PcP ușoară sau la pacienții neinfectați cu HIV urmează să fie evaluată.

PROFILAXIE

Profilaxia este indicată la pacienții infectați cu HIV cu număr de limfocite T CD4+ <200/μl sau cu antecedente de candidoză orofaringiană și la toți pacienții, infectați cu HIV sau nu, care s-au însănătoșit după o pneumonie cu

TABELUL 114-1

TRATAMENTUL PNEUMOCISTOZEI

MEDICAMENT(E), DOZA, CALEA DE ADMINISTRARE	EFECTE ADVERSE
Primă intenție[a]	
TMP-SMX (TMP: 5 mg/kgc; SMX: 25 mg/kgc[b]) la 6-8 ore p.o. sau i.v.	Febră, erupție, citopenie, hepatită, hiperpotasemie, tulburări gastrointestinale
Alți agenți[a]	
TMP, 5 mg/kgc la 6-8 ore; plus dapsonă, 100 mg pe zi p.o.	Hemoliză (deficiență de G6PD), methemoglobinemie, febră, erupție, tulburări gastrointestinale
Atovaquonă, 750 mg de două ori pe zi p.o.	Erupție, febră, tulburări gastrointestinale și hepatice
Clindamicină, 300-450 mg la 6 ore p.o. sau 600 mg la 6-8 ore i.v.; plus primachină, 15-30 mg pe zi p.o.	Hemoliză (deficiență de G6PD), methemoglobinemie, erupție, colită, neutropenie
Pentamidină, 3-4 mg/kgc pe zi i.v.	Hipotensiune, azotemie, aritmii cardiace, pancreatită, tulburări ale glicemiei, hipocalcemie, neutropenie, hepatită
Trimetrexat, 45 mg/m^2 pe zi i.v.; plus leucovorină[c], 20 mg/kgc la 6 ore p.o. sau i.v.	Citopenii, neuropatie periferică, tulburări hepatice
Agent adjuvant	
Prednison, 40 mg de două ori pe zi × 5 zile, 40 mg pe zi × 5 zile, 20 mg pe zi × 11 zile; p.o. sau i.v.	Imunodepresie, ulcer peptic, hiperglicemie, tulburări de dispoziție, hipertensiune

[a] Terapia se administrează timp de 14 zile la pacienții neinfectați cu HIV și 21 de zile la cei cu HIV.
[b] Echivalentul a 2 tablete DS (*double-strength* – concentrație dublă). (O tabletă DS conține 160 mg de TMP și 800 mg de SMX.)
[c] Leucovorina previne toxicitatea medulară dată de trimetrexat.
Abrevieri: G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază, TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

TABELUL 114-2

PROFILAXIA PNEUMOCISTOZEI[a]

MEDICAMENT(E), DOZA, CALEA DE ADMINISTRARE	COMENTARII
Primă intenție	
TMP-SMX, o tabletă DS sau o tabletă SS o dată pe zi p.o.[b]	TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță în tratamentul pacienților care au avut efecte adverse ușoare spre moderate.
Alți agenți	
Dapsonă, 50 mg de două ori pe zi sau 100 mg pe zi p.o.	-
Dapsonă, 50 mg pe zi p.o.; plus pirimetamină, 50 mg săptămânal p.o.; plus leucovorină, 25 mg săptămânal p.o.	Leucovorina previne toxicitatea pentru măduva osoasă dată de pirimetamină.
Dapsonă, 200 mg săptămânal p.o.; plus pirimetamină, 75 mg săptămânal p.o.; plus leucovorină, 25 mg săptămânal p.o.	Leucovorina previne toxicitatea pentru măduva osoasă dată de pirimetamină.
Pentamidină, 300 mg lunar prin nebulizator Respirgard II	Reacțiile adverse includ tuse și bronhospasm.
Atovaquonă, 1500 mg o dată pe zi p.o.	-
TMP-SMX, o tabletă DS de trei ori pe săptămână p.o.	TMP-SMX poate fi reintrodus în siguranță în tratamentul pacienților care au avut efecte adverse ușoare spre moderate.

[a] Pentru lista reacțiilor adverse, vezi Tabelul 114-1.
[b] O tabletă DS conține 160 mg de TMP și 800 mg de SMX.
Abrevieri: DS, *double-strength* (concentrație dublă); SS, *single-strength* (concentrație unică); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Pneumocystis. Profilaxia poate fi oprită la pacienții infectați cu HIV odată ce nivelul limfocitelor T CD4+ a crescut >200/μL și a rămas la acest nivel timp de ≥3 luni. Ghidurile de profilaxie primară la gazdele imunodeprimate fără infecție cu HIV sunt mai puțin clare.

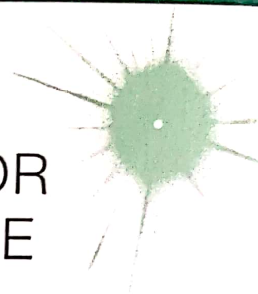
TMP-SMX este medicamentul de elecție pentru profilaxia primară și secundară **(Tabelul 114-2)**. Acest agent oferă protecție și împotriva toxoplasmozei și a unor infecții bacteriene. Pentru cei care nu tolerează TMP-SMX sunt disponibile regimuri alternative (Tabelul 114-2). Deși nu există recomandări specifice legate de prevenirea răspândirii *Pneumocystis* în unitățile sanitare, pare prudent să se împiedice contactul direct între pacienții cu PcP și alte gazde sensibile.

SECȚIUNEA A VIII-A

INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE ȘI HELMINȚI

CAPITOLUL 115

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFESTAȚIILOR PARAZITARE



Sharon L. Reed ■ Charles E. Davis

În diagnosticul infestațiilor parazitare (parazitozelor), elementul fundamental este reprezentat de istoricul detaliat al afecțiunii pacientului. Aspectele epidemiologice ale bolii sunt deosebit de importante, deoarece riscurile infestării cu mulți paraziți sunt strâns legate de activitatea profesională, de cea de recreere sau de călătoriile în zonele cu endemicitate ridicată. Fără cunoștințe fundamentale despre epidemiologia și ciclurile vitale ale celor mai importanți paraziți, este dificilă abordarea sistematică a diagnosticului bolilor parazitare. În concordanță, clasificarea medicală a celor mai importanți paraziți umani prezentată în acest capitol subliniază distribuția geografică, modalitățile de transmitere și localizările anatomice, precum și stadiile ciclului lor vital în interiorul organismului uman. Textul și tabelele servesc drept ghid pentru diagnosticul corect al infestațiilor parazitare majore; în plus, cititorul este îndreptat către alte capitole care conțin informații mai cuprinzătoare despre fiecare infestație (Capitolele 118-130). **Tabelele 115-1**, **115-2** și **115-3** rezumă distribuția geografică, localizările anatomice și metodele de laborator utilizate pentru diagnosticarea infestațiilor cu viermi plați (platelminți), viermi cilindrici (nematelminți), respectiv cu protozoare.

Pe lângă selectarea procedurilor de diagnostic corecte, medicii trebuie să-și sfătuiască pacienții să se asigure că probele sunt prelevate corect și ajung la laborator cu promptitudine. De exemplu, diagnosticul filariozei bancroftiene nu poate fi confirmat de laborator dacă sângele nu este prelevat la miezul nopții, când microfilariile nocturne sunt active. Personalul de laborator și medicii anatomopatologi care prelevează probele trebuie să fie anunțați în prealabil atunci când se suspectează o infestație parazitară. Colaborarea continuă cu personalul de laborator și cu anatomopatologii ajută la creșterea siguranței că paraziții din lichidele corporale sau din probele bioptice sunt examinați cu atenție de personalul cel mai capabil.

PARAZIȚII INTESTINALI

Majoritatea helminților și a protozoarelor se elimină din corp prin fecale. Pacientul trebuie instruit să preleveze fecalele într-un recipient curat de carton parafinat și să noteze pe el momentul prelevării. Trebuie evitată contaminarea cu apă (care ar putea conține protozoare) sau cu urină (care poate distruge trofozoiții). Probele fecale trebuie colectate înaintea ingestiei de bariu sau alți agenți de contrast pentru proceduri radiologice și înaintea tratamentului cu antidiareice și antiacide, deoarece aceste substanțe schimbă consistența fecalelor și îngreunează detectarea microscopică a paraziților. Din cauza eliminării ciclice în fecale a majorității paraziților, este necesară examinarea a minimum trei eșantioane prelevate la fiecare două zile. Examinarea unei singure probe poate fi cu până la 50% mai puțin sensibilă. Când nu se pot evita întârzierile în transportul către laborator, eșantioanele de fecale trebuie menținute în alcool polivinilic sau în alt fixator, pentru a conserva trofozoiții protozoarelor. Noile kituri de recoltare cu instrucțiuni pentru pacient despre transferul unor fragmente de probă direct în fixator și în mediul de transport bacterian pot facilita evidențierea trofozoiților. Și refrigerarea va conserva trofozoiții câteva ore, iar chisturile de protozoare și ouăle de helminți, timp de mai multe zile.

Analiza eșantioanelor de fecale constă în examinarea macroscopică și microscopică. Scaunele apoase sau moi conțin cu mai multă probabilitate trofozoiți ai protozoarelor, dar chisturile protozoarelor și toate stadiile helminților pot fi găsite în scaunele formate. Dacă se observă viermi adulți sau segmente de tenie, acestea trebuie transportate prompt la laborator sau spălate și conservate în fixator pentru examinarea ulterioară. Singurul cestod cu segmente mobile este *Taenia saginata*, tenia vitei, pe care pacienții o aduc uneori la medic. Motilitatea reprezintă un element distinctiv important, deoarece ouăle de *T. saginata* și cele de *Taenia solium* (agentul cisticercozei) nu pot fi deosebite din punct de vedere morfologic.

Examenul coproparazitologic microscopic nu este complet până când nu se examinează preparatele umede directe și nu se aplică tehnicile de concentrare, precum și colorațiile permanente. Medicul trebuie să insiste ca laboratorul să efectueze fiecare dintre aceste proceduri înainte de a accepta rezultatul final ca negativ pentru ouă și paraziți. Unii paraziți

TABELUL 115-1

INFESTAȚII CU PLATELMINȚI

		GAZDELE CICLULUI VITAL		DIAGNOSTICUL			
PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	DEFINITIVĂ	STADIUL PARAZITULUI	LICHIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	TESTELE SEROLOGICE	ALTELE
Tenii (cestode)							
Tenii intestinale							
Taenia saginata (tenia vitei)	Pe tot globul	Vite	Oameni	Ouă, segmente	Fecale	—	Segmente mobile
Hymenolepis nana (tenia pitică)	Pe tot globul	Gândacii de grâne	Oameni, șoareci[a]	Ouă	Fecale	—	—
Diphyllobothrium latum (botriocefalul)	Pe tot globul	Copepode -pești[b]	Oameni, alte mamifere	Ouă, segmente	Fecale	—	Anemie megaloblastică în 1% dintre cazuri
T. solium[c] (tenia porcului)	Pe tot globul	Suine	Oameni	Ouă, segmente	Fecale	WB	În special în Mexic, America Centrală și de Sud, Africa
Tenii somatice							
Echinococcus granulosus (boala hidatică)	Zonele cu oierit și vânătoare	Oi, cămile, oameni, altele	Câini	Hidatidă	Plămân, ficat	WB, AIE	Radiografie toracică, CT, IRM
E. multilocularis (boala hidatică)	Zonele subarctice	Rozătoare, oameni	Vulpi, câini, pisici	Hidatidă	Ficat	—	Se poate asemăna cu carcinomul colangiocelular
T. solium[c] (tenia porcului)	Pe tot globul	Suine, oameni	Oameni	Cisticerc	Mușchi, SNC	WB	CT, IRM, radiografie
Trematode							
Trematode intestinale							
Fasciolopsis buski	China, India	Melci–castane de apă	Oameni	Ouă	Fecale	—	—
Heterophyes heterophyes	Orientul Îndepărtat, India	Melci–pești	Oameni	Ouă	Fecale	—	—
Metagonimus yokogawai	Orientul Îndepărtat, Balcani, Africa de Nord	Melci–pești	Oameni	Ouă	Fecale	—	—
Trematode hepatice							
Clonorchis sinensis	China, Asia de Sud-Est	Melci–pești	Oameni	Ouă	Fecale, bilă	—	Colangită bacteriană recurentă
Fasciola hepatica	Zonele cu creștere de oi	Melci–năsturel	Oameni, oi	Ouă	Fecale[d], bilă	AIE	Ciroză, hipertensiune portală
Trematode pulmonare							
Paragonimus spp.	Orient, Africa, Americi	Melci–crabi/languste	Oameni, alte mamifere	Adulți, ouă	Plămân, spută, fecale	WB, AIE	Radiografie toracică, CT, IRM
Trematode sangvine							
Schistosoma mansoni	Africa, America Centrală și de Sud, Indiile de Vest	Melci	Oameni	Ouă, adulți	Fecale	AIE, WB	Prelevare rectală prin excizie, biopsie hepatică

(continuare)

TABELUL 115-1

INFESTAȚII CU PLATELMINȚI (*CONTINUARE*)

PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	GAZDELE CICLULUI VITAL: INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	GAZDELE CICLULUI VITAL: DEFINITIVĂ	DIAGNOSTICUL: STADIUL PARAZITULUI	DIAGNOSTICUL: LICHIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	DIAGNOSTICUL: TESTELE SEROLOGICE	DIAGNOSTICUL: ALTELE
Trematode (*continuare*)							
Trematode sangvine (*continuare*)							
S. haematobium	Africa	Melci	Oameni	Ouă, adulți	Urină	WB	Biopsie hepatică, urină, biopsie vezicală
S. japonicum	Orientul Îndepărtat	Melci	Oameni	Ouă, adulți	Fecale	WB	Biopsie hepatică

[a] Larvele se pot matura și în vilozitățile intestinale ale oamenilor și șoarecilor.
[b] Când sunt două gazde intermediare, prima este separată de a doua prin linie. Gazdele definitive sunt infestate de a doua gazdă intermediară.
[c] *T. solium* poate determina infestații intestinale sau cisticercoză. Ouăle sale sunt identice cu cele ale *T. saginata*; scolexurile și segmentele celor două specii diferă.
[d] Ouăle ajung rareori în fecale în timpul bolii acute.
Notă: SNC, sistemul nervos central; AIE, analiză imunoenzimatică , WB, Western Blot. Testele serologice enumerate în Tabelele 115-1, 115-2 și 115-3 sunt disponibile în comerț sau de la CDC, Atlanta, GA (SUA).

TABELUL 115-2

INFESTAȚII CU NEMATELMINȚI

PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	GAZDELE CICLULUI VITAL: INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	GAZDELE CICLULUI VITAL: DEFINITIVĂ	DIAGNOSTICUL: STADIUL PARAZITULUI	DIAGNOSTICUL: FLUIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	DIAGNOSTICUL: TESTUL SEROLOGIC	DIAGNOSTICUL: ALTELE
Nematelminți intestinali							
Enterobius vermicularis (oxiur)	Zonele temperate și tropicale	Fecal-oral	Oameni	Ouă	Pielea perianală	—	Testul „benzii adezive de celofan (scotch)".
Trichuris trichiura (tricocefal, viermele-bici)	Zonele temperate și tropicale	Sol, fecal-oral	Oameni	Ouă	Fecale	—	Prolaps rectal
Ascaris lumbricoides (limbric)	Zonele temperate și tropicale	Sol, fecal-oral	Oameni	Ouă	Fecale	—	Semne de migrație pulmonară
Ancylostoma duodenale (viermele cu cârlig din Lumea Veche)	Eurasia, Africa, Pacific	Sol-piele	Oameni	Ouă/larve	Fecale	—	Semne de migrație pulmonară, anemie
Necator americanus (viermele cu cârlig din Lumea Nouă)	SUA, Africa, global	Sol-piele	Oameni	Ouă/larve	Fecale	—	Semne de migrație pulmonară, anemie
Strongyloides stercoralis (strongiloidoză)	Zonele umede tropicale și subtropicale	Sol-piele	Oameni	Larve	Fecale, spută, lichid duodenal	AIE	Diseminare în imunodeficiențe
Capillaria philippinensis	Asia de Sud-Est, Taiwan, Egipt	Pește crud	Păsări	Ouă, larve, adulți	Fecale	—	Malabsorbție/autoinfestație, biopsie
Nematelminți tisulari							
Trichinella spiralis (trichineloză)	Pe tot globul	Suine/oameni	Suine/oameni	Larve	Mușchi	AIE	Biopsie musculară
Wuchereria bancrofti (filarioză)	Zonele tropicale și subtropicale de coastă	Țânțari	Oameni	Microfilarii	Sânge, ganglioni limfatici	AIE, RAPID	Periodicitate nocturnă[a]

(*continuare*)

TABELUL 115-2

INFESTAȚII CU NEMATELMINȚI (*CONTINUARE*)

PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	GAZDELE CICLULUI VITAL: INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	GAZDELE CICLULUI VITAL: DEFINITIVĂ	DIAGNOSTICUL: STADIUL PARAZITULUI	DIAGNOSTICUL: FLUIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	DIAGNOSTICUL: TESTUL SEROLOGIC	DIAGNOSTICUL: ALTELE
Nematelminți tisulari *(continuare)*							
Brugia malayi (filarioză)	Asia, subcontinentul indian	Țânțari	Oameni	Microfilarii	Sânge	AIE, RAPID	Nocturnă
Loa loa (viermele ocular african)	Africa de Vest și Centrală	Musca mango (*Chrysops*)	Oameni	Microfilarii	Sânge	RAPID	Poate fi vizibil în ochi, diurn
Onchocerca volvulus (cecitatea de râu)	Africa, Mexic, America Centrală și de Sud	Muștele negre	Oameni	Adulți/larve	Piele/ochi	—	Examinarea nodulilor sau a eroziunilor cutanate
Dracunculus medinensis (viermele de Guineea)	Africa	*Cyclops*	Oameni	Adulți/larve	Piele	—	Poate fi vizibil în leziuni
Angiostrongylus cantonensis	Asia de Sud-Est, Pacific, Insulele Caraibe	Melci/limacși, creveți/pești	Șobolani	Larve	LCR (rar)	—	Meningită eozinofilică
Sindroamele larva migrans							
Ancylostoma braziliense (erupție serpiginoasă)	Zonele tropicale și temperate	Din sol pe piele	Câini/pisici, oameni	Larve	Piele	—	Viermele cu cârlig al câinelui și pisicii
Toxocara canis și *cati* (larva migrans viscerală)	Zonele tropicale și temperate	Sol, fecal-oral	Câini/pisici, oameni	Larve	Viscere, SNC, ochi	AIE	Produs și de nematelminți din alte specii

[a] Sângele trebuie recoltat la miezul nopții, cu excepția infestațiilor din Pacificul de Sud.
Notă: SNC, sistemul nervos central; LCR, lichidul cefalorahidian; AIE, analiză imunoenzimatică ; RAPID, analiză imunografică rapidă [disponibilă la Institutele Naționale de Sănătate (SUA): tel. 301-496-5398].

TABELUL 115-3

INFESTAȚII CU PROTOZOARE

PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	GAZDELE CICLULUI VITAL: INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	GAZDELE CICLULUI VITAL: DEFINITIVĂ	DIAGNOSTIC: STADIILE PARAZITARE	DIAGNOSTIC: LICHIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	DIAGNOSTIC: TESTUL SEROLOGIC	DIAGNOSTIC: ALTELE
Protozoare intestinale							
Entamoeba histolytica (amibiază)	Pe tot globul, în special la tropice	Fecal-orală		Trofozoit, chist	Fecale, ficat	AIE, detectarea antigenului	Ecografie, CT hepatică, PCR
Giardia lamblia (lambliază)	Pe tot globul	Fecal-orală	Oameni	Trofozoit, chist	Fecale	Detectarea antigenului	Testul cu fir de nailon (entero-test), FDA, PCR
Isospora belli	Pe tot globul	Fecal-orală	Oameni	Oochist	Fecale	—	Colorația pentru acid-alcoolo-rezistență[a]
Cryptosporidium	Pe tot globul	Fecal-orală	Oameni, alte animale	Oochist	Fecale	Detectarea antigenului	Colorația pentru acid-alcoolo-rezistență[a], FDA, biopsie, PCR
Cyclospora cayetanensis	Pe tot globul?	Fecal-orală	Oameni, alte animale?	Oochist	Fecale	—	Colorația pentru acid-alcoolo-rezistență[a], colorația safranină modificată, autofluorescență, biopsie, PCR

(*continuare*)

TABELUL 115-3

INFESTAȚII CU PROTOZOARE (*CONTINUARE*)

PARAZITUL	DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ	GAZDELE CICLULUI VITAL: INTERMEDIARĂ (TRANSMITERE)	GAZDELE CICLULUI VITAL: DEFINITIVĂ	DIAGNOSTIC: STADIILE PARAZITARE	DIAGNOSTIC: LICHIDUL CORPORAL SAU ȚESUTUL	DIAGNOSTIC: TESTUL SEROLOGIC	DIAGNOSTIC: ALTELE
Protozoare intestinale (*continuare*)							
Microsporidia (*Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon* spp.) (microsporidioză)	Pe tot globul?	?	Animale, oameni	Spor	Fecale	—	Colorația tricromă modificată, biopsie, PCR
Amibe potențial patogene							
Naegleria	Pe tot globul	Ape calde	Oameni	Trofozoit, chist	SNC, nări	FDA	Biopsie, tampon nazal, cultură
Acanthamoeba	Pe tot globul	Sol, apă	Oameni	Trofozoit, chist	SNC, piele, cornee	FDA	Biopsie, raclaj, cultură
Balamuthia	Americi	Sol?	Oameni, alte animale	Trofozoit, chist	Creier	FDA	Biopsie
Protozoare sangvine și tisulare							
Plasmodium spp. (malarie)	Zonele subtropicale și tropicale	Țânțari	Oameni	Asexuat	Sânge	Uz limitat	PCR
Babesia microti (babesioză)	SUA, în special New England	Căpușe	Rozătoare, oameni	Asexuat	Sânge	IFI	Specii animale în asplenie, PCR
Trypanosoma rhodesiense (boala somnului, tripanozomiaza africană)	Africa de Est sub-sahariană	Musca țețe	Oameni, erbivore	Tripomastigot	Sânge, LCR	IFI[b]	De asemenea șancru, ganglioni limfatici
Trypanosoma gambiense (boala somnului, tripanozomiaza africană)	Africa de Vest sub-sahariană	Musca țețe	Oameni, suine	Tripomastigot	Sânge, LCR	Aglutinare pe suport[c], IFI[b]	De asemenea șancru, ganglioni limfatici
Trypanosoma cruzi (boala Chagas)	Mexic-America de Sud	Insecte reduviide (triatome)	Oameni, câini, animale sălbatice	Amastigot, tripomastigot	Organe multiple/sânge	IFI, AIE	Reactivare la imunodeprimați
Leishmania tropica etc.	Larg răspândite în zonele tropicale și subtropicale	Muște de nisip (*Phlebotomus*)	Oameni, câini, rozătoare	Amastigot	Piele	FIA, AIE[d]	Biopsie, raclaj, cultură
Leishmania brasiliensis (cutaneomucoasă)	Mexic-America de Sud	Muște de nisip (*Lutzomyia*)	Oameni, câini, rozătoare	Amastigot	Piele, mucoase, membrane	FIA[b], AIE	Biopsie, raclaj, cultură
Leishmania donovani (kala-azar)	Larg răspândite la tropice și subtropice	Muște de nisip (*Phlebotomus*)	Oameni, câini, animale sălbatice	Amastigot	Sistemul RE	FIA[b], AIE	Biopsie, cultură, PCR
Toxoplasma gondii (toxoplasmoză)	Pe tot globul	Om, alte mamifere	Pisici	Chist, trofozoit	SNC, ochi, mușchi, alte	AIE, IFI	PCR

[a] Acid-alcoolo-rezistența este demonstrată prin fluorescența cu auramină sau prin colorația pentru acid-alcoolo-rezistență modificată.
[b] Contactați CDC la tel. 770-488-7760 (SUA).
[c] Aglutinarea pe suport este asigurată țărilor endemice de către Organizația Mondială a Sănătății.
[d] Specificitate limitată; mai sensibilă pentru *L. donovani*.
Abrevieri: SNC, sistemul nervos central; LCR, lichidul cefalorahidian; FDA, fluorescență directă cu anticorpi; AIE, analiză imunoenzimatică; FIA, fluorescență indirectă cu anticorpi; IFI, imunofluorescență indirectă; PCR, reacția de polimerizare în lanț; RE, reticuloendotelial.

intestinali sunt detectați cu mai mare ușurință în alte materiale decât în fecale. De exemplu, pentru detectarea *Giardiei lambia*, a *Cryptosporidium* și a larvelor de *Strongyloydes*, uneori este necesară examinarea conținutului duodenal. Utilizarea tehnicii „banda adezivă de celofan (scotch)" pentru a detecta ouăle de oxiuri pe pielea perianală va releva uneori și ouăle de *T. saginata* depozitate perianal, atunci când segmentele mobile se dezintegrează **(Tabelul 115-4)**.

Pentru realizarea frotiurilor umede în scopul identificării diferitelor stadii de viață ale helminților și ale protozoarelor, în mod obișnuit se folosesc două soluții: serul fiziologic pentru trofozoiți, chisturi, ouă și larve și soluția iodată diluată pentru chisturile protozoarelor și ouă. Soluția iodată nu trebuie folosită niciodată pentru a examina probele pentru trofozoiți, deoarece distruge paraziții și astfel le înlătură motilitatea caracteristică.

Cele mai frecvente două procedee de concentrare pentru detectarea chisturilor și a ouălor în număr mic sunt sedimentarea cu formol-eter și flotația cu sulfat de zinc. Tehnica pe bază de formol-eter este preferabilă, deoarece toți paraziții se sedimentează, dar nu toți plutesc. Frotiurile cu colorație permanentă pentru trofozoiți trebuie preparate înaintea concentrării. Din concentrat se pot face frotiuri suplimentare colorate pentru chisturi și ouă.

În multe situații, în special pentru diferențierea *Entamoeba histolytica* de alte amibe, trebuie încercată identificarea paraziților în frotiuri umede sau în concentrate. Frotiurile cu colorație permanentă permit studierea detaliilor celulare suplimentare, pentru identificarea precisă. Colorația fier-hematoxilină este excelentă pentru cazurile critice, dar colorația tricromă, care poate fi încheiată într-o oră, este o alternativă satisfăcătoare ce dezvăluie și paraziții din probele conservate în fixator cu alcool polivinilic. Colorația pentru acido-alcoolo-rezistență modificată și microscopia fluorescentă cu auramină sunt folositoare pentru detectarea și identificarea unor protozoare intestinale, precum *Cryptosporidium* și *Cyclospora*. Microsporidiile, care provoacă diaree cronică pacienților infectați cu HIV, pot trece neobservate dacă nu se efectuează o colorație tricromă modificată specială **(Tabelul 115-3)**.

PARAZIȚII SANGVINI ȘI TISULARI

Protozoarele și helminții care invadează țesuturile pun probleme mai dificile privind alegerea tehnicilor de diagnostic. Spre exemplu, medicii trebuie să înțeleagă că puncția aspirativă a unui abces hepatic amibian relevă rareori *E. histolytica*, deoarece trofozoiții sunt localizați în principal în peretele abcesului. Ei trebuie să-și amintească faptul că sedimentul urinar oferă cea mai bună șansă de a detecta *Schistosoma haematobium* la tinerii etiopieni imigranți sau la călătorii americani care se întorc din Africa cu hematurie. Tabelele 115-1, 115-2 și 115-3, care oferă un ghid rapid al distribuției geografice și al localizărilor anatomice ale paraziților tisulari principali, ar trebui să-l ajute pe medic să selecteze lichidul corporal sau locul biopsiei adecvate pentru examinarea microscopică. **Tabelele 115-5** și **115-6**

TABELUL 115-4

PROCEDURI ALTERNATIVE PENTRU DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL PARAZIȚILOR DIN MATERIILE FECALE[a]

PARAZIȚII ȘI STADIILE DIN MATERIILE FECALE	PROCEDURI ALTERNATIVE DE DIAGNOSTIC
Cestode	
Ouă și segmente de *Taenia saginata*	Testul perianal al „benzii adezive (scotch)" pentru ouă
Ouă și segmente de *T. solium*	Serologie; biopsie cerebrală pentru neuro-cisticercoză
Trematode	
Ouă de *Clonorchis* (*Opisthorchis*) *sinensis*	Examinarea bilei pentru ouă și paraziți adulți în colangită
Ouă de *Fasciola hepatica*	Examinarea bilei pentru ouă și paraziți adulți în colangită
Ouă de *Paragonimus*	Serologie; spută; biopsie pulmonară sau cerebrală pentru larve;
Ouă de *Schistosoma*	Serologie pentru toate; prelevări rectale prin excizie (în special pentru *S. mansoni*), urină (*S. haematobium*), biopsie hepatică și ecografie hepatică
Nematelminți	
Ouă și paraziți adulți de *Enterobius vermicularis*	Testul perianal al „benzii de scotch" pentru ouă și adulți
Ouă de *Trichuris trichiura*	Niciuna
Ouă și paraziți adulți de *Ascaris lumbricoides*	Examinarea sputei pentru larve în afecțiunea pulmonară
Ouă și ocazional larve ale viermilor cu cârlig	Examinarea sputei pentru larve în afecțiunea pulmonară
Larve de *Strongyloides*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală; serologie; spută sau biopsie pulmonară pentru larvele filariforme în boala diseminată
Protozoare	
Trofozoiți și chisturi de *Entamoeba histolytica*	Serologie; biopsie hepatică pentru trofozoiți
Trofozoiți și chisturi de *Giardia lamblia*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală[b]
Oochisturi de *Isospora belli*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală[b]
Oochisturi de *Cryptosporidium*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală[b]
Spori de *Microsporidia*	Aspirat duodenal sau biopsie jejunală[b]

[a] Colorațiile și tehnicile de concentrare sunt discutate în text.
[b] Entero-testul disponibil în comerț este satisfăcător; *Isospora* și *Cryptosporidium* sunt acid-alcoolo-rezistenți.

TABELUL 115-5

IDENTIFICAREA PARAZIȚILOR ÎN SÂNGE ȘI ÎN ALTE LICHIDE ALE ORGANISMULUI

LICHIDUL CORPORAL, PARAZITUL	ÎMBOGĂȚIRE/COLORAȚIE	TEHNICA DE CULTIVARE
Sânge		
Plasmodium spp.	Frotiuri și picătură groasă/Giemsa sau Wright	Nu este utilă pentru diagnostic
Leishmania spp.	Supernatantul leuco-trombocitar/Giemsa	Medii disponibile de la CDC
Tripanozomele africane[a]	Supernatantul leuco-trombocitar, coloană anionică/ preparat umed și Giemsa	Inoculare la șoarece sau șobolan[b]
Trypanosoma cruzi[c]	La fel ca pentru speciile africane	La fel ca mai sus și xenodiagnostic
Toxoplasma gondii	Supernatantul leuco-trombocitar/Giemsa	Linii celulare de fibroblaste
Microfilarii[d]	Filtrare/preparat umed și Giemsa	Niciuna
Urină		
Schistosoma haematobium	Centrifugare/preparat umed	Niciuna
Microfilarii (în chilurie)	La fel ca pentru sânge	Niciuna
Lichidul cefalorahidian		
Tripanozomele africane	Centrifugare, coloană anionică/preparat umed și Giemsa	La fel ca pentru sânge
Naegleria fowleri	Centrifugare/preparat umed și colorație Giemsa sau tricromă	Mediu de geloză neîmbogățit acoperit cu *Escherichia coli*

[a] *Tripanosoma rhodesiense* și *T. gambiense*.

[b] Injectarea intraperitoneală a șoarecilor cu 0,2 mL de sânge heparinizat integral (0,5 mL pentru șobolan). După 5 zile sângele obținut din coadă trebuie analizat zilnic pentru tripanozome, după cum s-a descris mai sus. Pentru informații legate de diagostic și tratament sunați la CDC (SUA) (tel. 770-488-7775).

[c] Detectabil în sânge sau prin tehnici convenționale numai în timpul bolii acute. Xenodiagnosticul are succes la ~50% dintre pacienții cu boală Chagas cronică.

[d] Trebuie făcute recoltări sangvine diurne (orele 10-14) și nocturne (orele 22-2) pentru a mări șansele de decelare a *Wuchereria* (nocturne cu excepția tulpinilor din Pacific), *Brugia* (nocturne) și *Loa Loa* (diurne).

oferă informații suplimentare despre identificarea paraziților în probele prelevate din anumite regiuni anatomice. Procedurile de laborator pentru detectarea paraziților din alte lichide corporale sunt similare cu cele folosite la examenul coproparazitar. Medicul trebuie să insiste asupra efectuării preparatelor umede, a tehnicilor de concentrare și a colorațiilor permanente pentru toate lichidele corporale. Colorațiile tricromă sau fier-hematoxilină sunt satisfăcătoare pentru toți helminții tisulari din fluidele corporale altele decât sângele, dar helminții cu microfilarii și protozoarele sangvine sunt vizualizate mai ușor cu colorațiile Giemsa sau Wright.

Paraziții decelați cel mai frecvent în frotiurile sangvine prin colorația Giemsa sunt plasmodiile, microfilariile și tripanozomele africane (Tabelul 115-5). Majoritatea pacienților cu boală Chagas se află în faza cronică, atunci când *Trypanosoma cruzi* nu mai este decelabilă la examinarea microscopică a frotiurilor sangvine. Preparatele umede sunt uneori mai sensibile decât frotiurile colorate pentru decelarea microfilariilor și a tripanozomelor africane, deoarece acești paraziți activi produc deplasarea observabilă a eritrocitelor în câmpul microscopic. Filtrarea sângelui printr-un filtru de policarbonat (mărimea porilor 3-5 mm) facilitează decelarea microfilariilor. Formele amastigote intracelulare ale speciilor *Leishmania* și *T. cruzi* pot fi vizualizate uneori în frotiurile colorate obținute din sângele periferic, dar aspiratele din măduva osoasă, ficat sau splină sunt cele mai bune surse pentru decelarea microscopică și cultivarea *Leishmania* din boala kala-azar și *T. cruzi* din boala Chagas cronică. Diagnosticul malariei și diferențierea critică a speciilor *Plasmodium* se face prin examinarea microscopică a frotiului colorat sau a picăturii groase (Cap. 119). Detectarea infestației subclinice și identificarea speciilor de *Plasmodium* pot fi confirmate prin PCR. Recent, *P. knowlesi*, un parazit simian, a fost identificat drept cauza unui număr din ce în ce mai mare de infestații în Borneo și în alte zone ale Asiei de Sud-Est. Pentru a diferenția *P. knowlesi* de *P. malariae* este necesară PCR sau altă metodă moleculară.

Cu toate că majoritatea paraziților tisulari se evidențiază cu colorația clasică hematoxilină-eozină, prelevările bioptice chirurgicale trebuie prelucrate cu colorații speciale adecvate. Medicului anatomopatolog care examinează în sala de operație, obișnuit cu colorațiile argentice pentru *Pneumocystis* aplicate sputei induse și biopsiilor transbronșice, trebuie să i se amintească să examineze frotiurile umede și preparatele pulmonare colorate cu fier-hematoxilină pentru ouăle de helminți și *E. histolytica*. Clinicianul trebuie să-i poată sfătui pe chirurg și pe anatomopatolog în legătură cu tehnicile optime pentru identificarea paraziților din prelevările obținute prin anumite proceduri minore specializate (Tabelul 115-6). De exemplu, prelevările cutanate prin excizie pentru diagnosticul oncocercozei, recoltările rectale pentru diagnosticul schistozomiazei și biopsiile prin ciupire din leziunile cutanate, pentru identificarea și cultivarea speciilor cutanate și cutaneomucoase

TABELUL 115-6

PROCEDURI MINORE PENTRU DIAGNOSTICUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE

PARAZIȚII ȘI STADIUL	PROCEDURA
Microfilariile de *Onchocerca volvulus* și *Mansonella streptocerca*	*Prelevări cutanate*: ridicarea tegumentului cu un ac și excizia a aproximativ 1 mg la o profunzime de 0,5 mm, din mai multe locuri. Cântărirea fiecărui prelevat, amplasarea acestora în 0,5 ml soluție de ser fiziologic timp de 4 ore și examinarea preparatelor proaspete și a celor colorate Giemsa din soluția de ser fiziologic, fie direct, fie după filtrare. Numărarea microfilariilor[a].
Formele adulte de *Loa loa* și formele adulte și microfilariile de *Onchocerca volvulus*	*Biopsiile nodulilor subcutanați*: colorația Giemsa a secțiunilor histopatologice obișnuite și a frotiurilor de amprente histologice.
Larvele de *Trichinella spiralis* (și poate cisticercii de *Taenia solium*)	*Biopsii musculare*: excizia a aproximativ 1 g din mușchiul deltoid sau gastrocnemian și presarea țesutului între două lame de sticlă pentru examinarea microscopică directă.
Ouăle tuturor speciilor *Schistosoma*, dar în special ale *S. mansoni*	*Prelevări rectale*: din patru zone ale mucoasei rectale se excizează prelevate de câte 2 mg, se desfac pe o lamă de sticlă și se aplatizează cu a doua lamă înainte de examenul direct cu 10×. Preparatele pot fi fixate cu alcool sau colorate.
Tripomastigoții de *Trypanosoma gambiense* și *T. rhodesiense*	*Aspirate din șancru sau din ganglionul limfatic*[b]: aspirarea centrului cu un ac de calibru 18, amplasarea unei picături pe o lamă și examinarea pentru formele mobile. Materialul insuficient poate fi colorat Giemsa.
Trofozoiții sau chisturile speciilor *Acanthamoeba*	*Raclaj cornean:* obținerea prelevatelor de la oftalmolog pentru colorare Giemsa imediată și cultivare pe mediu de geloză nutritiv acoperit cu *Escherichia coli.*
Speciile cutanate și cutaneomucoase de *Leishmania*	*Tampoane, aspirate sau biopsii prin ciupire din leziunile cutanate*: obținerea prelevatelor de la marginea leziunii pentru colorația Giemsa a frotiurilor de amprentă; secționarea și cultivarea pe medii speciale de la CDC.

[a] Valorile >100/mg sunt asociate cu risc semnificativ de complicații.
[b] Puncția aspirativă ganglionară este contraindicată în anumite infestații și trebuie folosită judicios.

de *Leishmania* sunt proceduri simple, dar diagnosticul poate fi omis dacă probele sunt obținute și prelucrate necorespunzător.

TESTE NESPECIFICE

Eozinofilia (>500/mL) este frecvent întâlnită în infestațiile cu majoritatea helminților tisulari și poate atinge valori absolute mari în trichineloză și în fazele migratorii ale filariozei **(Tabelul 115-7)**. Helminții intestinali produc eozinofilie doar în cursul migrării pulmonare a stadiilor larvare. Eozinofilia nu este o manifestare a infestațiilor cu protozoare. Cauzele parazitare de eozinofilie în lichidul cefalorahidian includ nematodele (de exemplu, speciile *Angiostrongylus*, *Gnathostoma*, *Toxocara* și *Baylisascaris*), precum și platelminții (de exemplu, *Taenia solium* și speciile *Schistosoma*).

La fel ca anemiile hipocrome microcitare din infestațiile masive cu viermi cu cârlig, alte rezultate modificate, nespecifice, ale analizelor de laborator pot sugera infestația parazitară la pacienții cu expuneri geografice și/sau ambientale adecvate. Dovada biochimică de ciroză sau sedimentul urinar anormal la un emigrant din Africa crește sigur posibilitatea schistozomiazei, iar anemia și trombocitopenia la un călător sau la un emigrant cu febră sunt unele dintre caracteristicile malariei. CT și IRM contribuie de asemenea la diagnosticul multor infestații cu paraziți tisulari și au devenit tehnici adjuvante de mare valoare în diagnosticul neurocisticercozei și al toxoplasmozei cerebrale.

DETECTAREA ANTICORPILOR ȘI A ANTIGENILOR

Sunt disponibile analize utile pentru detectarea anticorpilor multor paraziți tisulari importanți; majoritatea sunt expuse în **Tabelul 115-8** și pot fi obținute de la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din Atlanta. Rezultatele testelor serologice neincluse în tabele trebuie interpretate cu atenție.

Valoarea testelor pentru anticorpi este limitată de câțiva factori. De exemplu, prepararea frotiurilor sangvine sau a picăturii groase rămâne procedeul de elecție pentru diagnosticul malariei la anumiți pacienți, deoarece titrurile anticorpilor anti-plasmodium necesare pentru diagnostic cresc lent și nu diferențiază speciile – un pas important în managementul pacientului. Antigenii filariilor reacționează încrucișat cu aceia ai altor nematode; ca și în testele pentru detectarea anticorpilor împotriva majorității paraziților, prezența anticorpilor în testul pentru filarii nu distinge infestația din antecedente de cea actuală. În ciuda acestor limitări specifice, distribuția geografică restrânsă a multor

TABELUL 115-7

PARAZIȚII ASOCIAȚI FRECVENT CU EOZINOFILIE[a]

PARAZITUL	COMENTARIU
Cestode	
Echinococcus granulosus	Când chistul hidatic se fisurează
Taenia solium	În timpul închistării în mușchi și în LCR în cazul neurocisticercozei
Trematode	
Paragonimus spp.	Uniform crescută în stadiul acut
Fasciola hepatica	Poate fi crescută în stadiul acut
Clonorchis (Opisthorchis) sinensis	Variabilă
Schistosoma mansoni	50% dintre călătorii infestați
S. haematobium	25% dintre călătorii infestați
S. japonicum	Până la 6000/μL în infestația acută
Nematelminți	
Ascaris lumbricoides	În timpul migrării larvare
Specii de viermi cu cârlig	În timpul migrării larvare
Strongyloides stercoralis	Marcată în timpul migrării și în primii ani ai infestației
Trichinella spiralis	Până la 7000/μL
Specii de filarii[b]	Variază, dar poate atinge 5000-8000/μL
Toxocara spp.	>3000/μL
Ancylostoma braziliense	Cu erupție cutanată extinsă
Gnathostoma spinigerum	În larva migrans viscerală și meningita eozinofilică
Angiostrongylus cantonensis	În meningita eozinofilică
A. costaricensis	În timpul migrării larvare în vasele mezenterice

[a] Aproape orice helmint a fost asociat cu eozinofilie. Acest tabel include atât paraziții frecvenți, cât și pe cei rari, care determină eozinofilie în timpul infestației.
[b] *Wurchereria bancrofti*, *Brugia* spp., *Loa loa* și *Onchocerca volvulus*.

paraziți tropicali crește utilitatea diagnostică atât a prezenței, cât și a absenței anticorpilor la călătorii din țările industrializate. În schimb, o mare parte a populației globului a fost expusă la *Toxoplasma gondii* și prezența anticorpilor IgG anti-toxoplasma nu constituie o dovadă de boală activă.

Pentru diagnosticul infestațiilor cu paraziți intestinali sunt disponibile mai puține teste pentru anticorpi. *E. histolytica* reprezintă excepția majoră. Testele serologice specifice și sensibile reprezintă un ajutor valoros în diagnosticul amibiazei. Kiturile comerciale pentru decelarea antigenilor prin ELISA sau a întregului microorganism prin teste cu anticorpi fluorescenți sunt disponibile în prezent pentru

TABELUL 115-8

TESTE SEROLOGICE ȘI MOLECULARE PENTRU INFESTAȚIILE PARAZITARE[a]

PARAZITUL, INFESTAȚIA	ANTICORPII	ANTIGENUL SAU ADN/ARN
Cestode		
Echinococoză	WB, AIE	
Cisticercoză	WB	
Trematode		
Paragonimiază	WB, AIE[b]	
Schistozomiază	AIE, WB	
Fascioloză	AIE[b]	
Nematelminți		
Strongiloidoză	AIE	
Trichineloză	AIE	
Toxocaroză	AIE	
Filarioză	AIE[c]	RAPID[c]
Protozoare		
Amibiază	AIE	AIE[b], RAPID[b], PCR
Giardioză		AIE[b], RAPID[b], FDA, PCR
Criptosporoză		AIE[b], FDA, RAPID[b], PCR
Malarie (toate speciile)	IFI[d]	RAPID, PCR
Babesioză	IFI	PCR
Boală Chagas	IFI, AIE	PCR
Leishmanioză	IFI, AIE	PCR[b]
Toxoplasmoză	IFI, AIE (IgM)[e]	PCR[b]
Microsporidioză		PCR
Ciclosporoză		PCR
Acanthamibiază		FDA, PCR
Naegleriază		FDA, PCR
Balamuthiază		FDA

[a] Dacă nu este precizat altfel, toate testele sunt disponibile la CDC (SUA).
[b] Doar în laboratoarele de cercetare sau comerciale.
[c] Disponibil la NIH (SUA) (tel. 301-496-5398) și în comerț.
[d] Utilizare limitată în managementul bolii acute.
[e] Determinarea infestației în ultimele 3 luni poate necesita teste suplimentare într-un laborator de cercetare.
Notă: FDA, fluorescență directă cu anticorpi; AIE, analiză imunoenzimatică; IFI, imunofluorescență indirectă; PCR, reacția de polimerizare în lanț; RAPID, test imunografic rapid; WB, western blot. Majoritatea kiturilor pentru detectarea antigenilor și a anticorpilor specifici paraziților sunt disponibile în comerț. Majoritatea testelor PCR sunt disponibile în prezent la CDC și în laboratoarele comerciale sau de cercetare. Contactați dr. Alexandre da Silva la CDC (SUA) (tel. 770-488-4072).

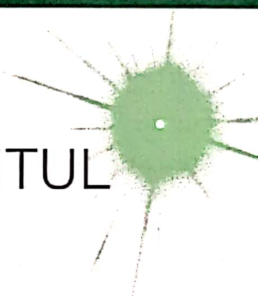
diagnosticul câtorva protozoare parazite. Un test rapid (aprobat de FDA din SUA) pentru detectarea *P. falciparum* în sânge este mai puțin sensibil decât picătura groasă examinată de un microscopist cu experiență, dar utilizarea lui este în creștere în țările în curs de dezvoltare datorită simplității (Tabelul 115-8).

TEHNICI MOLECULARE

Hibridizarea ADN-ului cu sonde, repetate de mai multe ori în genomul unui anumit parazit, și amplificarea unui fragment specific de ADN prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sunt în prezent tehnici utile pentru diagnosticul diverselor infestații parazitare (Tabelul 115-8). Deși PCR este foarte sensibilă, ajută tehnicile convenționale pentru detectarea paraziților și trebuie solicitată doar când procedeele microscopice și imunologice nu stabilesc diagnosticul probabil. De exemplu, doar frotiurile sangvine multiple negative sau eșecul de identificare a speciei infestante justifică utilizarea PCR pentru diagnosticul sau managementul adecvat al malariei. Pe lângă PCR a sângelui anticoagulat, CDC (pentru detalii, dr. Alexandre da Silva, SUA, tel. 770-488-4072) și alte laboratoare comerciale realizează PCR pentru detectarea anumitor paraziți în probele de materii fecale, în probele de biopsie și în fluidul de lavaj bronho-alveolar (Tabelul 115-8). Deși PCR este utilizată în prezent în primul rând pentru detectarea protozoarelor, eforturile active de cercetare vor stabili probabil fiabilitatea sa pentru detectarea unor helminți.

CAPITOLUL 116

AGENȚII UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE



Thomas A. Moore

Infestațiile parazitare afectează mai mult de jumătate din populația globului și reprezintă o povară sanitară importantă, mai ales în țările nedezvoltate, unde prevalența lor este maximă. Dobândirea unor boli parazitare, incluzând malaria, s-a extins în ultimele decenii, ca rezultat al unor factori precum defrișarea, migrarea populației, încălzirea globală și alte evenimente climatice. În ciuda eforturilor importante de a dezvolta vaccinuri și de a combate vectorii, chimioterapia rămâne singurul mod eficient de a controla parazitozele. Eforturile de a combate propagarea unor boli sunt împiedicate de apariția și răspândirea rezistenței la medicamente, de introducerea limitată de agenți antiparazitari noi și de înmulțirea medicamentelor contrafăcute. Totuși, avem motive să fim optimiști. În ultimul deceniu s-au lansat inițiative globale ambițioase, menite să controleze sau să elimine amenințări precum SIDA, tuberculoza și malaria. Recunoașterea poverii importante a bolilor tropicale „neglijate" a generat parteneriate multinaționale pentru dezvoltarea și lansarea unor agenți antiparazitari eficienți. Vaccinurile împotriva bolilor tropicale sunt în dezvoltare și au început studii clinice pentru vaccinurile împotriva schistozomiazei, a anchilostomiazei și a leishmaniozei.

Acest capitol se ocupă exclusiv de agenții utilizați în tratamentul infestațiilor parazitare. Tratamentul specific recomandat pentru parazitozele la om este descris în capitolele următoare. Farmacologia agenților antiparazitari este discutată pe larg în Cap. 117.

Tabelul 116-1 prezintă o enumerare concisă a fiecărui agent (inclusiv a unor medicamente care sunt descrise în alte capitole), împreună cu efectele toxice majore, spectrul de activitate și siguranța utilizării în timpul sarcinii și al alăptării. Mulți dintre acești agenți sunt aprobați de FDA din SUA, dar sunt considerați experimentali pentru tratamentul anumitor infestații; aceste medicamente sunt marcate corespunzător în tabel. În plus, medicamentele disponibile doar prin intermediul Serviciului de Medicamente al Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) (tel. 404-639-3670 sau 404-639-2888 – SUA; *www.cdc.gov/laboratory/drugservice/*) sau al producătorilor lor (ale căror informații de contact pot fi disponibile la CDC) sunt specificate prin note de subsol în tabel.

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
4-Aminochinoline					
Amodiachină	Malarie[b]	Agranulocitoză, hepatotoxicitate	Nu există informații	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Clorochină	Malarie[b]	*Ocazionale*: prurit, greață, vărsături, cefalee, depigmentarea părului, dermatită exfoliativă, opacitate corneeană reversibilă *Rare*: afectare retiniană ireversibilă, decolorarea unghiilor, discrazii sangvine	Antiacidele și caolinul: absorbția redusă a clorochinei Ampicilina: biodisponibilitatea redusă de către clorochină Cimetidina: nivelul seric al clorochinei crescut Ciclosporina: nivelurile serice crescute de către clorochină	Nu a fost desemnată[c]	Da
8-Aminochinoline					
Primachină	Malarie[b]	*Frecvente*: hemoliză la pacienții cu deficit de G6PD *Ocazionale*: methemoglobinemie, tulburări GI *Rare*: simptome ale SNC	Quinacrină: toxicitate potențată a primachinei	Contraindicată	Nu există informații
Tafenochină	Malarie[b]	*Frecvente*: hemoliză la pacienții cu deficit de G6PD, tulburări GI ușoare *Ocazionale*: methemoglobinemie, cefalee	Nu există informații	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Aminoalcooli					
Halofantrină	Malarie[b]	*Frecvente*: durere abdominală, diaree. *Ocazionale*: modificări pe ECG (prelungirea intervalului QTc și a intervalului PR, în funcție de doză), greață, prurit. Contraindicată la persoanele cu afecțiune cardiacă sau care au luat meflochină în ultimele 3 săptămâni	Este contraindicată utilizarea concomitentă a agenților care prelungesc intervalul QTc	C	Nu există informații
Lumefantrină	Malarie[b]	*Ocazionale*: greață, vărsături, diaree, durere abdominală, anorexie, cefalee, amețeală	Fără interacțiuni majore	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Aminoglicozide					
Paromomicină	Amibiază[b], infestații cu *Dientamoeba fragilis*, giardioză, criptosporidioză, leishmanioză	*Frecvente*: tulburări GI (doar la administrarea orală) *Ocazionale*: nefrotoxicitate, ototoxicitate, toxicitate vestibulară (doar la administrarea parenterală)	Fără interacțiuni majore	Nu a fost desemnată[c]	Nu există informații

(*continuare*)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Amfotericina B	Leishmanioză[d], meningoencefalită amibiană	*Frecvente*: febră, frison, hipopotasemie, hipomagneziemie, nefrotoxicitate *Ocazionale*: vărsături, dispnee, hipotensiune	Agenții antineoplazici: toxicitate renală, bronhospasm, hipotensiune Glucocorticoizii, ACTH, digitalicele: hipopotasemie Zidovudina: mielo- și nefrotoxicitate crescute	B	Nu există informații
Amfotericina B dezoxicolat					
Amphotec (InterMune)					
Complex lipidic cu Amfotericina B (Abelcet)					
Amfotericina B lipozomală (AmBisome)					
Săruri de antimoniu	Leishmanioză				
Antimoniu pentavalent[e]		*Frecvente*: artralgii/mialgii, pancreatită, modificări ECG (prelungirea QT, aplatizarea sau inversarea undei T)	Fără interacțiuni majore	Nu a fost desemnată	Da
Antimoniat de meglumină		*Frecvente*: artralgii/mialgii, pancreatită, modificări ECG (prelungirea QT, aplatizarea sau inversarea undei T)	Antiaritmicele și antidepresivele triciclice: risc crescut de cardiotoxicitate	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Artemisinină și derivați	Malarie[f]	*Ocazionale*: neurotoxicitate (ataxie, convulsii), greață, vărsături, anorexie, dermatită de contact			
Arteeter			Nu există informații	Nu a fost desemnată	Da[g]
Artemeter			Fără interacțiuni semnificative clinic	C	Da[g]
Artesunat[e]			Meflochina: nivelurile scăzute și clearance-ul accelerat de către artesunat	C	Da[g]
Dihidroartemisinină			Meflochina: crește absorbția	Nu a fost desemnată	Da[g]
Atovaquonă	Malarie[b], babesioză	*Frecvente*: greață, vărsături *Ocazionale*: dureri abdominale, cefalee	Nivelurile plasmatice scăzute de către rifampicină, tetraciclină; biodisponibilitatea scăzută de către metoclopramidă	C	Nu există informații

(*continuare*)



TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Azoli Fluconazol Itraconazol Ketoconazol	Leishmanioză	*Grave*: hepatotoxicitate. *Rare*: tulburări cutanate exfoliative, anafilaxie	Warfarină, hipoglicemiantele orale, fenitoină, ciclosporină, teofilină, digoxină, dofetilidă, chinidină, carbamazepină, rifabutină, busulfan, docetaxel, alcaloizi de vinca, pimozidă, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamil, atorvastatină, cerivastatină, lovastatină, simvastatină, tacrolimus, sirolimus, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanil, buspironă, metilprednisolon, trimetrexat: nivelurile plasmatice crescute de către azoli Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, izoniazidă, rifabutină, rifampicină, antiacide, antagoniști ai receptorilor H2, inhibitori ai pompei de protoni, nevirapină: nivelurile plasmatice ale azolilor scăzute Claritromicină, eritromicină, indinavir, ritonavir: nivelurile plasmatice ale azolilor crescute	C	Da
Benzimidazoli Albendazol	Ascaridioză, capilarioză, clonorcoză, larva migrans cutanată, cisticercoză[b], echinococoză[b], enterobiază (oxiuriază), enterocolită eozinofilică, gnatostomiază, anchilostomiază, filarioză limfatică, microsporidioză, strongiloidoză, trichineloză, trichostrongiloză, tricocefaloză, larva migrans viscerală	*Ocazionale*: greață, vărsături, durere abdominală, cefalee, alopecie reversibilă, aminotransferaze crescute *Rare*: leucopenie, erupție	Dexametazonă, praziquantel: nivelul plasmatic al sulfoxidului de albendazol crescut cu ~50%	C	Da[g]

(*continuare*)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Mebendazol	Ascaridioză[b], capilarioză, enterocolită eozinofilică, enterobiază[b], anchilostomiază[b], trichineloză, trichostrongiloză, tricocefaloză[b], larva migrans viscerală	*Ocazionale*: diaree, durere abdominală, aminotransferaze crescute *Rare*: agranulocitoză, trombocitopenie, alopecie	Cimetidină: inhibă metabolismul mebendazolului	C	Nu există informații
Tiabendazol	Strongiloidoză[b], larva migrans cutanată[b], larva migrans viscerală[b]	*Frecvente*: anorexie, greață, vărsături, diaree, cefalee, amețeală, miros al urinei asemănător sparanghelului. *Ocazionale*: somnolență, amețeală, cristalurie, aminotransferaze crescute, psihoză *Rare*: hepatită, crize convulsive, edem angioneurotic, sindrom Stevens-Johnson, tinitus	Teofilină: nivelurile serice crescute de către tiabendazol	C	Nu există informații
Triclabendazol	Fascioloză, paragonimiază	*Ocazionale*: crampe abdominale, diaree, colică biliară, cefalee tranzitorie	Nu există informații	Nu a fost desemnată	Da
Benznidazol	Boala Chagas	*Frecvente*: erupție, prurit, greață, leucopenie, parestezii	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Bitionol[e]	Fascioloză, paragonimiază	Diaree, crampe abdominale (de obicei ușoare și pasagere)	?	?	?
Clindamicină	Babesioză, malarie, toxoplasmoză	*Ocazionale*: colită pseudomembranoasă, durere abdominală, diaree, greață/vărsături *Rare*: prurit, erupții cutanate	Fără interacțiuni importante	B	Da[g]
Diloxanid furoat	Amibiază	*Frecvente*: flatulență. *Ocazionale*: greață, vărsături, diaree *Rare*: prurit	Nu s-au raportat	Contraindicat	Nu există informații
Eflornitină[h] (difluoro-metil-ornitină, DFMO)	Tripanozomiază	*Frecvente*: pancitopenie. *Ocazionale*: diaree, crize convulsive *Rare*: pierdere tranzitorie a auzului	Fără interacțiuni importante	Contraindicată	Nu există informații
Emetină și dehidroemetină[e]	Amibiază, fascioloză	*Severe*: cardiotoxicitate *Frecvente*: durere la locul injectării *Ocazionale*: amețeală, cefalee, simptome GI	Nu s-au raportat	X	Nu există informații

(*continuare*)

TABELUL 110-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Antagoniști de folat Inhibitori ai dihidrofolat reductazei Pirimetamină	Malarie[b], isosporoză, toxoplasmoză[b]	*Ocazionale*: deficit de folați *Rare*: erupție, crize convulsive, reacții cutanate severe (necroliză epidermică toxică, eritem multiform, sindromul Stevens-Johnson)	Sulfonamide, proguanil, zidovudină: risc crescut de supresie medulară când sunt utilizate concomitent	C	Da
Proguanil și clorproguanil	Malarie	*Ocazionale*: urticarie *Rare*: hematurie, tulburări GI	Fără interacțiuni importante	C	Da
Trimetoprim	Ciclosporoză, isosporoză	Hiperpotasemie, tulburări GI, stomatită ușoară	Metotrexat: clearance redus Warfarină: efect prelungit Fenitoină: metabolism hepatic accelerat	C	Da
Inhibitori ai dihidropteroat-sintetazei: sulfonamide Sulfadiazină Sulfametoxazol Sulfadoxină	Malarie[b], toxoplasmoză[b]	*Frecvente*: tulburări GI, reacții alergice cutanate, cristalurie *Rare*: reacții cutanate severe (necroliză epidermică toxică, eritem multiform, sindromul Stevens-Johnson), agranulocitoză, anemie aplastică, hipersensibilitate a tractului respirator, hepatită, nefrită interstițială, hipoglicemie, meningită aseptică	Diuretice tiazidice: risc crescut de trombocitopenie la pacienții în vârstă Warfarină: efectul prelungit de către sulfonamide Metotrexat: nivelurile crescute de către sulfonamide Fenitoină: metabolismul îngreunat de către sulfonamide Sulfoniluree: efectul prelungit de către sulfonamide	B	Da
Inhibitori ai dihidropteroat-sintetazei: sulfone Dapsonă	Leishmanioză, malarie, toxoplasmoză	*Frecvente*: erupție, anorexie *Ocazionale*: hemoliză, methemoglobinemie, neuropatie, dermatită alergică, anorexie, greață, vărsături, tahicardie, cefalee, insomnie, psihoză, hepatită *Rare*: agranulocitoză	Rifampicină: nivelurile plasmatice ale dapsonei scăzute	C	Da



TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Fumagilină	Microsporidioză	*Rare*: neutropenie, trombocitopenie	Nu s-au raportat	Nu există informații	Nu există informații
Furazolidonă	Giardioză	*Frecvente*: greață/vărsături, urină brună *Ocazionale*: prurit anal, cefalee *Rare*: anemie hemolitică, reacții de tip disulfiram, interacțiuni cu inhibitori MAO	Risc de criză hipertensivă dacă este administrat timp de >5 zile cu inhibitori MAO	C	Nu există informații
Iodochinol	Amibiază[b], balantidiază, infestație cu *D. fragilis*	*Ocazionale*: cefalee, erupție, prurit, tireotoxicoză, greață, vărsături, durere abdominală, diaree *Rare*: nevrită optică, neuropatie periferică, crize convulsive, encefalopatie	Fără interacțiuni importante	C	Nu există informații
Ivermectină	Ascaridioză, larva migrans cutanată, gnatostomiază, filarioza cu *Loa loa*, filarioză limfatică, oncocercoză[b], scabie, strongiloidoză[b], tricocefaloză	*Ocazionale*: febră, prurit, cefalee, mialgii *Rare*: hipotensiune	Fără interacțiuni importante	C	Da[g]
Levamisol	Ascaridioză, anchilostomiază	*Frecvent*: tulburări GI, amețeală, cefalee *Rar*: agranulocitoză, neuropatie periferică	Alcool: efect de tip disulfiram Warfarină: prelungirea timpului de protrombină	C	Nu există informații
Macrolide					
Azitromicină	Babesioză	*Ocazionale*: greață, vărsături, diaree, durere abdominală *Rare*: angioedem, icter colestatic	Ciclosporină și digoxină: nivelurile crescute de către azitromicină Nelfinavir: nivelurile azitromicinei crescute	B	Da
Spiramicină[h]	Toxoplasmoză	*Ocazionale*: tulburări GI, erupții cutanate pasagere *Rare*: trombocitopenie, prelungirea QT la copii, hepatită colestatică	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată[c]	Da[g]
Meflochină	Malarie[b]	*Frecvente*: amețeală, greață, cefalee *Ocazionale*: confuzie, coșmaruri; insomnie; tulburări vizuale; modificări ECG pasagere și silențioase clinic, inclusiv bradicardie sinusală, aritmie sinusală, bloc AV de grad I, prelungirea intervalului QTc și unde T anormale *Rare*: psihoză, convulsii, hipotensiune	Administrarea de halofantrină timp de <3 săptămâni după utilizarea meflochinei poate produce prelungirea fatală a QTc. Meflochina poate scădea nivelul plasmatic al anticonvulsivantelor. Nivelurile scăzute și clearance accelerat de către artesunat	C	Da

(*continuare*)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Melarsoprol[e]	Tripanozomiază	*Frecvente*: leziune miocardică, encefalopatie, neuropatie periferică, hipertensiune *Ocazionale*: hemoliză indusă de G6PD, eritem nodos lepros *Rare*: hipotensiune	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Metrifonat	Schistozomiază	*Frecvente*: durere abdominală, greață, vărsături, diaree, cefalee, vertij, bronhospasm *Rare*: simptome colinergice	Fără interacțiuni importante	B	Nu
Miltefosină	Leishmanioză	*Frecvente*: tulburări GI ușoare și pasagere (1-2 zile) în primele două săptămâni de tratament (se remit după încheierea tratamentului); rău de mișcare *Ocazionale*: creșteri reversibile ale creatininei și ale aminotransferazelor	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Niclosamidă	Cestode intestinale[b]	*Ocazionale*: greață, vărsături, amețeală, prurit	Fără interacțiuni importante	B	Nu există informații
Nifurtimox[e]	Boala Chagas	*Frecvente*: greață, vărsături, durere abdominală, insomnie, parestezii, slăbiciune, tremor *Rare*: crize convulsive (toate sunt reversibile și depind de doză)	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Nitazoxanid	Criptosporidioză[b], giardioză[b]	*Ocazionale*: durere abdominală, diaree *Rare*: vărsături, cefalee	Fără interacțiuni importante	B	Nu există informații
Nitroimidazoli					
Metronidazol	Amibiază[b], balantidiază, dracunculoză, giardioză, tricomonază[b], infestație cu *D. fragilis*	*Frecvente*: greață, cefalee, anorexie, gust metalic ulterior *Ocazionale*: vărsături, insomnie, vertij, parestezii, efecte de tip disulfiram *Rare*: crize convulsive, neuropatie periferică	Warfarină: efect crescut de metronidazol Disulfiram: reacții psihotice Fenobarbital, fenitoină: eliminarea accelerată a metronidazolului Litiu: nivelurile serice crescute de către metronidazol Cimetidină: prelungirea timpului de înjumătățire al metronidazolului	B	Da
Tinidazol	Amibiază[b], giardioză, tricomonază	*Ocazionale*: greață, vărsături, gust metalic	Vezi metronidazol	C	Da

(*continuare*)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Oxamnichină	Schistozomiază	*Ocazionale*: amețeală, somnolență, cefalee, urină portocalie, aminotransferaze ridicate *Rare*: convulsii	Fără interacțiuni importante	C	Nu există informații
Paromomicină	Amibiază[b], infestație cu *D. fragilis*, giardioză, criptosporidioză, leishmanioză	*Frecvente*: tulburări GI (doar administrarea orală) *Ocazionale*: nefrotoxicitate, ototoxicitate, toxicitate vestibulară (doar administrarea parenterală)	Fără interacțiuni importante	Orală: B Parenterală: nu a fost desemnată[c]	Nu există informații
Pentamidină isetionat	Leishmanioză, tripanozomiază	*Frecvente*: hipotensiune, hipoglicemie, pancreatită, abcese sterile la locul de injectare i.m., tulburări GI, insuficiență renală reversibilă *Ocazionale*: hepatotoxicitate, cardiotoxicitate, delir *Rare*: anafilaxie	Fără interacțiuni importante	C	Nu există informații
Piperazină și derivați					
Piperazină	Ascaridioză, enterobiază	*Ocazionale*: greață, vărsături, diaree, durere abdominală, cefalee *Rare*: neurotoxicitate, crize convulsive	Nu s-au raportat	C	Nu există informații
Dietilcarbamazină	Filarioză limfatică, filarioza cu *Loa loa*, eozinofilie pulmonară tropicală	*Frecvente*: greață legată de doză, vărsături *Rare*: febră, frison, artralgii, cefalee	Nu s-au raportat	Nu a fost desemnată[c]	Nu există informații
Praziquantel	Clonorcoză[b], cisticercoză, difilobotrioză, himenolepidoză, teniază, opistorcoză, trematode intestinale, paragonimiază, schistozomiază	*Frecvente*: durere abdominală, diaree, amețeală, stare de rău general *Ocazionale*: febră, greață *Rare*: prurit, sughiț	Fără interacțiuni importante	B	Da
Pamoat de pirantel	Ascaridioză, enterocolită eozinofilică, enterobiază[b], anchilostomiază, trichostrongiloză	*Ocazionale*: tulburări GI, cefalee, amețeală, aminotransferaze crescute	Fără interacțiuni importante	C	Nu există informații

(continuare)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Quinacrină[h]	Giardioză[b]	*Frecvente*: cefalee, greață, vărsături, gust amar *Ocazionale*: colorarea gălbui-portocalie a pielii, a sclerelor, a urinei; debutează după o săptămână de tratament și durează până la 4 luni după oprirea medicamentului. *Rare*: psihoză, dermatită exfoliativă, retinopatie, hemoliză indusă de G6PD, exacerbarea psoriazisului, efecte de tip disulfiram	Primachină: toxicitatea potențată de către chinacrină	C	Nu există informații
Chinină și chinidină	Malarie, babesioză	*Frecvente*: cinconism (tinitus, surditate pentru tonurile înalte, cefalee, disforie, greață, vărsături, durere abdominală, tulburări vizuale, hipotensiune ortostatică), hiperinsulinemie cu hipoglicemie potențial letală *Ocazionale*: surditate, anemie hemolitică, aritmii, hipotensiune datorată perfuziei i.v. rapide	Inhibitori ai anhidrazei carbonice, diuretice tiazidice: reduc eliminarea renală a chinidinei Amiodaronă, cimetidină: cresc nivelul de chinidină Nifedipină: scade nivelul de chinidină; chinidina încetinește metabolismul nifedipinei Fenobarbital, fenitoină, rifampicină: accelerează eliminarea hepatică a chinidinei Verapamil: reduce clearance-ul hepatic al chinidinei Diltiazem: scade clearance-ul chinidinei	X	Da[g]
Chinolone					
Ciprofloxacină	Ciclosporoză, isosporoză	*Ocazionale*: greață, diaree, vărsături, durere/disconfort abdominal, cefalee, neliniște, erupție. *Rare*: mialgii/artralgii, ruptură tendinoasă, simptome ale SNC (nervozitate, agitație, insomnie, anxietate, coșmaruri sau paranoia); convulsii	Probenecid: nivelurile serice ale ciprofloxacinei crescute Teofilină, warfarină: nivelurile serice crescute de către ciprofloxacină	C	Da

(*continuare*)

TABELUL 116-1

REZUMATUL AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE (CONTINUARE)

MEDICAMENTELE ÎN FUNCȚIE DE CLASĂ	INFESTAȚIILE PARAZITARE	REACȚIILE ADVERSE	INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE IMPORTANTE	CLASA ÎN SARCINĂ[a]	SECREȚIA ÎN LAPTELE MATERN
Suramină[e]	Tripanozomiază	*Frecvente*: imediate: febră, urticarie, greață, vărsături, hipotensiune; tardive (până la 24 de ore): dermatită exfoliativă, stomatită, parestezii, fotofobie, disfuncție renală. *Ocazionale*: nefrotoxicitate, toxicitate asupra suprarenalelor, atrofie optică, anafilaxie	Fără interacțiuni importante	Nu a fost desemnată	Nu există informații
Tetracicline	Balantidiază, infestație cu *D. fragilis*, malarie; filarioză limfatică (doxiciclină)	*Frecvente*: tulburări GI *Ocazionale*: dermatită de fotosensibilitate *Rare*: dermatită exfoliativă, esofagită, hepatotoxicitate	Warfarină: efectul prelungit de către tetracicline	D	Da

[a] Pe baza categoriilor de siguranță în sarcină A-D, X ale FDA din SUA.
[b] Aprobat de FDA pentru această indicație.
[c] Utilizarea în sarcină este recomandată de organizațiile internaționale din afara SUA.
[d] Doar AmBisome a fost aprobat pentru această indicație.
[e] Disponibil prin intermediul CDC.
[f] Doar artemeter (în combinație cu lumefantrină) și artesunat au fost aprobate de FDA pentru această indicație.
[g] Nu este considerat dăunător.
[h] Disponibil de la producător.
Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; AV, atrioventricular; SNC, sistemul nervos central; ECG, electrocardiogramă; G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază; MAO, monoamin-oxidază.

CAPITOLUL 117

FARMACOLOGIA AGENȚILOR UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL INFESTAȚIILOR PARAZITARE

Thomas A. Moore

Acest capitol se ocupă exclusiv de proprietățile farmacologice ale agenților utilizați pentru tratamentul infestațiilor parazitare. Recomandările terapeutice specifice pentru bolile parazitare la om sunt enumerate în capitolele privind afecțiunile respective. În Cap. 116 sunt prezentate informații legate de toxicitatea, spectrul de acțiune și siguranța utilizării acestor medicamente în timpul sarcinii și al alăptării. Mulți dintre agenții discutați în continuare sunt aprobați de FDA (*Food and Drug Administration* – Administrația Alimentelor și Medicamentelor) din SUA, dar sunt considerați experimentali pentru anumite infestații (vezi Tabelul 116-1). Medicamentele marcate cu asterisc (⋆) sunt disponibile doar prin Serviciul pentru Medicamente din Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) (tel. 404-639-3670 sau 404-639-2888 – SUA; *www.cdc.gov/ncpdcid/dsr/*). Medicamentele marcate cu cruce (†) sunt disponibile doar prin intermediul producătorilor; informațiile legate de producători sunt disponibile la CDC.

Albendazol

Ca toți benzimidazolii, albendazolul acționează prin legarea selectivă de β-tubulina liberă din nematode, inhibarea polimerizării tubulinei și captarea glucozei dependente de microtubuli. Are loc afectarea ireversibilă a celulelor gastrointestinale ale nematodelor, determinând înfometarea, distrugerea și expulzarea de către gazdă. Deși foarte dăunătoare pentru nematode, această dereglare fundamentală a metabolismului celular este baza tratamentului și pentru o gamă largă de parazitoze.

Albendazolul este absorbit greu din tractul GI. Administrarea sa cu o masă bogată în lipide crește absorbția de două-șase ori. Absorbția deficitară poate fi avantajoasă în tratarea helminților intestinali, dar tratamentul cu succes al infestațiilor tisulare cu helminți (de exemplu, al bolii hidatice și al neurocisticercozei) necesită o cantitate suficientă de medicament activ la locul infestației. Metabolitul sulfoxid de albendazol este responsabil de efectul terapeutic al medicamentului în afara lumenului intestinal. El traversează bariera hemato-encefalică, atingând un nivel semnificativ mai mare decât cel din plasmă. Concentrațiile ridicate de sulfoxid de albendazol atinse în lichidul cefalorahidian (LCR) explică probabil eficiența albendazolului în tratamentul neurocisticercozei.

Albendazolul este metabolizat hepatic în cantitate mare, dar există date limitate în legătură cu utilizarea sa la pacienții cu afectare hepatică. Terapia cu albendazol în doză unică la om este în mare măsură fără efecte secundare (frecvența generală ≤1%). Curele mai lungi (de exemplu, cele administrate în boala echinococică chistică și alveolară) au fost asociate cu anomalii ale funcției hepatice și cu toxicitate asupra măduvei osoase. Astfel, când se anticipează utilizarea prelungită, medicamentul trebuie administrat în cicluri de 28 de zile, întrerupte de 14 zile fără terapie. Terapia prelungită cu doză completă de albendazol (800 mg/zi) trebuie abordată cu prudență la pacienții care primesc și medicamente cu efecte cunoscute asupra sistemului citocromului P450.

Amfotericina B

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 105.

Amodiachină

Amodiachina a fost utilizată pe scară largă în tratamentul malariei timp de peste 40 de ani. Ca și clorochina (cealaltă 4-aminochinolină), amodiachina are utilizare limitată în prezent, din cauza răspândirii rezistenței. Interferează cu formarea de hemozoină prin constituirea de complexe cu hemul. Deși absorbită rapid, amodiachina se comportă ca un promedicament după administrarea orală, iar principalul său metabolit plasmatic, monodezetilamodiachina, este agentul antimalaric predominant. Amodiachina și metaboliții săi se excretă în urină, dar nu există recomandări cu privire la ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală alterată. La administrarea amodiachinei se pot produce reacții adverse severe, chiar dacă rareori (1 caz din 2 000). După utilizarea repetată pot apărea agranulocitoza și hepatotoxicitatea, așadar acest medicament nu trebuie utilizat pentru profilaxie. În ciuda rezistenței răspândite, amodiachina s-a dovedit eficientă în unele zone dacă a fost combinată cu alte antimalarice. Utilizarea sa împreună cu artesunat în combinație cu doză fixă, cu formulare solubilă, reprezintă un antimalaric conceput special pentru copii. Amodiachina nu este disponibilă în SUA.

Atovaquonă

Atovaquona este o hidroxinaftochinonă cu activitate antiprotozoarică cu spectru larg prin intermediul inhibării selective a transportului electronilor mitocondriali ai paraziților. Acest agent are acțiune potentă împotriva toxoplasmozei și a babesiozei când este utilizat împreună cu pirimetamină, respectiv cu azitromicină. Atovaquona posedă un nou mod de acțiune împotriva speciilor *Plasmodium*, inhibând sistemul de transport al electronilor la nivelul complexului citocromului bc1. Medicamentul este eficient împotriva stadiilor eritrocitar și exoeritrocitar ale speciilor *Plasmodium*; totuși, deoarece nu produce eradicarea hipnozoiților din ficat, pacienților cu infestații cu *Plasmodium vivax* și *Plasmodium ovale* trebuie să li se administreze profilaxie radicală.

Malarona este o combinație în doză fixă de atovaquonă și proguanil utilizată atât pentru profilaxia malariei, cât și pentru tratamentul malariei acute necomplicate cu *P. falciparum*. Malarona s-a dovedit eficientă în regiunile cu *P. falciparum* rezistent la multiple medicamente. Nu a fost raportată încă rezistența la atovaquonă.

Biodisponibilitatea atovaquonei variază considerabil. Absorbția după o doză unică orală este mică, crește de două-trei ori după o masă bogată în lipide și este limitată de doză peste 750 mg. Timpul de înjumătățire este crescut la pacienții cu disfuncție hepatică moderată. Din cauza potențialului de acumulare a medicamentului, utilizarea atovaquonei este în general contraindicată la persoanele cu clearance-ul creatininei <30 mL/min. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu afectare renală ușoară sau moderată.

Azitromicină

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 36.

Azoli

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 105.

Benznidazol

Acest derivat nitroimidazolic este utilizat în tratamentul bolii Chagas, cu rată de vindecare de 80-90% în cazul infestațiilor acute. Se consideră că benznidazolul își exercită efectele tripanocide prin generarea radicalilor de oxigen, la care paraziții sunt mai sensibili decât celulele mamiferelor, datorită unei deficiențe relative a enzimelor antioxidante. De asemenea, pare să modifice echilibrul



dintre mediatorii pro- și antiinflamatori prin subreglarea sintezei de nitriți, interleukină (IL) 6 și IL-10 în macrofage. Este intens lipofilic și se absoarbe rapid. Medicamentul este metabolizat intens; doar în proporție de 5% din doză este excretat nemodificat în urină. Benznidazolul este bine tolerat; efectele adverse sunt rare și de obicei se manifestă ca tulburări gastrointestinale și erupție pruriginoasă.

*Bitionol**

Bitionol este un bisfenol clorurat cu acțiune împotriva trematodelor. *Fasciola hepatica* utilizează reducerea fumaratului cuplată cu rodochinona pentru metabolismul energetic anaerob. Bitionolul inhibă competitiv transferul electronilor la fumarat de către rodochinonă; rezultatul este metabolismul energetic anaerob defectuos și moartea trematodelor. Bitionolul este specific parazitului din două motive: (1) fumarat-reductaza catalizează reacția inversă a succinil-dehidrogenazei din ciclul Krebs, la mamifere și (2) lanțul respirator al rodochinonei este unic la parazit. În lanțul respirator al mamiferelor, chinona purtătoare de electroni este ubichinona. Bitionolul este absorbit cu ușurință din tractul GI. Nu mai este produs, dar există rezerve limitate la CDC.

Chinină și chinidină

Când este combinat cu alt agent, alcaloidul din plantele genului *Cinchona*, chinina, este eficient în tratamentul oral al malariei necomplicate rezistente la clorochină și al babesiozei. Chinina acționează rapid împotriva stadiilor sangvine asexuate ale tuturor formelor de malarie umană. Pentru malaria severă, în SUA este disponibilă doar chinidina (dextroizomerul chininei). Chinina se concentrează în vacuolele alimentare acide ale speciilor *Plasmodium*. Medicamentul inhibă polimerizarea nonenzimatică a moleculei de hem foarte reactive, toxice, în pigmentul polimer netoxic, hemozoina.

Chinina se absoarbe ușor după administrarea orală. La pacienții cu malarie, timpul de înjumătățire al chininei crește în concordanță cu severitatea infestației. Totuși, toxicitatea este evitată prin creșterea concentrației glicoproteinelor plasmatice. Alcaloizii din *Cinchona* sunt metabolizați intens, mai ales de CYP3A4; doar 20% din doză este excretată nemodificată în urină. Și metaboliții medicamentului sunt excretați în urină și pot fi responsabili de toxicitate la pacienții cu insuficiență renală. Excreția renală a chininei este scăzută la administrarea de cimetidină și crescută dacă urina este acidă. Medicamentul traversează cu ușurință placenta.

Chinidina este un antimalaric mai potent, dar și mai toxic decât chinina. Utilizarea sa necesită monitorizare cardiacă. Este necesară reducerea dozelor la persoanele cu afectare renală severă.

Ciprofloxacină

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 36.

Clindamicină

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 36.

Clorochină

Această 4-aminochinolină are acțiune schizontocidă și gametocidă pronunțată, rapidă împotriva formelor sangvine de *P. ovale* și *Plasmodium malariae* și împotriva tulpinilor sensibile de *P. vivax* și *P. falciparum*. Nu este eficientă împotriva formelor intrahepatice (*P. vivax* și *P. ovale*). Eritrocitele parazitate acumulează clorochina în concentrații semnificativ mai mari decât eritrocitele normale. Clorochina, o bază slabă, se concentrează în vaculolele alimentare ale paraziților intraeritrocitari datorită gradientului relativ de pH între spațiul extracelular și vacuola alimentară acidă. Odată intrată în vacuola alimentară acidă, clorochina este convertită rapid la o formă protonată care nu poate traversa membrana și astfel rămâne captivă. Acumularea continuă de clorochină în vacuolele alimentare acide ale parazitului are ca rezultat un nivel al medicamentului de 600 de ori mai mare decât în plasmă. Acumularea masivă a clorochinei duce la creșterea pH-ului în vacuola alimentară până la un nivel care îl depășește pe cel necesar activității optime a proteazelor acide, inhibând hem-polimeraza parazitului; drept rezultat, parazitul este efectiv distrus de propriile deșeuri metabolice. Comparativ cu tulpinile sensibile, plasmodiile rezistente la clorochină o transportă în exteriorul parazitului mai rapid și mențin concentrații mici de clorochină în veziculele lor acide. Hidroxiclorochina, înrudită cu clorochina, are eficacitate antimalarică echivalentă, dar este preferată clorochinei în tratamentul bolilor autoimune deoarece are o toxicitate oculară mai mică atunci când este utilizată în doze mari.

Clorochina se absoarbe bine. Totuși, deoarece prezintă o legare tisulară mare, este necesară o doză de încărcare pentru a produce concentrații plasmatice eficiente. Nivelul terapeutic al medicamentului în plasmă se obține la 2-3 ore după administrarea orală (calea preferată). Clorochina se poate da i.v., dar administrarea parenterală foarte rapidă poate avea ca rezultat crize convulsive și decesul prin colaps cardiovascular. Timpul de înjumătățire mediu al clorochinei este de 4 zile, dar rata de excreție scade odată cu reducerea nivelului plasmatic, făcând posibilă administrarea săptămânală pentru profilaxia în zonele cu specii sensibile. Aproximativ o jumătate din cantitatea totală de medicament inițial este excretată în urină, dar doza nu trebuie redusă la pacienții cu malarie acută și insuficiență renală.

Dapsonă

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 73.

*Derivați de artemisinină**

Artesunatul, artemeterul, arteeterul și compusul inițial artemisinina sunt lactone sescviterpenice derivate din planta pelin, *Artemisia annua*. Acești agenți sunt de cel puțin zece ori mai potenți *in vivo* decât alte antimalarice și în prezent

nu au rezistență încrucișată cu antimalaricele cunoscute; de aceea, au devenit agenți de primă linie în tratamentul malariei *falciparum* severe. Compușii de artemisinină sunt eficienți rapid împotriva formelor sangvine asexuate ale speciilor *Plasmodium*, dar nu sunt activi împotriva formelor intrahepatice. Artemisinina și derivații săi sunt foarte liposolubili și traversează rapid membranele celulare ale gazdei și ale parazitului. Un factor care explică toxicitatea foarte selectivă împotriva malariei este faptul că eritrocitele parazitate concentrează artemisinina și derivații săi de o sută de ori mai mult decât cele neinfestate. Efectul antimalaric al acestor agenți rezultă în primul rând de la dihidroartemisinină, un compus la care sunt convertiți artemeterul și artesunatul. În prezența hemului sau a fierului molecular, jumătatea endoperoxidică a dihidroartemisininei se descompune, generând radicali liberi și alți metaboliți care alterează proteinele parazitare. Compușii sunt disponibili pentru administrare p.o., rectală, i.v. sau i.m., în funcție de derivat. În SUA, artesunatul i.v. este disponibil pentru tratamentul malariei severe, care nu răspunde la chinidină, prin intermediul liniei non-stop pentru malarie a CDC (770-488-7788, L-V, orele 8-16.30 EST; 770-488-7100, după orele menționate). Artemisinina și derivații săi sunt epurați rapid din circulație. Timpul lor scurt de înjumătățire le limitează valoarea pentru profilaxie și monoterapie. Acești agenți trebuie utilizați doar în combinație cu alt agent cu durată de acțiune mai lungă (de exemplu, artesunat-meflochină, dihidroartemisinină-piperachină). În prezent este disponibilă o formulare combinată de artemeter și lumefantrină pentru tratamentul malariei *falciparum* acute necomplicate, dobândite în zonele în care *Plasmodium falciparum* este rezistent la clorochină și antifolați.

Dietilcarbamazină*

Un derivat al agentului antihelmintic piperazină, cu o utilizare de succes îndelungată, dietilcarbamazina (DEC) rămâne tratamentul de elecție al filariozei limfatice și al loiazei și a fost utilizat, de asemenea, pentru larva migrans viscerală. Deși piperazina în sine nu are activitate anti-filarii, inelul piperazinic al DEC este esențial pentru activitatea medicamentului. Mecanismul de acțiune al DEC rămâne să fie definit complet. Mecanismele propuse includ imobilizarea datorată inhibării receptorilor colinergici musculari ai parazitului, întreruperea formării microtubulilor și alterarea suprafeței membranare a helminților, având ca rezultat facilitarea distrugerii de către sistemul imunitar al gazdei. DEC accentuează proprietățile de aderare ale eozinofilelor. Nu s-a observat dezvoltarea rezistenței sub presiunea medicamentului (scăderea progresivă a eficienței atunci când medicamentul este utilizat pe scară largă la populațiile umane), deși DEC are efecte variabile când este administrat persoanelor cu filarioză. Administrarea lunară asigură profilaxia eficace împotriva filariozei bancroftiene și a loiazei.

DEC se absoarbe bine după administrarea orală, cu atingerea concentrațiilor plasmatice maxime în 1-2 ore. Nu este disponibilă forma parenterală. Medicamentul se elimină în principal prin excreție renală, sub 5% fiind detectat în fecale. Dacă se administrează mai mult de o doză la un individ cu disfuncție renală, doza trebuie redusă în concordanță cu scăderea clearance-ului creatininei. Alcalinizarea urinei previne excreția renală și crește timpul de înjumătățire al DEC. Utilizarea la pacienții cu oncocercoză poate precipita o reacție Mazzotti, cu prurit, febră și artralgii. Ca și alte piperazine, DEC este activă împotriva speciilor *Ascaris*. Pacienții coinfestați cu acest nematod pot elimina viermi vii după tratament.

Dihidroemetină

Emetina este un alcaloid derivat din planta ipeca; dihidroemetina este un derivat sintetic de emetină și este considerată mai puțin toxică. Ambii agenți sunt activi împotriva *Entamoeba histolytica* și par să funcționeze prin blocarea elongării peptidice, inhibând astfel sinteza de proteine. Emetina se absoarbe rapid după administrarea parenterală, se distribuie rapid în tot corpul și este excretată lent în urină în aceeași formă. Ambii agenți sunt contraindicați la pacienții cu afectare renală.

Eflornitină†

Eflornitina (difluorometilornitină sau DFMO) este un analog fluorurat al aminoacidului ornitină. Deși inițial a fost concepută ca un agent antineoplazic, eflornitina s-a dovedit eficientă împotriva unor tripanozome. La un moment dat, producția acestui eficient agent a fost oprită, în ciuda incidenței în creștere a tripanozomiazei africane umane, însă a fost reluată după ce s-a descoperit că eflornitina este un agent cosmetic epilator eficient.

Eflornitina are activitate specifică împotriva tuturor stadiilor infestației cu *Trypanosoma brucei gambiense*; totuși, nu este activă împotriva *T. b. rhodesiense*. Medicamentul acționează ca un inhibitor ireversibil al ornitin-decarboxilazei, prima enzimă din biosinteza poliaminelor putresceină și spermidină. Poliaminele sunt esențiale pentru sinteza tripanotionului, o enzimă necesară pentru menținerea tiolilor intracelulari în starea redox adecvată și pentru eliminarea metaboliților reactivi de oxigen. Totuși, poliaminele sunt esențiale și în diviziunea celulară la eucariote, iar ornitin-decarboxilaza este similară la tripanozome și la mamifere. Activitatea antiparazitară selectivă a eflornitinei este explicată parțial de structura enzimei tripanozomiale, căreia îi lipsește secvența de 36 de aminoacizi C-terminală întâlnită la ornitin-decarboxilaza de la mamifere. Diferența are ca rezultat un turnover mai lent al ornitin-decarboxilazei și o scădere mai rapidă a poliaminelor la tripanozome decât la gazda mamifer. Eficiența diminuată a eflornitinei împotriva *T. b. rhodesiense* pare să fie cauzată de capacitatea parazitului de a înlocui enzima inhibată mai rapid decât *T. b. gambiense*.

Eflornitina este mai puțin toxică, dar mai scumpă decât terapia convențională. Poate fi administrată i.v. sau p.o. Doza trebuie redusă în insuficiența renală. Eflornitina traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică; nivelurile

în LCR sunt cele mai mari la persoanele cu afectarea cea mai severă a sistemului nervos central (SNC).

Fosfat de primachină

Primachina, o 8-aminochinolină, are un spectru de acțiune larg împotriva tuturor stadiilor de dezvoltare a plasmodiilor la om, dar a fost utilizată cel mai eficace pentru eradicarea stadiului hepatic al acestor paraziți. În ciuda toxicității sale, rămâne medicamentul de elecție pentru vindecarea radicală a infestațiilor cu *P. vivax*. Primachina trebuie să fie metabolizată de gazdă pentru a fi eficientă. Aceasta este, de fapt, rapid metabolizată; doar o mică fracție din doza administrată este excretată ca atare. Deși activitatea paraziticidă a celor trei metaboliți oxidativi rămâne neclară, se consideră că aceștia infuențează sinteza de pirimidină și lanțul transportor de electroni mitocondrial. Metaboliții par a avea activitate antimalarică semnificativ mai mică decât primachina; totuși, activitatea lor hemolitică este mai mare decât a medicamentului sursă.

Primachina determină hipotensiune marcată după administrarea parenterală și de aceea se administrează doar pe cale orală. Este absorbită rapid și aproape complet din tractul GI.

Pacienții trebuie testați pentru deficitul de G6PD înainte de a primi primachină. Medicamentul poate induce oxidarea hemoglobinei în methemoglobină, indiferent de statusul G6PD al pacientului. Altfel, primachina este bine tolerată.

Fumagilină†

Fumagilina este un antibiotic insolubil în apă care este derivat din fungul *Aspergillus fumigatus* și este activ împotriva microsporidiilor. Acest medicament este eficient când este utilizat topic pentru tratamentul infestațiilor oculare cauzate de speciile *Encephalitozoon*. Când s-a administrat sistemic, fumagilina a fost eficientă, dar a determinat trombocitopenie la toți primitorii în a doua săptămână de tratament; efectul advers s-a remis rapid odată cu oprirea medicamentului. Mecanismele prin care fumagilina inhibă replicarea microsporidiilor sunt puțin înțelese, deși este posibil ca medicamentul să inhibe metionin-aminopeptidaza 2 prin blocarea ireversibilă a situsului activ.

Furazolidonă

Acest derivat de nitrofuran este un agent alternativ eficient în tratamentul giardiozei și prezintă și activitate împotriva *Isospora belli*. Deoarece este singurul agent activ împotriva *Giardia* disponibil în formă lichidă, este utilizat adesea în tratamentul copiilor mici. Furazolidona suferă activare reductoare în trofozoiții de *Giardia lamblia* – un eveniment care, spre deosebire de activarea reductoare a metronidazolului, implică o NADH-oxidază. Efectul paraziticid se corelează cu toxicitatea produselor reduse, care dăunează componentelor celulare importante, inclusiv ADN-ului. Deși se considera că furazolidona nu se absoarbe în mare parte când este administrată oral, apariția reacțiilor adverse sistemice a infirmat această ipoteză. Mai mult de 65% din medicament se regăsește în urină sub formă de metaboliți colorați. Omeprazolul reduce biodisponibilitatea orală a furazolidonei.

Furazolidona este un inhibitor al monoamin-oxidazei (MAO); astfel, trebuie folosită cu prudență în administrarea concomitentă cu alte medicamente (mai ales amine cu acțiune simpatomimetică indirectă) sau cu alimente ori băuturi care conțin tiramină. Totuși, nu s-au raportat crize hipertensive la pacienții care primesc furazolidonă și s-a sugerat că – deoarece furazolidona inhibă MAO treptat pe parcursul câtorva zile – riscurile sunt mici dacă tratamentul este limitat la o cură de 5 zile. Este contraindicată la mamele care alăptează și la nou-născuți, deoarece poate apărea anemie hemolitică la pacienții cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) și instabilitate a glutationului.

Furoat de diloxanidă

Furoatul de diloxanidă, o acetanilidă substituită, este un agent activ intraluminal, utilizat pentru eradicarea chisturilor de *E. histolytica*. După ingestie, este hidrolizat de enzimele din lumenul sau din mucoasa intestinului, eliberând acid furoic și esterul diloxanidă; ultimul acționează direct ca un amibicid.

Furoatul de diloxanidă se administrează singur la purtătorii asimptomatici de chisturi. La pacienții cu infestații amibiene active este administrat în general în combinație cu un 5-nitroimidazol, precum metronidazol sau tinidazol. Furoatul de diloxanidă este absorbit rapid după administrarea orală. Când este administrat împreună cu un 5-nitroimidazol, doar diloxanida intră în circulația sistemică; nivelul atinge maximul într-o oră și dispare în 6 ore. Aproximativ 90% din doza orală se excretă în urină în 48 de ore, mai ales ca metabolitul glucuronat. Este contraindicat la femeile însărcinate și la cele care alăptează și la copiii cu vârsta <2 ani.

Halofantrină

Acest 9-fenantrenmetanol este una dintre cele trei clase de aril-aminoalcooli identificați inițial ca potențiali agenți antimalarici în Programul de chimioterapie antimalarică din al Doilea Război Mondial. Se presupune că activitatea sa este similară cu cea a clorochinei, deși este o alternativă orală pentru tratamentul malariei cauzate de *P. falciparum* rezistent la clorochină. Deși mecanismul ei de acțiune este puțin înțeles, se consideră că halofantrina are mecanisme similare 4-aminochinolinelor, formând un complex cu feriprotoporfirina IX și interferând cu degradarea hemoglobinei.

Halofantrina are biodisponibilitate neregulată, dar absorbția ei este facilitată semnificativ când se administrează cu o masă bogată în lipide. Timpul de înjumătățire este de 1-2 zile; se excretă mai ales în fecale. Este metabolizată în N-debutil-halofantrină de către enzima CYP3A4

a citocromului P450. În timpul tratamentului trebuie evitat sucul de grapefruit deoarece crește biodisponibilitatea halofantrinei și efectul de prelungire a intervalului QT indus de halofantrină prin inhibarea CYP3A4 la nivelul enterocitelor.

Iodochinol

Iodochinolul (diiodohidroxichina), o hidroxichinolină, este un agent eficient luminal în tratamentul amibiazei, al balantidiozei și al infestației cu *Dientamoeba fragilis*. Mecanismul său de acțiune nu este cunoscut. Se absoarbe greu. Din cauza faptului că medicamentul conține 64% iod legat organic, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afectare tiroidiană. Dermatita determinată de iod apare ocazional în timpul tratamentului cu iodochinol. Nivelurile de iod seric legat de proteinele plasmatice pot crește în timpul tratamentului și pot modifica anumite teste funcționale tiroidiene. Aceste efecte pot persista până la 6 luni după oprirea terapiei. Iodochinolul este contraindicat la pacienții cu boală hepatică. Reacțiile adverse mai grave sunt cele legate de tratamentul îndelungat în doze mari (nevrită optică, neuropatie periferică), care nu ar trebui să apară dacă se respectă dozele recomandate.

Isetionat de pentamidină

Acest compus diamidinic este un agent alternativ eficient pentru unele forme de leishmanioză și de tripanozomiază. Este disponibil pentru administrarea parenterală și sub formă de aerosoli. Deși mecanismele de acțiune sunt încă neclare, se cunoaște că exercită o gamă largă de efecte, incluzând interacțiunea cu chinetoplastul ADN tripanozomial, interferența cu sinteza poliaminelor prin scăderea activității ornitin-decarboxilazei și inhibarea ARN-polimerazei, a funcției ribozomale și a sintezei acizilor nucleici și a proteinelor.

Isetionatul de pentamidină se absoarbe bine, se leagă marcat tisular și se excretă lent, pe parcursul câtorva săptămâni, cu un timp de înjumătățire de 12 zile. La persoanele cărora li se administrează injecții zilnic nu se obțin concentrații plasmatice stabile; rezultatul este acumularea mare în țesuturi, mai ales în ficat, în rinichi, în glandele suprarenale și în splină. Pentamidina nu penetrează bine în SNC. Concentrațiile pulmonare de pentaminidă sunt crescute când medicamentul se administrează în formă aerosolizată.

Ivermectină

Ivermectina (22,23-dihidroavermectina) este un derivat al lactonei macrociclice avermectină produse de actinomicetele din sol *Streptomyces avermitilis*. Ivermectina este activă la doze mici împotriva unui spectru larg de helminți și ectoparaziți. Este medicamentul de elecție în tratamentul oncocercozei, al strongiloidozei, al larvei migrans cutanate și al scabiei. Ivermectina este foarte activă împotriva microfilariilor din filarioza limfatică, dar nu are activitate macrofilaricidă. Când este utilizată în combinație cu alți agenți cum ar fi DEC sau albendazol în tratamentul filariozei limfatice, se observă activitate sinergică. Deși este activă împotriva helminților intestinali *Ascaris lumbricoides* și *Enterobius vermicularis*, ivermectina este doar variabil eficientă în tricocefaloză și este ineficientă împotriva viermilor cu cârlig (*Ancylostomatidae*). Utilizarea pe scară largă a ivermectinei în tratamentul infestațiilor cu nematode intestinale la oi și capre a condus la apariția rezistenței la medicament în practica veterinară; această evoluție poate aduce probleme și în utilizarea medicală la om.

Datele sugerează că ivermectina acționează prin deschiderea canalelor de clor dependente de glutamat, asociate membranelor neuromusculare. Influxul ionilor de clor are ca rezultat hiperpolarizarea și paralizia musculară – mai ales a faringelui nematodelor, cu blocarea ulterioară a ingerării nutrienților. Paralizia se petrece doar la parazit, deoarece aceste canale de clor sunt prezente numai la nevertebrate.

Ivermectina este disponibilă pentru administrare la om doar în formulare orală. Medicamentul se leagă foarte mult de proteine; se excretă aproape în totalitate în fecale. Mâncarea și berea cresc semnificativ biodisponibilitatea ivermectinei. Ivermectina se distribuie în tot organismul; studiile pe animale indică faptul că se acumulează la concentrațiile cele mai mari în țesutul adipos și în ficat, cu acumulare scăzută în creier. Există puține date pentru a ghida terapia la gazdele cu patologii care pot influența farmacocinetica medicamentului.

Ivermectina este administrată de obicei în doză unică de 150-200 μg/kgc. În absența infestației parazitare, efectele adverse ale ivermectinei în doze terapeutice sunt minime. Efectele adverse la pacienții cu infestații cu filarii includ febră, mialgii, stare de rău general, amețeală și (ocazional) hipotensiune ortostatică. Severitatea acestor efecte adverse este legată de intensitatea infestației parazitare, cu mai multe simptome la indivizii cu o încărcătură parazitară mare. În oncocercoză pot apărea edem cutanat, prurit și ușoară iritație oculară. Efectele adverse sunt în general autolimitate și necesită rareori tratament simptomatic cu antipiretice sau antihistaminice. Complicațiile mai severe ale tratamentului cu ivermectină în oncocercoză includ encefalopatia la pacienții infestați masiv cu *Loa loa*.

Lumefantrină

Lumefantrina (benflumetolul), un derivat de arilaminoalcool fluorenic, sintetizat în anii 1970 de Academia de Științe Medicale Militare (Beijing), are activitate schizonticidă sangvină pronunțată împotriva unei game variate de plasmodii. Acest agent se aseamănă structural și prin modul de acțiune cu alți arilaminoalcooli (chinina, meflochina și halofantrina). Lumefantrina își exercită efectul antimalaric ca o consecință a interacțiunii sale cu hemul, un produs de degradare în metabolismul hemoglobinei. Deși activitatea sa antimalarică este mai lentă decât a medicamentelor pe bază de artemisinină, rata de recădere după regimul cu lumefantrină recomandat este mai mică. Proprietățile farmacocinetice ale lumefantrinei sunt asemănătoare cu ale halofantrinei, cu biodisponibilitate orală variabilă, creșterea



considerabilă a biodisponibilității prin ingerarea concomitentă de lipide și un timp de înjumătățire terminal de 4-5 zile la pacienții cu malarie.

Artemeterul și lumefantrina au activitate sinergică, iar studiile clinice pe câteva sute de pacienți din China au demonstrat că această combinație este sigură și bine tolerată. Formularea combinată de artemeter și lumefantrină a fost dezvoltată pentru tratamentul malariei *falciparum* în zonele în care *P. falciparum* este rezistent la clorochină și antifolați. Această combinație a fost aprobată de FDA.

Mebendazol

Acest derivat benzimidazolic este un agent antiparazitar cu spectru larg utilizat pe scară largă în tratamentul helmintiazelor intestinale. Mecanismul său de acțiune este similar cu cel al albendazolului; totuși, este un inhibitor mai potent al malat-dehidrogenazei parazitare și exercită un efect mai specific și mai selectiv împotriva nematodelor intestinale decât alți benzimidazoli.

Mebendazolul este disponibil doar în formă orală, dar se absoarbe greu din tractul GI; doar 5-10% din doza standard este dozabilă în plasmă. Proporția absorbită din tractul GI este metabolizată extensiv în ficat. Metaboliții apar în urină și în bilă; funcțiile biliare sau hepatice alterate au ca rezultat niveluri mai mari de mebendazol la pacienții tratați. Nu este standardizată reducerea dozei la pacienții cu disfuncție renală. Din cauza faptului că mebendazolul este prost absorbit, incidența efectelor adverse este mică. Uneori apar durere abdominală pasageră și diaree, de obicei la persoanele cu încărcătură parazitară mare.

Meflochină

Meflochina este medicamentul preferat pentru profilaxia malariei rezistente la clorochină; pentru tratament pot fi folosite doze mari. În ciuda dezvoltării speciilor de *P. falciparum* rezistente la medicament în unele zone din Africa și Asia de Sud-Est, meflochina este eficientă pe mare parte din glob. În zone limitate a fost documentată rezistența încrucișată a meflochinei cu halofantrina și chinina. Ca și chinina și clorochina, această chinolină este activă doar împotriva stadiilor eritrocitare asexuate ale paraziților malarici. Spre deosebire de chinină, totuși, meflochina are o afinitate relativ scăzută pentru ADN și, ca rezultat, nu inhibă sinteza acizilor nucleici și a proteinelor paraziților. Deși atât meflochina, cât și clorochina inhibă formarea de hemozoină și degradarea hemului, meflochina diferă prin faptul că formează împreună cu hemul un complex care poate fi toxic pentru parazit.

Clorhidratul de meflochină este slab hidrosolubil și foarte iritant când se administrează parenteral; de aceea este disponibil doar sub formă de tablete; absorbția sa este diminuată de vărsături și diaree, însă mărită semnificativ când se administrează cu sau după alimente. Aproximativ 98% din medicament se leagă de proteine. Meflochina se excretă în principal în bilă și în fecale, așadar nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele cu insuficiență renală. Medicamentul și principalul său metabolit nu sunt îndepărtate apreciabil prin hemodializă. Nu se indică ajustări ale dozelor chimioprofilactice pentru obținerea concentrațiilor plasmatice la pacienții dializați. Au fost identificate diferențe farmacocinetice între diversele grupuri etnice. În practică, totuși, acestea au o importanță minoră comparativ cu statusul imun al gazdei și cu sensibilitatea parazitului. La pacienții cu disfuncție hepatică eliminarea meflochinei poate fi prelungită, având ca efect niveluri plasmatice mai mari.

Meflochina trebuie utilizată cu precauție la indivizii care fac activități ce necesită atenție și coordonare motorie fină. Dacă medicamentul trebuie administrat timp îndelungat, se recomandă evaluări periodice, incluzând testele funcționale hepatice și examinări oftalmologice. Ocazional s-au raportat tulburări de somn (insomnie, vise anormale). Psihoza și crizele convulsive se petrec rar; meflochina nu trebuie prescrisă pacienților cu boli neuropsihiatrice, incluzând depresie, tulburare anxioasă generalizată, psihoză, schizofrenie și epilepsie. Dacă în timpul profilaxiei apar anxietate acută, depresie, neliniște sau confuzie, aceste simptome psihiatrice pot fi considerate prodromul unor evenimente mai grave, iar medicamentul ar trebui întrerupt.

Utilizarea concomitentă de chinină, chinidină sau medicamente care produc blocare β-adrenergică poate cauza tulburări electrocardiografice semnificative sau stop cardiac. Halofantrina nu trebuie administrată simultan cu sau la mai puțin de 3 săptămâni după meflochină din cauza prelungirii potențial fatale a intervalului QTc pe electrocardiogramă. Nu există date legate de utilizarea meflochinei după halofantrină. Administrarea de meflochină cu chinină sau clorochină poate crește riscul de convulsii. Meflochina poate scădea nivelurile plasmatice ale anticonvulsivantelor. Este necesară precauție în utilizarea terapiei antiretrovirale concomitente, deoarece s-a demonstrat că meflochina are diverse efecte pe farmacocinetica ritonavirului, neexplicate de activitatea CYP3A4 hepatic sau de legarea ritonavirului de proteine. Vaccinarea cu bacterii vii atenuate trebuie încheiată cu cel puțin trei zile înainte de prima doză de meflochină.

Femeile aflate la vârsta procreării care călătoresc în zonele în care malaria este endemică trebuie să fie avertizate să evite sarcina și încurajate să utilizeze metode contraceptive în timpul profilaxiei malariei cu meflochină și trei luni după aceasta. Totuși, în cazul unei sarcini neplanificate, utilizarea de meflochină nu este considerată indicație de întrerupere a sarcinii.

Melarsoprol*

Melarsoprol a fost folosit din 1949 în tratamentul tripanozomiazei africane la om. Acest compus de arsen trivalent este indicat în tratamentul tripanozomiazei africane cu afectare neurologică și pentru tratamentul formelor incipiente de boală, rezistente la suramină sau pentamidină. Melarsoprol, ca și alte medicamente care conțin metale grele, interacționează cu grupările tiol ale diverselor proteine; totuși, efectele sale antiparazitare par să fie mai specifice. Tripanotion-reductaza este o enzimă-cheie implicată

în managementul stresului oxidativ la speciile *Trypanosoma* și *Leishmania*, ajutând la menținerea unui mediu intracelular reductor, prin reducerea tripanotionului disulfură la derivatul său ditiol, dihidrotripanotion. Melarsoprolul sechestrează dihidrotripanotionul, privând parazitul de principalul său antioxidant sulfhidril, și inhibă tripanotion-reductaza, privând parazitul de sistemul enzimatic esențial, responsabil de menținerea tripanotionului redus. Aceste efecte sunt sinergice. Acțiunea selectivă a arsenului împotriva tripanozomelor este datorată, cel puțin parțial, afinității mai mari a melarsoprolului pentru tripanotionul redus decât pentru alți monotioli (de exemplu, cisteină) de care depind gazdele mamifere pentru menținerea nivelului ridicat de tioli. Melarsoprolul pătrunde în parazit pe calea unui transportor adenozinic; speciile rezistente la medicamente nu au acest sistem de transport.

Melarsoprolul se administrează întotdeauna i.v. O cantitate mică, dar semnificativă terapeutic intră în LCR. Compusul este excretat rapid, ~80% din arsen întâlnindu-se în fecale.

Melarsoprolul este foarte toxic. Cea mai gravă reacție adversă este encefalopatia reactivă, care afectează 6% dintre indivizii tratați și apare de obicei în decurs de patru zile de la debutul terapiei, cu o rată de fatalitate medie de 50%. Pentru a evita acest efect, concomitent se administrează glucocorticoizi. Din cauza faptului că medicamentul este extrem de iritant, trebuie acordată atenție la administrare, pentru a evita infiltrarea acestuia.

Metrifonat

Metrifonat are activitate selectivă împotriva *Schistosoma haematobium*. Acest compus organofosforic este un promedicament, care este convertit nonenzimatic la diclorvos (2,2-diclorovinil dimetilfosfat, DDVP), un agent chimic extrem de activ care inhibă ireversibil enzima acetilcolinesterază. Colinesteraza schistozomală este mai sensibilă la diclorvos decât enzima umană corespondentă. Mecanismul exact de acțiune a metrifonatului este incert, dar se consideră că medicamentul inhibă receptorii tegumentari de acetilcolină care mediază transportul glucozei.

Metrifonatul se administrează în serie trei doze la intervale de două săptămâni. După o doză unică orală, produce scăderea cu 95% a activității colinesterazei plasmatice în decurs de 6 ore, cu revenirea rapidă la normal. Totuși, sunt necesare 2,5 luni pentru revenirea la normal a colinesterazei eritrocitare. Persoanele tratate nu trebuie expuse la agenți blocanți neuromusculari sau la insecticide organofosforice timp de cel puțin 48 de ore după tratament.

Metronidazol și alți nitroimidazoli

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 36.

Miltefosină

La începutul anilor 1990 s-a descoperit că miltefosina (hexadecilfosfocolină), dezvoltată inițial ca agent antineoplazic, are activitate antiproliferativă semnificativă împotriva speciilor *Leishmania*, *Trypanosoma cruzi* și *T. brucei in vitro* și pe modele animale experimentale. Miltefosina este primul medicament oral care s-a dovedit foarte eficient și comparabil cu amfotericina B împotriva leishmaniozei viscerale în India, unde sunt frecvente cazurile rezistente la sărurile de antimoniu. De asemenea, este eficientă în cazul infestațiilor netratate anterior. Rata de vindecare în leishmanioza cutanată este comparabilă cu cea obținută cu antimoniu.

Activitatea miltefosinei este atribuită interacțiunii cu căile de transducție a semnalului în celule și inhibiției biosintezei fosfolipidelor și sterolilor. Nu s-a observat clinic rezistență la miltefosină. Medicamentul se absoarbe rapid din tractul GI, este distribuit extensiv și se acumulează în diverse țesuturi. Eficiența unei cure de tratament de 28 de zile în cazul leishmaniozei viscerale indiene este echivalentă cu cea a terapiei cu amfotericină B; totuși, se pare că o cură redusă la 21 de zile ar fi la fel de eficientă.

Recomandările generale de utilizare a miltefosinei sunt limitate de excluderea anumitor grupuri din studiile clinice publicate: persoanele cu vârsta sub 12 sau peste 65 de ani, persoanele cu boala cea mai avansată, femeile care alăptează, pacienții infectați cu HIV și indivizii cu insuficiență renală sau hepatică semnificativă.

Niclosamidă

Niclosamida este activă împotriva unei varietăți mari de tenii adulte, dar nu împotriva cestodelor tisulare. Este, de asemenea, moluscicidă și se utilizează în programele de combatere a melcilor. Medicamentul decuplează fosforilarea oxidativă în mitocondriile parazitare, astfel blocând captarea glucozei de către tenia intestinală și producând moartea parazitului. Niclosamida determină paralizie spastică rapid la cestodele intestinale *in vitro*. Utilizarea sa este limitată de efectele adverse, de durata necesară lungă a terapiei, de recomandarea utilizării de purgative și – cel mai important – de disponibilitatea limitată (nominal, de la producător).

Niclosamida se absoarbe slab. Tabletele se administrează *à jeun*, dimineața, după o masă lichidă (în seara precedentă), iar această doză este urmată de alta, după o oră. Pentru tratamentul himenolepidozei, medicamentul se administrează timp de 7 zile. Adesea este prescrisă a doua cură. Scolexul și segmentele proximale ale teniilor sunt distruse la contactul cu niclosamida și pot fi digerate în intestin. Totuși, dezintegrarea teniilor adulte are ca rezultat eliberarea de ouă viabile, ceea ce, teoretic, poate determina autoinfestarea. Deși temerile legate de apariția cisticercozei la pacienții cu infestații cu *Taenia solium* s-au dovedit nefondate, se recomandă încă administrarea de purgative la două ore după prima doză.

Nifurtimox*

Acest compus de nitrofuran este un agent oral ieftin și eficient în tratamentul bolii Chagas acute. Tripanozomele nu au catalază și au un nivel foarte scăzut de peroxidază; ca rezultat, sunt foarte vulnerabile la produsele secundare ale reacției de reducere a oxigenului. Când nifurtimoxul este

redus în tripanozomă, se formează un radical anionic nitro care se autooxidează, rezultând generarea de anion superoxid O_2^-, peroxid de hidrogen (H_2O_2), radical hidroperoxil (HO_2) și a altor molecule foarte reactive și citotoxice. În ciuda abundenței de catalaze, peroxidaze și superoxid-dismutaze care neutralizează acești radicali distructivi în celulele mamiferelor, nifurtimoxul are un indice terapeutic mic. Este necesară utilizarea prelungită, dar cura poate fi întreruptă din cauza toxicității medicamentoase, care apare la 40-70% dintre primitori. Nifurtimoxul este bine absorbit și suferă biotransformare rapidă și extensivă; <0,5% din medicamentul original se excretă în urină.

Nitazoxanidă

Nitazoxanida este un compus 5-nitrotiazolic utilizat în tratamentul criptosporidiozei și al giardiozei; este activ și împotriva altor protozoare intestinale. Medicamentul este aprobat pentru utilizarea la copiii cu vârsta între 1 și 11 ani.

Se consideră că activitatea antiprotozoarică a nitazoxanidei este datorată interferenței cu reacția de transfer de electroni dependentă de enzima piruvat-feredoxin-oxidoreductază (PFOR), care este esențială în metabolismul energetic anaerob. Studiile au demonstrat că enzima PFOR din *G. lamblia* reduce nitazoxanida direct prin transfer de electroni în absența ferodoxinei. Secvența proteică PFOR derivată din ADN a *Cryptosporidium parvum* pare să fie asemănătoare cu cea a *G. lamblia*. Este posibil ca interferența cu reacția de transfer de electroni dependentă de enzima PFOR să nu fie singura cale prin care nitazoxanida își exercită activitatea antiprotozoarică.

După administrarea orală, nitazoxanida este hidrolizată rapid la metabolitul activ, tizoxanidă (dezacetil-nitazoxanidă). Tizoxanida suferă ulterior conjugare, în principal prin glucuronidare. Se recomandă ca nitazoxanida să fie administrată cu alimente; totuși, nu s-a făcut niciun studiu care să determine dacă farmacocinetica tizoxanidei și a glucuronatului de tizoxanidă diferă la pacienți în funcție de administrarea înainte sau după masă. Tizoxanida se excretă în urină, bilă și fecale, iar glucuronatul de tizoxanidă se excretă în urină și în bilă. Farmacocinetica nitazoxanidei la pacienții cu funcție hepatică și/sau renală deficitare nu a fost studiată. Tizoxanida este legată de proteinele plasmatice în proporție foarte mare (>99,9%). Așadar trebuie utilizată cu precauție în cazul administrării concomitente a altor medicamente care se leagă puternic de proteinele plasmatice, cu indici terapeutici mici, întrucât poate avea loc competiția pentru situsurile de legare.

Oxamnichină

Acest derivat tetrahidrochinolinic este un agent alternativ eficient în infestația cu *Schistosoma mansoni*, deși sensibilitatea la acest medicament are variații regionale. Oxamnichina are proprietăți anticolinergice, dar principalul său mod de acțiune pare a se baza pe activarea sa enzimatică dependentă de ATP, generând un intermediar care alchilează macromolecule esențiale, inclusiv ADN. La tratarea schistozomelor adulte, oxamnichina produce tulburări tegumentare marcate, similare cu cele provocate de praziquantel, dar care apar mai lent, devenind evidente la 4-8 zile după tratament.

Oxamnichina se administrează oral ca doză unică și se absoarbe bine. Alimentele întârzie absorbția și reduc biodisponibilitatea. Aproximativ 70% din doza administrată se excretă în urină ca un amestec de metaboliți inactivi farmacologic. Pacienții trebuie avertizați că urina lor poate avea o culoare intensă portocalie-roșie. Efectele secundare sunt rare și de obicei ușoare, deși s-au raportat halucinații și crize convulsive.

Pamoat de pirantel

Pirantel este o tetrahidropirimidină, cu formulare ca pamoat. Acest medicament sigur, bine tolerat și ieftin este utilizat în tratamentul mai multor infestații cu nematode intestinale, dar este ineficient în tricocefaloză. Pamoatul de pirantel este de obicei eficient în doză unică. Ținta sa este receptorul de acetilcolină nicotinic de la suprafața mușchilor somatici ai nematodelor. Pirantelul depolarizează joncțiunea neuromusculară a nematodului, rezultând paralizie ireversibilă și permițând expulzia naturală a viermelui.

Pamoatul de pirantel este absorbit greu din intestin; peste 85% din doză trece nemodificată în materiile fecale. Proporția absorbită este metabolizată și excretată în urină. Piperazina este antagonist al pamoatului de pirantel și nu trebuie utilizată concomitent.

Medicamentul are toxicitate minimă la dozele orale utilizate pentru a trata infestațiile helmintice intestinale. Nu este recomandat la femeile însărcinate și la copiii cu vârsta sub 12 luni.

Paromomicină (aminozidină)

Izolată pentru prima dată în 1956, această aminoglicozidă este un agent oral eficient în tratamentul infestațiilor cauzate de protozoarele intestinale. Paromomicina parenterală pare să fie eficientă împotriva leishmaniozei viscerale în India.

Paromomicina inhibă sinteza proteinelor protozoare prin legarea de unitatea 30S a ARN-ului ribozomal în situsul pentru aminoacil-ARNt, determinând citirea defectuoasă a codonilor ARNm. Paromomicina este mai puțin activă împotriva *G. lamblia* decât agenții standard; totuși, ca și alte aminoglicozide, paromomicina se absoarbe greu din lumenul intestinal, iar nivelul mare de medicament din intestin compensează această activitate relativ slabă. Dacă se absoarbe sau se administrează sistemic, paromomicina poate determina ototoxicitate și nefrotoxicitate. Totuși, absorbția sistemică este foarte limitată, iar toxicitatea nu ar trebui să constituie o preocupare la persoanele cu funcție renală normală. Formulările topice nu sunt disponibile în general.

Piperazină

Activitatea antihelmintică a piperazinei este limitată la ascaridioză și enterobiază (oxiuriază). Piperazina acționează

ca un agonist al receptorilor extrasinaptici de acid γ-aminobutiric (GABA), determinând un influx de ioni de clor în musculatura somatică a nematodelor. Deși rezultatul inițial este hiperpolarizarea fibrelor musculare, efectul final este paralizia flască, ce conduce la expulzia viermilor vii. Pacienții trebuie avertizați, întrucât acest fapt poate fi deranjant.

Pirimetamină

Când este combinată cu sulfonamidele cu durată scurtă de acțiune, această diaminopirimidină este eficientă în malarie, toxoplasmoză și isosporoză. Spre deosebire de celulele de mamifere, parazitul care determină aceste infestații nu poate utiliza pirimidine preformate obținute din căi de salvare, ci se bazează doar pe sinteza *de novo* a pirimidinelor, pentru care derivații de folat sunt cofactori esențiali. Eficiența pirimetaminei este din ce în ce mai limitată de dezvoltarea de tulpini rezistente de *P. falciparum* și *P. vivax*. Substituțiile unui singur aminoacid în hidrofolat-reductaza parazitară oferă rezistența la pirimetamină, prin scăderea afinității enzimei pentru medicament.

Pirimetamina se absoarbe bine; medicamentul este legat în proporție de 87% de proteinele plasmatice umane. La voluntarii sănătoși, concentrațiile medicamentului rămân la nivel terapeutic până la două săptămâni; nivelul medicamentului este mai mic la pacienții cu malarie.

La dozele uzuale, pirimetamina singură cauzează ușoară toxicitate, cu excepția unor erupții ocazionale și, mai rar, a discraziei sangvine. Supresia medulară are loc uneori la doze mai mari utilizate în toxoplasmoză; la aceste doze medicamentul trebuie administrat împreună cu acid folinic.

Praziquantel

Acest derivat hererociclic de pirazinoizochinolină este foarte activ împotriva unui spectru larg de trematode și cestode. Este tratamentul principal al schistozomiazei și o parte importantă a programelor de control comunitare.

Toate efectele praziquantelului pot fi atribuite direct sau indirect modificării concentrației de calciu intracelular. Deși mecanismul de acțiune exact rămâne neclar, mecanismul major este întreruperea tegumentului parazitului, determinând contracturi tetanice cu pierderea aderenței la țesuturile gazdei și, în final, dezintegrare și expulzie. Praziquantel produce și modificări în capacitatea antigenică a parazitului, prin expunerea de antigeni interni. El produce, de asemenea, modificări ale metabolismului glucozei schistozomei, inclusiv scăderea captării de glucoză, a eliberării de lactat, a conținutului de glicogen și a nivelului ATP.

Praziquantel își exercită direct efectele antiparazitare și nu e nevoie să fie metabolizat pentru a fi eficient. Se absoarbe bine, dar suferă o puternică epurare la primul pasaj hepatic. Nivelul medicamentului crește dacă este administrat cu alimente, mai ales carbohidrați, sau cu cimetidină. Nivelul seric este redus de glucocorticoizi, clorochină, carbamazepină și fenitoină. Praziquantel este metabolizat complet la om, cu 80% din doză excretată în urină sub formă de metaboliți în decurs de 4 zile. Nu se cunoaște în ce măsură traversează placenta, dar studiile retrospective sugerează că este sigur în sarcină.

Pacienții cu schistozomiază care au o încărcătură parazitară mare pot dezvolta disconfort abdominal, greață, cefalee și somnolență. Simptomele debutează la 30 de minute după ingestie, pot necesita spasmolitice pentru ameliorare și de obicei dispar spontan după câteva ore.

Proguanil (cloroguanidă)

Proguanil inhibă dihidrofolat-reductaza plasmodiilor și este utilizat împreună cu atovaquona pentru tratamentul oral al malariei necomplicate sau cu clorochina pentru profilaxia malariei în zonele din Africa fără răspândirea *P. falciparum* rezistent la clorochină.

Proguanil își exercită efectul mai ales prin metabolitul cicloguanil, care determină inhibiția dihidrofolat-reductazei, întrerupând sinteza dezoxitimidilatului, astfel interferând cu o cale importantă în biosinteza pirimidinelor, necesare pentru replicarea acidului nucleic. Nu există date clinice care să indice că suplimentarea folaților reduce eficacitatea medicamentului; femeile de vârstă fertilă cărora li s-a prescris atovaquonă-proguanil trebuie să ia în continuare suplimente de folați pentru a preveni defectele congenitale de tub neural.

Proguanil este absorbit în mare măsură, indiferent de aportul de alimente. Medicamentul se leagă în proporție de 75% de proteine. Căile principale de eliminare sunt biotransformarea hepatică și excreția renală; 40-60% din doza de proguanil este excretată renal. La pacienții cu insuficiență hepatică nivelul medicamentului este crescut și eliminarea, încetinită.

Quinacrină*

Quinacrina este singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul giardiozei. Deși producția ei a fost oprită în 1992, quinacrina se poate obține din surse alternative, prin intermediul Serviciului de Medicamente al CDC. Mecanismul antiprotozoaric al quinacrinei nu a fost pe deplin elucidat. Acest medicament inhibă NADH-oxidaza – aceeași enzimă care activează furazolidona. Rata de captare a quinacrinei relativ diferită între celulele umane și *G. lamblia* poate explica toxicitatea selectivă a medicamentului. Rezistența se corelează cu captarea scăzută a medicamentului.

Quinacrina se absoarbe rapid din tractul intestinal și este larg distribuită în țesuturile corpului. Este recomandat să se evite alcoolul din cauza efectului de tip disulfiram.

Compuși de antimoniu*

În ciuda reacțiilor adverse asociate și a necesității tratamentului parenteral de durată, compușii de antimoniu (stibiu) pentavalent (notat Sb^{V}) au rămas terapia de primă linie pentru toate formele de leishmanioză din lume, mai ales fiindcă sunt ieftini, eficienți și au trecut testul timpului. Deși au fost utilizați timp de aproape 100 de ani, mecanismul lor de acțiune împotriva speciilor *Leishmania*



a fost elucidat abia recent. Compuşii de antimoniu pentavalent sunt activi doar după bioreducerea la forma Sb trivalent (III). Această formă inhibă tripanotion-reductaza, o enzimă importantă implicată în gestionarea stresului oxidativ al speciilor *Leishmania*. Faptul că speciile *Leishmania* utilizează mai degrabă tripanotion decât glutation (folosit de celulele mamiferelor) poate explica efectul specific antiparazitar al compuşilor de antimoniu. Medicamentul este preluat de sistemul reticuloendotelial, iar activitatea sa împotriva speciilor *Leishmania* poate fi facilitată de această localizare. Stibogluconatul de sodiu este singurul compus de antimoniu pentavalent disponibil în SUA; antimoniatul de meglumină este utilizat în principal în ţările francofone.

Rezistenţa este o problemă importantă în unele zone. Deşi în anii 1970 a fost identificat un nivel scăzut al lipsei răspunsului la Sb^V în India, creşterea progresivă atât a dozelor zilnice recomandate (până la 20 mg/kgc), cât şi a duratei tratamentului (până la 28 de zile) a compensat rezistenţa în creştere până în anii 1990. De atunci a apărut diminuarea capacităţii Sb^V de a induce vindecarea pe termen lung a pacienţilor cu kala-azar care locuiesc în estul Indiei. Printre numeroşii factori care probabil au contribuit la acest eşec se numără asigurarea tratamentului suboptim timp de ani, ceea ce a condus la dezvoltarea rezistenţei paraziţilor la medicament. Coinfecţia cu HIV reduce răspunsul la tratament.

Stibogluconatul de sodiu este disponibil în soluţie apoasă şi se administrează parenteral. Antimoniul pare a avea două faze de eliminare. Când este administrat i.v., timpul mediu de înjumătăţire al primei faze este de sub două ore; timpul mediu de înjumătăţire al fazei terminale de eliminare este de aproximativ 36 de ore. Această fază mai lentă poate fi datorată conversiei antimoniului pentavalent la forma trivalentă, care este cauza probabilă a efectelor adverse observate adesea în cazul terapiei de lungă durată.

Spiramicină†

Această macrolidă este utilizată în tratamentul toxoplasmozei în sarcină şi al toxoplasmozei congenitale. Deşi mecanismul de acţiune este similar cu cel al altor macrolide, eficienţa spiramicinei în toxoplasmoză pare să rezulte din penetrarea intracelulară rapidă şi extensivă, care are ca rezultat concentraţii ale medicamentului de 10-20 de ori mai mari în macrofage decât în ser.

Spiramicina este distribuită rapid şi amplu în întregul corp şi în placentă atinge concentraţii de până la cinci ori mai mari decât în ser. Acest agent este excretat preponderent în bilă. Într-adevăr, la om, excreţia urinară a compuşilor activi reprezintă doar 20% din doza administrată.

Reacţiile adverse severe sunt rare. Dintre macrolidele disponibile, spiramicina pare să aibă cel mai mic risc de interacţiuni medicamentoase. Complicaţiile tratamentului sunt rare, dar la nou-născuţi pot include aritmii ventriculare posibil letale, care dispar la întreruperea medicamentului.

Sulfonamide

Vezi Tabelul 116-1 şi Cap. 36.

Suramină*

Acest derivat de uree este medicamentul de elecţie pentru stadiile precoce de tripazonomiază africană. Medicamentul este polianionic şi acţionează prin formarea de complexe stabile cu proteinele, astfel inhibând multiple enzime esenţiale în metabolismul energetic parazitar. Se pare că suramina inhibă toate enzimele glicolitice ale tripanozomelor mai eficient decât inhibă enzimele corespondente ale gazdei.

Suramina este administrată parenteral. Ea se leagă de proteinele din plasmă şi persistă la niveluri reduse câteva săptămâni după perfuzie. Metabolizarea ei este neglijabilă. Acest medicament nu penetrează în SNC.

Tafenochină

Tafenochina este o 8-aminochinolină cu activitate profilactică, acţionând cauzal. Timpul său de înjumătăţire prelungit (2-3 săptămâni) permite administrarea la intervale mari în cazul profilaxiei. Tafenochina a fost bine tolerată în studiile clinice. Când este administrată cu alimente, absorbţia sa creşte cu 50% şi cele mai frecvente reacţii adverse – tulburările GI uşoare – sunt diminuate. Ca şi primachina, tafenochina este un agent oxidant potent, determinând hemoliză la pacienţii cu deficit de G6PD, precum şi methemoglobinemie.

Tetracicline

Vezi Tabelul 116-1 şi Cap. 36.

Tiabendazol

Descoperit în 1961, tiabendazolul rămâne unul dintre cei mai potenţi derivaţi benzimidazolici. Totuşi, utilizarea sa a scăzut semnificativ din cauza efectelor adverse mai frecvente în cazul său decât al altor agenţi la fel de eficienţi.

Tiabendazolul este activ împotriva majorităţii nematodelor intestinale care determină infestaţii la om. Deşi mecanismul său de activitate antihelmintică nu este complet elucidat, probabil este asemănător cu cel al celorlalte medicamente benzimidazolice: mai exact, inhibiţia polimerizării β-tubulinei parazitare. Medicamentul inhibă şi fumarat-reductaza specifică helminţilor. La animale are efecte antiinflamator, antipiretic şi analgezic, ceea ce poate explica utilitatea în dracunculoză şi trichineloză. Tiabendazolul suprimă şi producerea de ouă sau de larve de către unele nematode şi poate inhiba dezvoltarea ulterioară a ouălor şi a larvelor trecute în fecale. În ciuda emergenţei şi a răspândirii globale a tricostrongilozei rezistente la tiabendazol printre oi, aceasta nu a fost raportată la om.

Tiabendazolul este disponibil sub formă de tablete şi ca suspensie orală. Medicamentul este absorbit rapid din tractul GI, dar se poate absorbi şi prin piele. Trebuie administrat după mese. Acest agent este metabolizat intens în ficat, înainte de a fi excretat; cea mai mare parte din doză este excretată în primele 24 de ore. Doza uzuală de tiabendazol este determinată în funcţie de greutatea pacientului, dar unele scheme sunt specifice parazitului. Nu sunt recomandate ajustări particulare în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală sau hepatică; este recomandată doar utilizarea cu precauţie.

Administrarea concomitentă de tiabendazol pacienților care iau teofilină poate crește nivelul teofilinei cu peste 50%, așadar nivelul seric de teofilină trebuie monitorizat atent în această situație.

Tinidazol

Acest nitroimidazol este eficient în tratamentul amibiazei, al giardiozei și al tricomoniazei. Ca și metronidazolul, tinidazolul trebuie să fie supus activării reductoare de către sistemul metabolic al parazitului înainte de a acționa pe țintele protozoare. Tinidazolul inhibă sinteza de ADN nou în parazit și determină degradarea celui existent. Radicalii liberi reduși derivați alchilează ADN-ul, cu afectare citotoxică consecutivă a parazitului. Această afectare pare să fie produsă de intermediari ai reducerii cu durată scurtă de viață, având ca rezultat destabilizarea helixului și dezintegrarea catenei ADN. Mecanismul de acțiune și efectele adverse ale tinidazolului par să fie similare cu cele ale metronidazolului, dar reacțiile adverse par să fie mai rare și severe în cazul tinidazolului. În plus, timpul de înjumătățire semnificativ mai lung (>12 ore) oferă posibilitatea vindecării cu o singură doză.

Triclabendazol

Deși majoritatea benzimidazolilor au activitate antihelmintică cu spectru larg, ei au acțiune minimă sau nulă împotriva *F. hepatica*. În schimb, activitatea antihelmintică a triclabendazolului este foarte specifică împotriva speciilor *Fasciola* și *Paragonimus*, cu activitate limitată împotriva nematodelor, a cestodelor și a altor trematode. Triclabendazol este eficient împotriva tuturor stadiilor speciilor *Fasciola*. Metabolitul sulfoxid activ al triclabendazolului se leagă de tubulina parazitului prin stabilirea unei configurații nonplanare unice și întrerupe procesele bazate pe microtubuli. În Australia și în Europa s-a raportat rezistență la triclabendazol în uzul veterinar; totuși, la om nu s-a documentat rezistență.

Triclabendazolul se absoarbe rapid după ingestie; administrarea cu alimente facilitează absorbția și scurtează timpul de înjumătățire al metabolitului activ. Metaboliții sulfoxid și sulfonă se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99%). Tratamentul cu triclabendazol se administrează în general în una sau două doze. Nu sunt disponibile date legate de ajustarea dozelor în insuficiența hepatică sau renală; totuși, având în vedere durata scurtă a terapiei și metabolizarea hepatică intensă a triclabendazolului, cel mai probabil ajustarea dozelor nu este necesară. Nu există informații legate de interacțiunile medicamentoase.

Trimetoprim-sulfametoxazol

Vezi Tabelul 116-1 și Cap. 36.

CAPITOLUL 118

AMIBIAZA ȘI INFESTAȚIA CU AMIBE LIBERE

Samuel L. Stanley jr.

AMIBIAZA

DEFINIȚIE

Amibiaza este o infestație cu protozoarul intestinal *Entamoeba histolytica* („amiba care lizează țesutul"). Majoritatea infestațiilor sunt probabil asimptomatice, dar *E. histolytica* poate determina boli care variază de la dizenterie la infestații extraintestinale, inclusiv abcese hepatice.

CICLUL VITAL ȘI TRANSMITEREA

E. histolytica există în două stadii: o formă chistică multinucleară, rezistentă (**Fig. 118-1**) și stadiul de trofozoit mobil (**Fig. 118-2**). Infestația (pentru care omul este gazda naturală) este dobândită prin ingestia de chisturi conținute în alimentele sau în apa contaminate cu materii fecale sau, mai rar, prin contact sexual oral-anal. Chisturile supraviețuiesc acidității din stomac, iar în intestinul subțire din acestea se formează



FIGURA 118-1
Chist de *Entamoeba*. Sunt clar vizibili trei dintre cei patru nuclei. (*Prin amabilitatea dr. George Healy, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.*)

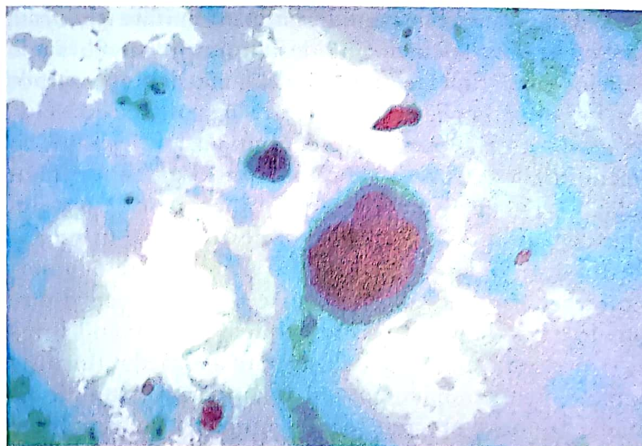


FIGURA 118-2
Trofozoit de *E. histolytica* cu hematii ingerate. Observați nucleul unic cu nucleol central. (*Prin amabilitatea Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.*)

trofozoiții de 20-50 μm. Trofozoiții pot supraviețui în lumenul intestinului gros fără a determina boala sau pot invada mucoasa intestinală, cauzând colita amibiană. În unele cazuri, trofozoiții de *E. histolytica* invadează mucoasa și ajung în torentul sangvin, călătoresc prin circulația portală, ajung la ficat și determină abcese hepatice amibiene. Trofozoiții mobili pot fi excretați prin scaun – un eveniment important pentru diagnostic –, dar sunt distruși rapid după expunerea la aer sau la aciditatea gastrică, așadar nu sunt infecțioși. Chisturile cu trofozoiți din intestinul gros sunt excretate în scaun, continuând ciclul vital.

EPIDEMIOLOGIE

Diagnosticul molecular continuă să clarifice ceea ce odinioară a reprezentat imaginea confuză a incidenței și a prevalenței reale a infestației cu *E. histolytica* și a bolii determinate de aceasta. În majoritatea cărților de specialitate era scris că 10% din populația globului era infestată cu *E. histolytica*. În prezent se știe că indivizii asimptomatici care sunt purtători de trofozoiți sau chisturi amibiene în scaun sunt infestați cu specii noninvazive: *Entamoeba dispar* sau *Entamoeba moshkovskii*. Se pare că *E. dispar* nu determină boală, nici măcar la indivizii cei mai imunodeprimați; în plus, în prezent sunt puține dovezi care să susțină faptul că *E. moshkovskii* produce boală, deși studiile epidemiologice privind această specie sunt încă incipiente. Pe de altă parte, infestația cu *E. histolytica* poate determina afectare, deși nu toți pacienții dezvoltă simptome. Rămâne neclar cât de frecvent au simptome persoanele infestate cu *E. histolytica*; într-un studiu dintr-o zonă puternic endemică, doar 10% dintre pacienții infestați au dezvoltat simptome pe parcursul unei perioade de observație de un an. O trăsătură de remarcat a amibiazei este frecvența mai mare la bărbați decât la femei, deși prevalența infestației cu *E. histolytica* nu pare să difere între sexe. Acest model este îndeosebi pronunțat în cazul abceselor hepatice amibiene, a căror prevalență este de șapte ori mai mare la bărbați decât la femei. Explicația acestei diferențe rămâne necunoscută, dar s-a raportat eficiența mai mică de distrugere a trofozoiților amibieni mediată de complement a serului la bărbați față de femei.



Infestațiile cu *E. histolytica* sunt mai frecvente în zonele globului unde canalizarea deficitară și aglomerația compromit bariera împotriva contaminării alimentelor și a apei potabile cu fecale umane. Zonele endemice includ părți din Mexic, India și țările din regiunile tropicale din Africa, America de Sud și Centrală și Asia. *E. histolytica* a fost prezentă la 2,1% dintre indivizii cu diaree într-un studiu din Bangladesh și la 1,4% dintre persoanele asimptomatice din lotul martor. În 2007 amibiaza a fost cauză de boală pe locul șase ca frecvență în Mexic, cu o incidență de 544 de cazuri la 100 000 de locuitori. În SUA și în alte țări dezvoltate boala este rară și se întâlnește aproape exclusiv la călătorii sau imigranții din zone endemice. Rareori apar focare în rândul populațiilor instituționalizate și au fost raportate infestații cu frecvență mai mare la bărbații homosexuali; totuși, cele mai multe cazuri dintre cele din urmă au fost asimptomatice și probabil reprezintă infestații cu *E. dispar*.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMOPATOLOGIE

Trofozoiții de *E. histolytica* posedă un spectru puternic de adezine, proteinaze, proteine formatoare de pori și alte molecule efectoare care le permit să lizeze celulele și țesuturile, să inducă atât necroza celulară, cât și apoptoza și să reziste la răspunsurile imune înnăscut și dobândit. Boala debutează când trofozoiții de *E. histolytica* aderă la celulele epiteliale ale mucoasei colonice. Întreruperea barierei de mucină colonice se observă în secțiunile anatomopatologice din colonul afectat, dar nu este clar dacă această întrerupere este determinată de parazit, facilitând aderența sa la celulele mucoasei, sau are loc ca o consecință a aderării, cu afectarea ulterioară a mucoasei. Aderența este mediată în principal de o familie de molecule de lectină de suprafață capabile să lege resturile de galactoză și de N-acetilgalactozamină. *E. histolytica* poate liza celulele gazdei la contact, cu

ajutorul unei familii de peptide amfipate, numite *amibapori*, care formează pori în formă de butoiaş în membranele celulelor ţintă. Atât necroza celulară, cât şi apoptoza pot avea loc după ce *E. histolytica* intră în contact cu celulele gazdă şi orice rezultat predominant are legătură cu caracteristicile intrinseci ale celulei ţintă sau ale mediului tisular. O descoperire consistentă şi inechivocă este rolul important jucat de cistein-proteazele amibiene în procesul patologic. *E. histolytica* posedă o familie mare de cistein-proteaze, capabile să lizeze matricea extracelulară dintre celulele gazdă (astfel detaşând celulele şi facilitând invazia) şi să cliveze moleculele de apărare ale gazdei (inclusiv componentele complementului şi anticorpii). Studiile pe modele animale, precum şoareci himerici cu xenogrefe de intestin uman, au arătat că inhibarea activităţii cistein-proteazei prin ţintire genetică directă sau prin inhibitori chimici reduce semnificativ boala. Efectul final al acestor factori de virulenţă amibieni asupra colonului uman îl reprezintă producerea de mici ulcere cu margini neregulate şi cu zone focale de pierdere a celulelor epiteliale, o reacţie inflamatorie redusă şi hemoragie mucoasă. Mucoasa dintre aceste leziuni este de obicei normală, dar se observă uneori hiperemie difuză. Trofozoiţii de *E. histolytica* pot invada ulterior în lateral, prin stratul submucos, creând ulcere cu aspectul tipic de sticlă, ce apar la examinarea histopatologică drept leziuni cu col îngust, care se lăţesc în regiunea submucoasă, cu trofozoiţi de *E. histolytica* la margini între ţesutul viu şi cel mort **(Fig. 118-3)**. Ulcerele au tendinţa de a se opri la stratul muscular, iar leziunile pe toată grosimea colonică, precum şi perforaţiile sunt rare. Amiboamele, complicaţii rare ale bolii intestinale, sunt mase granulomatoase care protruzionează în lumenul intestinal, cu un perete intestinal îngroşat, edemaţiat şi hemoragic, care poate determina simptome obstructive.

La unii indivizi cu infestaţie colonică cu *E. histolytica* trofozoiţii invadează sistemul venos port şi ajung la ficat, unde determină abcese hepatice amibiene. Trofozoiţii de *E. histolytica* trebuie să reziste lizei produse de complementul seric pentru a supravieţui în torentul sangvin. Abcesele amibiene hepatice au un aspect caracteristic la examinarea histopatologică: abcesele aproape circulare conţin un miez mare necrozat asemănător pastei de anşoa, înconjurat de un inel îngust format din puţine celule inflamatoare, fibroză şi, ocazional, câţiva trofozoiţi amibieni. Parenchimul hepatic adiacent este de obicei complet normal. Rezultatele experimentelor pe modele de rozătoare cu abces hepatic amibian sugerează că leziunile iniţiale au mai multe celule inflamatoare şi că liza neutrofilelor de către trofozoiţii de *E. histolytica* poate contribui la lezarea tisulară. La modelele murine cu această boală, apoptoza este componenta predominantă a distrugerii hepatocitelor şi blocarea activităţii caspazelor poate reduce semnificativ formarea abceselor hepatice, dar nu este clar dacă aceşti factori pot fi aplicaţi în cazul bolii umane.

Rolul imunităţii înnăscute şi dobândite în prevenirea infestaţiei cu *E. histolytica* sau în controlul bolii necesită clarificări suplimentare. Studiile pe copii din zonele înalt endemice au sugerat că infestaţia intestinală cu *E. histolytica* în antecedente poate stimula anticorpii IgA produşi de mucoasă împotriva antigenilor amibieni, aşadar reducând probabilitatea infestaţiilor ulterioare; această protecţie este de durată relativ mică. Pe de altă parte, la indivizii dintr-o zonă din Vietnam cu prevalenţă mare a abcesului hepatic amibian, un episod anterior de boală nu a redus riscul cazului următor, în ciuda prezenţei anticorpilor în ser. Studiile pe modele animale sugerează că imunitatea mediată celular poate juca un rol în apărarea gazdei, iar utilizarea glucocorticoizilor a fost asociată cu un prognostic mai prost la pacienţii cu colită amibiană. Totuşi, persoanele cu HIV/SIDA nu par să aibă un risc crescut de infestaţie cu *E. histolytica* şi nu există dovezi că dezvoltă forme mai severe de boală decât gazdele imunocompetente.



FIGURA 118-3
Ulceraţie intestinală în formă de sticlă *cu E. histolytica* de la o pisică. (*Prin amabilitatea dr. Mae Melvin, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor.*)

SINDROAME CLINICE

Amibiaza intestinală

Majoritatea pacienţilor purtători de specii *Entamoeba* sunt asimptomatici, dar indivizii cu infestaţie cu *E. histolytica* pot dezvolta boala. Simptomele de colită amibiană apar în general la 2-6 săptămâni după ingestia formei chistice a parazitului. Diareea (clasic hem-pozitivă) şi durerea în etajul abdominal inferior sunt cele mai frecvente simptome. Pe măsură ce boala progresează, pot fi observate starea de rău general şi pierderea ponderală. Poate apărea dizenterie severă, cu 10-12 scaune de volum mic pe zi, cu conţinut de sânge şi mucus, dar doar 40% dintre pacienţi sunt febrili. Colita amibiană fulminantă, cu diaree mai profuză, durere abdominală severă (inclusiv semne de iritaţie peritoneală), febră şi leucocitoză pronunţată este rară, afectând disproporţionat copiii mici, femeile însărcinate, indivizii trataţi cu glucocorticoizi şi posibil persoanele cu diabet sau alcoolism. Pot fi întâlnite ileusul paralitic şi descuamarea mucoasei colonice; perforaţia intestinală are loc la peste 75% dintre pacienţii cu forma fulminantă a bolii. Rata mortalităţii prin colită amibiană fulminantă depăşeşte 40% în unele serii. Complicaţiile recunoscute ale colitei

amibiene includ şi megacolonul toxic (documentat la 0,5% dintre pacienţii cu colită), cu dilatare intestinală severă şi aer intramural, şi amibomul menţionat anterior, care se prezintă ca o masă abdominală ce poate fi confundată cu cancerul colonic.

Abcesul hepatic amibian

În urmă cu doar un secol, abcesul hepatic amibian – cea mai frecventă manifestare extraintestinală a amibiazei – era aproape întotdeauna fatal; totuşi, odată cu metodele diagnostice rapide şi cu tratamentul medicamentos eficient, rata mortalităţii este acum de 1-3%. Boala debutează când trofozoiţii de *E. histolytica* penetrează prin mucoasa colonică, se deplasează prin circulaţia portală şi ajung la ficat. Majoritatea indivizilor cu abces hepatic amibian nu au semne şi simptome concomitente de colită şi nu au trofozoiţi de *E. histolytica* în scaun. Excepţia o constituie cei cu colită amibiană fulminantă, la care abcesul hepatic amibian concomitent nu este rar. Boala poate debuta la câteva luni sau ani după călătoria sau rezidenţa într-o zonă endemică, aşadar cheia diagnosticului o reprezintă istoricul riguros al călătoriilor. Prezentarea clasică a pacienţilor cu abces hepatic amibian este durerea în hipocondrul drept, febră şi ficat sensibil la palpare. Boala este de obicei acută, cu simptome ce durează sub 10 zile. Totuşi, poate avea loc şi afectarea cronică, cu scădere ponderală şi anorexie ca trăsături principale. Icterul este neobişnuit, dar matitatea şi ralurile la baza plămânului drept (secundare revărsatului pleural) sunt frecvente. Cele mai frecvente modificări ale analizelor de laborator sunt leucocitoza (fără eozinofilie), nivelul crescut al fosfatazei alcaline, anemia uşoară şi viteza de sedimentare a hematiilor crescută.

Alte complicaţii extraintestinale ale amibiazei

Revărsatul pleural şi atelectazia pe dreapta sunt frecvente în cazurile de abces hepatic amibian şi în general nu necesită tratament. Totuşi, la circa 10% dintre pacienţi are loc ruptura abcesului prin diafragm, determinând amibiază pleuro-pulmonară. Simptomele sugestive sunt tusea cu debut brusc, durerea toracică pleuritică şi dispneea. La unii pacienţi amibiaza pleuro-pulmonară este manifestarea iniţială a abcesului hepatic amibian şi poate fi confundată cu pneumonia bacteriană şi empiemul. O complicaţie dramatică este formarea fistulei hepato-bronşice, caz în care pacienţii expectorează conţinutul abcesului hepatic – cantităţi foarte mari de spută brună, care poate conţine trofozoiţi de *E. histolytica*. În 1-3% dintre cazuri abcesul hepatic amibian se rupe în peritoneu şi apar semne de iritaţie peritoneală şi de şoc. Chiar mai rară este ruptura unui abces hepatic amibian în pericard; semnele şi simptomele sunt cele întâlnite în pericardită (durere toracică, frecătură pericardică, dispnee, tahipnee sau tamponadă cardiacă) şi aproape 30% dintre cazuri se finalizează cu deces. Abcesele cerebrale complică sub 0,1% dintre cazurile de abcese hepatice amibiene şi sunt asociate cu debut brusc cu cefalee, vărsături, crize convulsive şi alterarea stării mentale şi o rată mare a mortalităţii. Amibiaza cutanată (care implică de obicei regiunile anală şi perianală), afectarea genitală (incluzând fistule recto-vaginale) şi leziunile de tract urinar sunt complicaţii rare, dar raportate, ale amibiazei.

TESTE DIAGNOSTICE

Diagnosticul colitei amibiene s-a bazat în mod tradiţional pe identificarea trofozoiţilor sau a chisturilor de *E. hystolitica* în materiile fecale sau în mucoasa colonică a pacienţilor cu diaree. Totuşi, incapacitatea microscopiei de a diferenţia *E. hystolitica* de alte specii *Entamoeba*, precum *E. dispar* şi *E. moshkovskii*, limitează eficienţa sa ca unică metodă de diagnostic. Examinarea a trei probe de scaun îmbunătăţeşte sensibilitatea pentru detectarea speciilor *Entamoeba* şi se consideră că prezenţa trofozoiţilor amibieni care conţin hematii în scaunul diareic este foarte sugestivă pentru infestaţia cu *E. histolytica*. Totuşi, deoarece trofozoiţii conţinând hematii nu se întâlnesc la mulţi pacienţi infestaţi cu *E. histolytica*, aplicabilitatea acestei identificări este limitată.



În ciuda acestor limitări inerente, microscopia, adesea combinată cu testarea serologică, rămâne abordarea standard de diagnostic în multe spitale şi clinici din lume. Cultivarea din materiile fecale a trofozoiţilor de *E. histolytica* serveşte în cercetare, dar nu este disponibilă de obicei pentru uzul clinic. Analiza PCR pentru ADN în probele de scaun este în prezent cea mai sensibilă şi mai specifică metodă de identificare a infestaţiei cu *E. hystolitica* şi a devenit un instrument epidemiologic şi de cercetare valoros; se poate calibra pentru a determina şi *E. dispar* şi *E. moshkovskii*. Deşi se fac progrese semnificative în reducerea costului diagnosticului bazat pe PCR, metoda nu este încă fezabilă pentru diagnosticul clinic în majoritatea zonelor endemice. Testele disponibile în comerţ, care utilizează ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sau tehnici imunocromatografice pentru detecţia antigenilor *Entamoeba*, sunt mai ieftine şi mai uşor de efectuat şi sunt utilizate din ce în ce mai frecvent. Sensibilitatea mai mare decât a microscopiei şi capacitatea de a detecta specific *E. histolytica*, pretinse de unele dintre cele mai utilizate kituri, reprezintă avantaje importante faţă de microscopie. Din nefericire, nu toate studiile clinice au susţinut aceste pretenţii şi există îngrijorarea legată de specificitatea acestor teste în zonele non-endemice, iar ELISA este mai puţin sensibilă şi specifică decât diagnosticul bazat pe PCR. În prezent, tehnica ELISA, bazată pe detectarea antigenilor, care poate identifica precis *E. histolytica* în scaun, reprezintă probabil cea mai bună opţiune în zonele endemice; totuşi, rezultatul oricărui test diagnostic trebuie să fie interpretat în funcţie de datele clinice şi este prudent să se efectueze un al doilea test de confirmare (de exemplu, de microscopie şi/sau serologie specifică amibelor). În cazurile în care amibiaza este suspectată pe baza motivelor clinice la un pacient cu colită acută, dar probele de scaun iniţiale sunt negative, colonoscopia cu examinarea brosajelor sau a biopsiilor mucoasei în vederea identificării trofozoiţilor de *E. histolytica* poate fi utilă în punerea diagnosticului sau în identificarea altor afecţiuni, precum boala inflamatorie intestinală sau colita pseudomembranoasă.

Diagnosticul abcesului hepatic amibian se bazează pe detecția (în general ecografică sau prin CT; **Fig. 118-4**) a uneia sau a mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu hepatice și pe testul serologic pozitiv pentru anticorpii anti-antigenii *E. histolytica*. După cum s-a menționat, amibiaza poate apărea la luni sau ani după călătoria sau rezidența într-o zonă endemică, așadar este obligatorie anamneza riguroasă privind istoricul de călătorii la oricine se prezintă cu abces hepatic. Abcesele hepatice amibiene sunt descrise clasic ca fiind unice, mari și localizate în lobul drept hepatic, dar tehnicile imagistice sensibile au demonstrat că abcesele multiple sunt mai frecvente decât se suspecta inițial. Când un pacient are o leziune hepatică înlocuitoare de spațiu, serologia amibiană pozitivă este foarte sensibilă (>94%) și foarte specifică (>95%) pentru diagnosticul abcesului hepatic amibian. S-au raportat teste serologice fals-negative când probele serice au fost obținute foarte precoce în cursul bolii (în decurs de 7-10 zile de la debut), dar testele repetate sunt aproape întotdeauna pozitive.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al colitei amibiene include dizenteria bacteriană (de exemplu, infecțiile cu *Shigella* și *Campylobacter*), schistozomiaza, infestația cu *Balantidium coli*, colita pseudomembranoasă, boala inflamatorie intestinală și colita ischemică. Coprocultura pentru patogenii bacterieni, examinarea microscopică a materiilor fecale și serologia amibiană ajută la diferențierea colitei amibiene de alte entități. Amiboamele pot fi confundate cu carcinomul colonic; au fost descrise câteva cazuri în care amiboamele și abcesele hepatice asociate erau considerate inițial cancer colonic cu metastaze hepatice. Abcesul hepatic amibian trebuie deosebit de abcesul hepatic piogen, chisturile echinococice și tumorile hepatice primare sau metastatice. Abcesul hepatic piogen este dificil de diferențiat de cel amibian doar pe criterii clinice, dar serologia amibiană este de obicei testul-cheie în excluderea sau confirmarea diagnosticului de abces hepatic amibian. Abcesele care se rup în spațiul pleural pot fi însoțite de tuse, expectorație și dispnee și pot fi diagnosticate inițial ca bronhopneumonie.

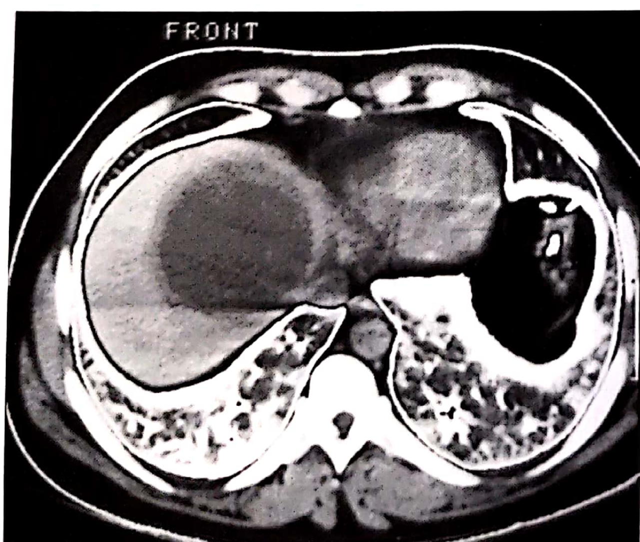


FIGURA 118-4
Abces amibian mare în lobul hepatic drept, vizualizat la CT. *(Prin amabilitatea dr. M. M. Reeder, Registrul Internațional de Imagistică Tropicală.)*

TRATAMENT Amibiaza

Compușii nitroimidazolici tinidazol și metronidazol sunt medicamentele de elecție pentru tratamentul colitei amibiene și al abcesului hepatic amibian (**Tabelul 118-1**). Până în prezent *E. histolytica* nu s-a dovedit rezistentă la niciunul dintre agenții utilizați obișnuit – aspect care simplifică mult tratamentul. Tinidazolul pare să fie mai bine tolerat și ușor mai eficient decât metronidazolul pentru colita amibiană și abcesul hepatic amibian. Metronidazolul este disponibil în formulare parenterală pentru pacienții care nu pot înghiți tratamentul. Când este posibil, colita amibiană fulminantă se tratează conservator, chiar și în prezența perforației, cu adăugarea de antibiotice pentru bacteriile intestinale și drenaj percutanat al colecțiilor lichidiene, la nevoie.

De remarcat că, în ciuda dimensiunii mari a abceselor hepatice amibiene, tratamentul cu tinidazol și metronidazol este aproape întotdeauna eficient în aceleași doze ca pentru colita amibiană. Mai mult de 90% dintre pacienți răspund prin scăderea intensității durerii abdominale și a febrei în decurs de 72 de ore de la inițierea terapiei. Drenajul abceselor hepatice amibiene este rareori necesar; într-un studiu mare s-a dovedit că nici timpul până la instalarea afebrilității, nici durata spitalizării nu diferă semnificativ la pacienții care au beneficiat de aspirația percutanată ghidată radiologic a abcesului, însoțită de terapia medicamentoasă, față de cei care au primit doar terapie medicamentoasă. Aspirația trebuie utilizată doar la cei la care se suspectează abces piogenic sau suprainfecție bacteriană, dar al căror diagnostic nu este cert, la pacienții care nu răspund la tratamentul cu tinidazol sau metronidazol (de exemplu, cei cu febră persistentă sau

TABELUL 118-1
DOZELE TERAPEUTICE RECOMANDATE DE MEDICAMENTE ANTIAMIBIENE

MEDICAMENTUL	DOZA	DURATA, ZILE
Colită amibiană sau abces hepatic amibian		
Tinidazol	2 g/zi p.o. cu mâncare	3
Metronidazol	750 mg de trei ori pe zi, p.o. sau i.v.	5-10
Infestație luminală cu *Entamoeba histolytica*		
Paromomicină	30 mg/kgc pe zi p.o., divizat în 3 prize	5-10
Iodochinol	650 mg p.o., de trei ori pe zi	20

durere abdominală după 4 zile de tratament), la indivizii cu abcese hepatice mari în lobul stâng (din cauza riscului de rupere în pericard) şi la cei cu abcese hepatice mari şi evoluţie clinică rapidă, la care ruperea este iminentă. Pe de altă parte, aspiraţia şi/sau drenajul prin cateter percutanat ameliorează prognosticul la pacienţii cu amibiază pleuro-pulmonară şi empiem (când abcesele hepatice amibiene s-au rupt în spaţiul pleural), iar drenajul chirurgical sau prin cateter percutanat este o indicaţie absolută în caz de pericardită amibiană. Ruptura unui abces hepatic amibian în peritoneu este tratată de obicei conservator, cu terapie medicamentoasă şi drenajul colecţiei lichidiene prin cateter percutanat, la nevoie.

Nici metronidazolul, nici tinidazolul nu ating niveluri mari în lumenul intestinal, aşadar pacienţii cu colită amibiană sau abces hepatic amibian trebuie să primească tratament cu un agent luminal (paromomicină sau iodochinol) pentru a asigura eradicarea infestaţiei (Tabelul 181-1). Paromomicina este agentul preferat. Indivizii asimptomatici cu infestaţie cu *E. histolytica* dovedită trebuie trataţi din cauza riscului apariţiei colitei amibiene sau a abcesului hepatic amibian în viitor şi a transmiterii infestaţiei. În aceste cazuri trebuie utilizate paromomicină sau iodochinol în dozele din tabel.

Nitazoxanida, un antiparazitar cu spectru larg, este eficientă împotriva trofozoiţilor de *E. histolytica* atât tisulari, cât şi din lumenul intestinal, şi poate deveni importantă în arsenalul terapeutic. Totuşi, experienţa clinică cu nitazoxanidă în tratamentul infestaţiilor cu *E. histolytica* rămâne limitată deocamdată.

PROFILAXIE

Evitarea ingestiei de apă şi alimente contaminate cu fecale umane este singura modalitate de a preveni infestaţia cu *E. histolytica*. Călătorii în zone endemice ar trebui să pună în practică aceleaşi măsuri pentru a reduce riscul de diareea călătorului. Tratamentul persoanelor asimptomatice cu chisturi de *E. histolytica* în scaun poate ajuta la reducerea riscului transmiterii bolii. Nu există dovezi ale vreunei profilaxii eficiente şi nu este disponibil niciun vaccin.

INFESTAŢIA CU AMIBE LIBERE



Spre deosebire de trofozoiţii parazitului *E. histolytica*, ce pot supravieţui doar la om şi la câteva gazde primate, amibele libere din genurile *Naegleria*, *Acanthamoeba* şi *Balamuthia* trăiesc în apele sărate sau dulci din lume (inclusiv în lacuri, apă de la robinet, piscine şi conducte de aer condiţionat şi de încălzire) şi sunt agenţi patogeni accidentali şi oportunişti.

INFESTAŢIILE CU *NAEGLERIA*



Naegleria („amiba care se hrăneşte cu creier“) este agentul cauzator al meningoencefalitei amibiene primare (MAP). Aproape întotdeauna fatale, dar destul de rare, cazuri de MAP au fost raportate din 15 ţări de pe toate continentele, cu excepţia Antarcticii; 35 de cazuri au fost raportate în SUA între 1998 şi 2009. *Naegleria* preferă apele dulci, calde şi majoritatea îmbolnăvirilor au loc la copii sănătoşi care au înotat în lacuri sau piscine în ultimele două săptămâni. *Naegleria* ajunge în sistemul nervos central pe calea apei inhalate sau stropite în nas, trofozoiţii depăşind mucoasa olfactivă, invadând placa cribriformă şi ascensionând pe calea nervilor olfactivi până la creier. Cele mai precoce manifestări sunt anosmia (de obicei percepută ca alterarea gustului), cefaleea, febra, fotofobia, greaţa şi vărsăturile. Este documentată paralizia de nervi cranieni, în special a nervilor III, IV şi VI, şi este obişnuită evoluţia rapidă a bolii, cu crize convulsive, comă şi deces în decurs de 7-10 zile de la debutul simptomelor. Examinarea histopatologică evidenţiază necroza hemoragică a ţesutului cerebral (adesea cel mai evident în bulbii olfactivi), dovezi de hipertensiune intracraniană, material purulent care poate conţine câteva amibe şi leptomeningită marcată (**Fig. 118-5**).

Diagnosticul MAP se bazează pe evidenţierea trofozoiţilor de *Naegleria* pe preparatele umede din lichidul cefalorahidian (LCR) proaspăt recoltat. Analiza de laborator a LCR înfăţişează aceleaşi modificări ca în meningita bacteriană, cu presiune de deschidere mare, hipoglicorahie, hiperproteinorahie şi număr crescut de leucocite, predominant polimorfonucleare. MAP trebuie suspectată la orice pacient cu istoric adecvat şi meningoencefalită purulentă cu frotiuri Gram-negative, analiză antigenică şi PCR negative pentru alţi patogeni şi culturi bacteriene negative. Din nefericire, prognosticul MAP este infaust. Puţinii supravieţuitori raportaţi au fost trataţi cu combinaţia amfotericină B în doză mare şi rifampicină.

INFESTAŢIILE CU *ACANTHAMOEBA*

Speciile *Acanthamoeba* sunt amibe libere care determină două sindroame clinice majore: encefalita amibiană

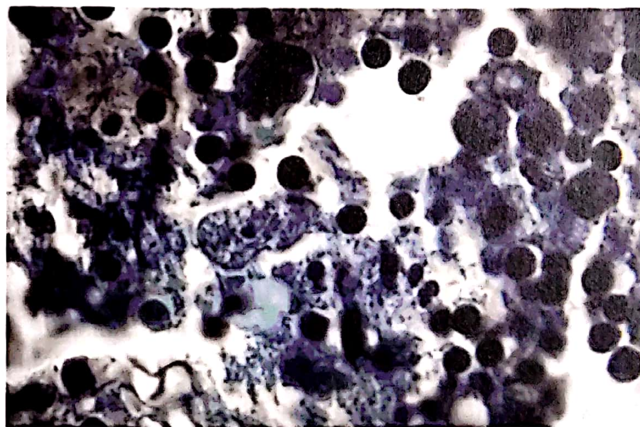


FIGURA 118-5
***Naegleria* pe o secţiune de ţesut cerebral uman** de la un pacient cu meningoencefalită amibiană primară. (*Prin amabilitatea dr. George Healy, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor.*)

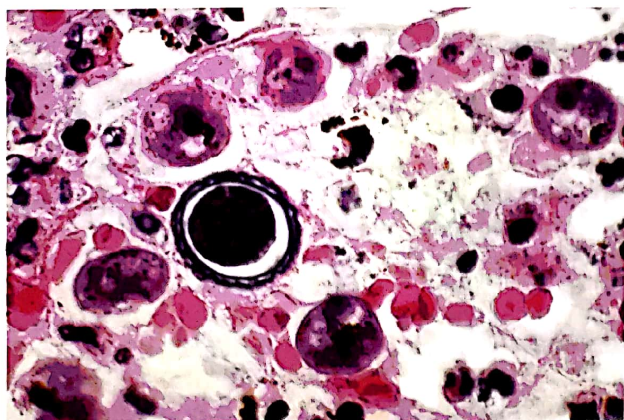


FIGURA 118-6
Chist de *Acanthamoeba* în țesutul cerebral la un pacient cu encefalită amibiană granulomatoasă. (*Prin amabilitatea dr. George Healy, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.*)

granulomatoasă și cheratita. Encefalita amibiană granulomatoasă apare la persoanele debilitate, cu boli cronice și imunodeprimate care sunt supuse chimioterapiei, primesc corticoterapie sau suferă de boli limfoproliferative, lupus eritematos sistemic sau SIDA. Se consideră că *Acanthamoeba* ajunge la sistemul nervos central pe cale sangvină, de la locul infestației primare – nări, piele, sinusuri sau plămâni. Evoluția infestației este indolentă, spre deosebire de cea din MAP. Encefalita amibiană granulomatoasă se prezintă ca o leziune înlocuitoare de spațiu la nivel cerebral. Simptomele frecvente includ alterarea stării mentale, rigiditate nucală și cefalee, împreună cu semne de focar, incluzând hemipareză, ataxie și paralizii de nervi cranieni. Crizele convulsive și coma preced de obicei decesul. Modificările anatomo-patologice din creier includ edem cerebral și multiple zone de necroză și hemoragie. Trofozoiții și chisturile de amibe sunt răspândite în întregul țesut, de obicei localizate lângă vasele de sânge (**Fig. 118-6**). Celulele gigantice multinucleare care formează granuloame dau numele sindromului, dar sunt întâlnite mai rar la pacienții foarte imunocompromiși. Diagnosticul este pus de obicei prin detectarea trofozoiților sau a chisturilor de *Acanthamoeba* în probele de biopsie; este disponibil de la CDC un antiser marcat cu fluoresceină, pentru a facilita identificarea *Acanthamoeba* pe secțiuni microscopice. Trofozoiții și chisturile de *Acanthamoeba* sunt evidențiate ocazional în LCR, dar în probele de la majoritatea pacienților cu encefalită amibiană granulomatoasă se identifică pleiocitoză ușoară, predominant limfocitară, proteinorahie ușor crescută și glicorahie normală sau ușor scăzută, fără prezența amibelor. Constatările de la CT sunt variabile, cu leziuni hipodense care se aseamănă infarctelor la unii pacienți și multiple leziuni accentuate similare celor din toxoplasmoză la alții. Din nefericire, nu există tratament cu eficacitate dovedită pentru această boală și aproape toate cazurile sfârșesc prin deces. S-au raportat cazuri de supraviețuitori tratați cu combinații de multipli agenți antimicrobieni, ce au inclus pentamidină, sulfadiazină, flucitozină, rifampicină și fluconazol.

Cheratita cu *Acanthamoeba* este asociată cu leziuni corneene complicate de expunerea la apă sau la sol și de purtarea lentilelor de contact. În infestațiile asociate cu lentilele de contact, utilizarea prelungită, deficitul de igienă și de dezinfecție, înotul cu lentilele de contact și utilizarea de soluții saline făcute în casă și contaminate cu *Acanthamoeba* sunt factori de risc importanți. Incidența cheratitei cu *Acanthamoeba* variază de la 1,65-2,01 cazuri per milion de utilizatori de lentile de contact în SUA la 17,53-19,5 cazuri per milion de utilizatori în Marea Britanie. Fotofobia unilaterală, lăcrimarea excesivă, eritemul și senzația de corp străin sunt cele mai precoce semne și simptome; afectarea este bilaterală la unii utilizatori de lentile de contact. Cheratita cu *Acanthamoeba* poate progresa rapid; în câteva săptămâni pot apărea abcese, hipopion, sclerită și perforarea corneei cu pierderea vederii. Boala poate fi diagnosticată prin identificarea chistului poligonal în materialul obținut prin raclaj cornean sau prin biopsie, prin cultura probelor de biopsie sau a lentilelor de contact pe medii de geloză însămânțate cu *Escherichia coli*, prin microscopie confocală și prin PCR. Diagnosticul diferențial include cauze bacteriene, fungice, micobacteriene și virale (mai ales herpetice). Tratamentul actual include administrarea topică de agenți antiseptici cationici, cum ar fi biguanida sau clorhexidina, cu sau fără un agent cu diamidină. Persistența formei chistice de *Acanthamoeba* complică tratamentul și necesită prelungirea terapiei (6 luni – 1 an). În cazurile severe, mai ales în cele în care vederea este periclitată sau deja diminuată, poate fi indicată cheratoplastia penetrantă.

INFESTAȚIILE CU *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris este o amibă liberă care determină meningoencefalită atât la gazdele imunodeprimate, cât și la cele imunocompetente, mai ales la copii și la vârstnici. Boala se prezintă asemănător cu encefalita amibiană granulomatoasă determinată de *Acanthamoeba* și toate mențiunile de mai sus legate de *Acanthamoeba* – în ceea ce privește aspectele clinice, modificările histopatologice și lipsa tratamentului dovedit eficient – se aplică și la infestațiile cu *Balamuthia*. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate post-mortem; cele câteva cazuri indentificate înainte de deces au fost descoperite în timpul examinării probelor de biopsie cerebrală. Este disponibil de la CDC un antiser specific pentru facilitarea identificării *B. mandrillaris* în probele recoltate.

CAPITOLUL 119



MALARIA

Nicholas J. White ■ Joel G. Breman

Omenirea are doar trei mari duşmani: febra, foametea şi războiul; dintre aceştia, cel mai mare, cel mai teribil este, de departe, febra.

William Osler

Malaria este o boală determinată de un protozoar transmis prin înţepătura ţânţarilor *Anopheles* infestaţi. Este cea mai importantă boală parazitară la om, transmisă în 108 ţări, care găzduiesc 3 miliarde de oameni, şi constituie cauza a aproximativ un milion de decese în fiecare an. În prezent malaria a fost eradicată în SUA, Canada, Europa şi Rusia; totuşi, la sfârşitul secolului XX şi la începutul secolului XXI a existat o recrudescenţă a bolii în multe zone tropicale. În ciuda măsurilor susţinute de control, creşterea rezistenţei parazitului la medicamente, a vectorilor la insecticide şi călătoriile şi migraţia umană au contribuit la reapariţia sa. Transmiterea locală ocazională după importul malariei a avut loc în câteva zone sudice şi estice din SUA şi în Europa, ceea ce indică pericolul continuu la adresa ţărilor non-endemice. Deşi există numeroase măsuri de combatere şi iniţiative de cercetare noi şi promiţătoare, malaria rămâne în prezent, aşa cum a fost timp de secole, o grea povară a comunităţilor din zonele tropicale, o ameninţare pentru ţările non-endemice şi un pericol pentru călători.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Cinci specii ale genului *Plasmodium* determină aproape toate infestaţiile malarice la om. Acestea sunt *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* şi – în Asia de Sud-Est – parazitul maimuţei, *P. knowlesi*, care poate fi identificat sigur doar prin metode moleculare **(Tabelul 119-1)**. Aproape toate decesele sunt cauzate de malaria cu *P. falciparum*. Infestaţia la om începe prin inocularea *sporozoiţilor* plasmodiei din glandele salivare ale femelei de ţânţar anofel în cursul alimentării sale cu sânge **(Fig. 119-1)**. Aceste forme mobile, de dimensiuni microscopice, ale parazitului malariei sunt rapid transportate pe cale sangvină la ficat, unde invadează celulele parenchimului hepatic şi încep o perioadă de reproducere asexuată. Prin acest proces de amplificare (cunoscut ca *schizogonie intrahepatică* sau *preeritrocitară* sau *merogonie*), un singur sporozoit va produce în cele din urmă între 10 000 şi peste 30 000 de noi merozoiţi. În cele din urmă hepatocitul turgescent infestat se sparge, eliberând merozoiţii mobili în circulaţia sangvină. Aceşti merozoiţi invadează ulterior hematiile şi se multiplică de 6-20 de ori la fiecare 48-72 de ore. Când parazitul ajunge la o densitate de aproximativ 50/µL de sânge (~100 milioane de paraziţi în sângele unui adult), începe stadiul simptomatic al infestaţiei. În infestaţiile cu *P. vivax* şi *P. ovale*, o parte dintre formele intrahepatice nu se divid imediat, rămânând în stare latentă timp de trei săptămâni – un an sau mai mult înainte de începerea reproducerii. Aceste forme latente (inactive), sau *hipnozoiţi*, sunt cauza recăderilor ce caracterizează infestaţia cu aceste două specii.

După pătrunderea în circulaţia sangvină, merozoiţii invadează rapid eritrocitele şi devin *trofozoiţi*. Ataşarea este mediată de un receptor de suprafaţă specific eritrocitelor. În cazul *P. vivax*, acest receptor este înrudit cu antigenul grupei sangvine Duffy Fy^a sau Fy^b. Majoritatea populaţiei din vestul Africii sau persoanele care provin din această regiune prezintă fenotipul FyFy Duffy-negativ şi prin urmare sunt rezistenţi la malaria cu *P. vivax*. În stadiul iniţial al dezvoltării intraeritrocitare, „formele inelare" de dimensiuni mici ale speciilor diferite de paraziţi au un aspect asemănător la microscopul optic. Pe măsură ce dimensiunea trofozoiţilor creşte, caracteristicile specifice speciei devin evidente, pigmentul devine vizibil şi parazitul adoptă o formă neregulată sau amiboidă. Spre sfârşitul ciclului vital intraeritrocitar de 48 de ore (24 de ore pentru *P. knowlesi*, 72 de ore pentru *P. malariae*), parazitul a consumat două treimi din hemoglobina hematiilor şi a crescut, ocupând cea mai mare parte a hematiei. În acest moment se numeşte *schizont*. Au avut loc multiple diviziuni nucleare (*schizogonia* sau *merogonia*), iar eritrocitul se sparge pentru a elibera 6-30 de noi merozoiţi, fiecare dintre ei fiind capabil a invada o nouă hematie şi a repeta ciclul. La om afecţiunea este determinată de efectele directe ale invaziei şi ale distrugerii eritrocitelor cauzate de parazitul asexuat şi de reacţia gazdei. După o serie de cicluri asexuate (*P. falciparum*) sau imediat după eliberarea din ficat (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), unii paraziţi se transformă în forme sexuate, distincte din punct de

TABELUL 119-1

CARACTERISTICILE SPECIILOR *PLASMODIUM* CARE INFESTEAZĂ OMUL

	CONSTATĂRI PENTRU SPECIILE INDICATE[a]			
CARACTERISTICA	***P. FALCIPARUM***	***P. VIVAX***	***P. OVALE***	***P. MALARIAE***
Durata fazei intrahepatice (zile)	5,5	8	9	15
Numărul de merozoiți eliberați per hepatocit infestat	30 000	10 000	15 000	15 000
Durata ciclului eritrocitar (ore)	48	48	50	72
Preferința pentru eritrocite	Celulele mai tinere (dar poate invada celule de orice vârstă)	Reticulocitele și celulele mai tinere de două săptămâni	Reticulocitele	Celulele mai bătrâne
Morfologie	De obicei doar forme inelare[b]; gametociți cu formă de banană	Forme inelare mari, neregulate și trofozoiți; eritrocite mărite; granulații Schüffner	Eritrocite infestate, mărite și ovale, cu protuberanțe la capete; granulații Schüffner	Frecvent forme de trofozoiți în bandă sau rectangulari
Culoarea pigmentului	Negru	Galben-brun	Brun închis	Brun-negru
Capacitatea de a determina recăderi	Nu	Da	Da	Nu

[a] În Asia de Sud-Est parazitul malariei maimuței, *P. knowlesi*, determină boală și la om.
[b] Parazitemiile >2% sunt sugestive pentru infestația cu *P. falciparum*.

vedere morfologic, cu viață mai lungă (*gametociți*), care pot transmite malaria.

După ce sunt ingerați în timpul prânzului hematogen prin mușcătura femelei de țânțar anofel, gametociții masculin și feminin formează un zigot în intestinul mijlociu al insectei. Acest zigot se maturează și formează un oochinet, care penetrează și se închistează în peretele intestinal al țânțarului. Oochistul rezultat crește prin diviziune asexuată până când se rupe, spre a elibera un număr foarte mare de sporozoiți mobili, care migrează prin hemolimfă spre glanda salivară a țânțarului, așteptând inocularea la alt om, cu ocazia următoarei mese.

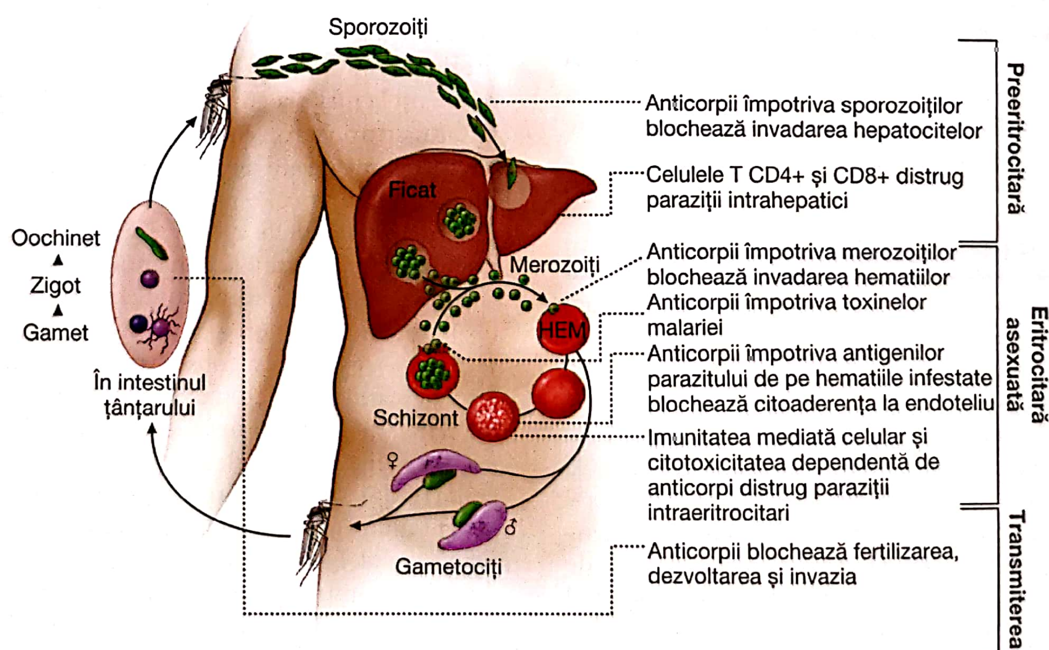


FIGURA 119-1
Ciclul de transmitere a malariei de la țânțar la om.

EPIDEMIOLOGIE

Malaria se întâlnește în majoritatea regiunilor tropicale ale lumii (**Fig. 119-2**). *P. falciparum* predomină în Africa, Noua Guinee, Republica Dominicană și Haiti; *P. vivax* este mai frecvent în America Centrală. Prevalența acestor două specii este aproximativ egală în America de Sud, pe subcontinentul indian, în estul Asiei și în Oceania. *P. malariae* este întâlnit în majoritatea zonelor endemice, în special în Africa subsahariană, dar este mai rar. Infestația cu *P. ovale* este relativ neobișnuită în afara Africii și, acolo unde se întâlnește, cuprinde sub 1% dintre microorganismele izolate. Pacienții infestați cu *P. knowlesi* au fost identificați în insula Borneo și mai puțin în alte zone din sud-estul Asiei, unde se găsesc gazdele principale, macacii cu coadă lungă și macacii cu coadă de porc.



FIGURA 119-2
Zonele endemice pentru malarie în cele două Americi (**jos**) și în Africa, Orientul Mijlociu, Asia și Pacificul de Sud (**sus**), 2007. RCA, Republica Centrafricană; RDC, Republica Democrată Congo; EAU, Emiratele Arabe Unite.

Epidemiologia malariei este complexă și poate varia considerabil chiar și în arii geografice relativ restrânse. Endemicitatea a fost definită în mod tradițional în funcție de rata parazitemiei sau a splenomegaliei la copiii cu vârsta între 2 și 9 ani ca hipoendemică (<10%), mezoendemică (11-50%), hiperendemică (51-75%) și holoendemică (>75%); totuși, acești indici nu se folosesc în mod frecvent pentru planificarea programelor de control, deoarece în majoritatea zonelor endemice nu se realizează studii naționale relevante din punct de vedere statistic. În ariile holo- și hiperendemice (precum anumite zone din Africa tropicală și zonele de coastă ale Noii Guinee), unde transmiterea *P. falciparum* este intensă, persoanele capătă înțepături contagioase de mai multe ori pe zi și sunt infestate de mai multe ori în cursul vieții. În acest context, ratele morbidității și ale mortalității cauzate de malarie sunt considerabile în timpul primilor ani ai copilăriei. În aceste zone imunitatea împotriva bolii este dobândită greu, iar amploarea bolii la copiii mici este mare, însă până la maturitate infestațiile cu malarie sunt în mare parte asimptomatice. Infestațiile pe tot parcursul anului, constante, frecvente poartă denumirea de *transmitere stabilă*. În zonele în care transmiterea este redusă, eratică sau focală, nu este dobândită imunitatea complet protectoare, boala simptomatică putând surveni la orice vârstă. Această situație există de obicei în zonele hipoendemice și poartă denumirea de *transmitere instabilă*. Chiar și în zonele cu transmitere stabilă există adesea o incidență crescută a malariei simptomatice, care coincide cu creșterea înmulțirii țânțarilor și a transmiterii în timpul sezonului ploios. Malaria se poate comporta ca o boală epidemică în anumite zone, mai ales în cele cu malarie instabilă, cum ar fi nordul Indiei (statul Rajasthan), Sri Lanka, Irak, Turcia, Cornul Africii, Rwanda, Burundi, Africa de Sud, Madagascar și Asia Centrală. Epidemia poate apărea când se produc modificări ale condițiilor de mediu, economice sau sociale, cum ar fi ploile abundente după secetă sau migrația (de obicei a refugiaților sau a muncitorilor) dintr-o regiune fără malarie în zone cu transmitere ridicată; scăderea măsurilor de prevenție și de control al malariei poate înlesni condițiile epidemice. Această situație determină de obicei mortalitate considerabilă în rândul tuturor grupelor de vârstă.

Principalii determinanți ai epidemiologiei malariei sunt numărul (densitatea), obiceiurile de înțepare a oamenilor și longevitatea vectorilor, țânțarii anofel. Nu toate cele peste 400 de specii de anofeli pot transmite malaria, iar eficiența celor circa 40 de specii care transmit boala variază considerabil. Mai specific, transmiterea malariei este direct proporțională cu densitatea vectorului, pătratul numărului zilnic de înțepături la om per țânțar și puterea a zecea a probabilității ca țânțarul să supraviețuiască timp de o zi. Longevitatea țânțarului este deosebit de importantă, deoarece durata ciclului vital al parazitului, care are loc în țânțar – de la ingestia gametocitului până la inocularea ulterioară (*sporogonie*) – durează 8-30 de zile, în funcție de temperatura ambientală; de aceea, pentru a transmite malaria, țânțarul trebuie să supraviețuiască peste 7 zile. Sporogonia nu este încheiată la temperaturi mai mici – sub 16°C pentru *P. vivax* și sub 21°C pentru *P. falciparum*; astfel, sub aceste temperaturi nu are loc transmiterea, deși au avut loc epidemii de malarie și transmitere la altitudini mari (peste 1500 m) în estul Africii, unde nu existau vectori în trecut. Cei mai eficienți vectori ai malariei sunt cei care, precum *Anopheles gambiae* în Africa, au durata vieții mare, densitate mare în climatele tropicale, se înmulțesc cu ușurință și înțeapă mai degrabă oamenii decât alte animale. Rata inoculării entomologice (RIE; numărul de înțepături de țânțari sporozoit-pozitive per persoană, per an) este cea mai frecventă evaluare a transmiterii malariei și variază de la <1 în unele zone ale Americii Latine și ale Asiei de Sud-Est la >300 în zonele Africii tropicale.

MODIFICĂRILE ERITROCITELOR ÎN MALARIE

După invadarea unui eritrocit, parazitul în creștere consumă și degradează progresiv proteinele intracelulare, în principal hemoglobina. Hemul potențial toxic este detoxifiat prin cristalizare facilitată de lipide în hemozoină (pigment malaric), inert din punct de vedere biologic. Parazitul alterează și membrana hematiei prin modificarea proprietăților sale de transport, expunând antigenii de suprafață criptici și inserând proteinele noi derivate din parazit. Hematia devine mai neregulată ca formă, mai antigenică și mai puțin deformabilă.

În infestațiile cu *P. falciparum*, protuberanțele membranare apar pe suprafața eritrocitului la 12-15 ore după invazia celulară. Aceste „cioturi" exteriorizează o variantă antigenică specifică speciei, cu greutate moleculară mare, care este o proteină de adeziune a membranei eritrocitare (PfEMP1) ce mediază atașarea de receptorii endoteliului venulelor și capilarelor – fenomen denumit *citoaderență*. Au fost identificați câtiva receptori vasculari, dintre care molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) este probabil cea mai importantă în creier, condroitin-sulfatul B, în placentă și CD36, în majoritatea celorlalte organe. Astfel, eritrocitele infestate se lipesc în interiorul capilarelor și al venulelor, pe care ulterior le obstruează. În același stadiu, hematiile infestate cu *P. falciparum* pot adera de cele neinfestate (formând rozete) și de alte eritrocite parazitate (aglutinare). Citoaderența, rozetarea și aglutinarea se află în centrul patogenezei malariei cu *P. falciparum*. Aceste procese determină sechestrarea agregatelor eritrocitare care conțin formele mature ale parazitului în organele vitale (în special în creier), unde ele interferează cu fluxul microcirculator și cu metabolismul. Paraziții sechestrați continuă să se dezvolte fără a fi afectați de principalul mecanism de apărare al gazdei: prelucrarea și filtrarea splenică. Drept consecință, în malaria produsă de *P. falciparum* în sângele periferic se întâlnesc doar formele inelare mai tinere ale paraziților asexuați, iar nivelul parazitemiei periferice subestimează numărul real al paraziților din organism. Malaria severă este asociată și cu reducerea capacității de deformare a eritrocitelor neinfestate, ceea ce compromite trecerea lor prin capilarele și venulele parțial obstruate și scurtează supraviețuirea hematiilor.

În celelalte trei forme („benigne") de malarie la om nu are loc sechestrarea și toate stadiile de dezvoltare a parazitului sunt evidente pe frotiurile din sângele periferic. În timp ce *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* prezintă o predilecție

marcată fie pentru eritrocitele tinere (*P. vivax*, *P. ovale*), fie pentru cele bătrâne (*P. malariae*) și produc un nivel de parazitemie rareori >2%, *P. falciparum* poate invada eritrocitele de orice vârstă și poate fi asociat cu niveluri foarte mari ale parazitemiei.

RĂSPUNSUL GAZDEI

Inițial gazda răspunde la infestația cu *Plasmodium* prin activarea mecanismelor de apărare nespecifice. Funcțiile imunologice și de filtrare ale splinei sunt crescute în malarie, cu îndepărtarea accelerată atât a eritrocitelor parazitate, cât și a celor neinfestate. Celulele parazitate care se sustrag îndepărtării splenice sunt distruse în momentul ruperii schizontului. Materialul eliberat induce activarea macrofagelor și eliberarea de citokine proinflamatorii derivate din celulele mononucleare, care produc febră și alte efecte patologice. Temperaturile ≥40°C afectează paraziții maturi; în infestațiile netratate, asemenea temperaturi duc la sincronizarea ciclului parazitar și la apariția puseurilor febrile regulate și a frisoanelor, care mai demult erau folosite pentru a caracteriza diversele tipuri de malarie. Aceste modele de febră regulată (terțiară, la fiecare două zile; cuartă, la fiecare trei zile) sunt rar întâlnite astăzi la pacienții care primesc tratament antimalaric prompt și eficient.

Distribuția geografică a siclemiei, a hemoglobinelor C și E, a ovalocitozei ereditare, a talasemiei și a deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) se aseamănă mult cu distribuția malariei anterior introducerii măsurilor de control. Această corelare presupune că tulburările genetice oferă protecție față de decesul cauzat de malaria cu *P. falciparum*. De exemplu, heterozigoții cu hemoglobină A/S (trăsătură siclemică) prezintă risc de deces din cauza malariei severe cu *P. falciparum* de șase ori mai scăzut. Această scădere a riscului pare să fie legată de îngreunarea creșterii parazitului la presiuni mici ale oxigenului și de reducerea citoaderenței hematiilor parazitate. Multiplicarea paraziților la heterozigoții HbA/E este redusă la densități parazitare mari. În Melanezia, copiii cu talasemie α par a avea mai frecvent malarie (atât *vivax*, cât și *falciparum*) în primii ani de viață, iar acest model de infestație pare să îi protejeze împotriva afectării severe. În ovalocitoza melaneziană, eritrocitele rigide rezistă la invazia merozoiților, iar mediul intraeritrocitar este ostil.

Mecanismele de apărare nespecifice opresc extinderea infestării, iar răspunsul imun specific tulpinii malarice controlează în cele din urmă infestația. În final, expunerile repetate la un număr suficient de specii oferă protecție față de parazitemia înaltă și față de boală, dar nu și față de infestație. Ca rezultat al acestui stadiu de infestație fără boală (*premuniție*), parazitemia asimptomatică este frecventă în rândul adulților și al copiilor mai mari ce locuiesc în regiuni cu transmitere stabilă și intensă (zone holo- sau hiperendemice). Imunitatea este mai ales specifică atât pentru specia, cât și pentru tulpina de parazit malaric infestant. Pentru protecție sunt necesare atât imunitatea umorală, cât și cea celulară, dar mecanismele fiecăreia sunt incomplet elucidate (**Fig. 119-1**). Persoanele imune prezintă o creștere policlonală a nivelurilor serice de IgM, IgG și IgA, deși cea mai mare parte a acestor anticorpi nu se corelează cu protecția. Anticorpii împotriva unei varietăți de antigeni parazitari probabil acționează împreună pentru a limita replicarea *in vivo* a parazitului. În cazul malariei produse de *P. falciparum*, cel mai important antigen este adezina de suprafață – proteina variantă PfEMP1 menționată anterior. S-a dovedit că transferul pasiv de IgG de la adulții imuni reduce nivelul parazitemiei la copii; deși parazitemia poate apărea la sugari, transferul pasiv de anticorpi materni contribuie la protecția relativă a copiilor față de malaria severă în primele luni de viață. Această imunitate complexă față de boală scade când o persoană locuiește în afara unei zone endemice timp de câteva luni sau mai mult.

Diverși factori întârzie dezvoltarea imunității celulare față de malarie. Acești factori includ: absența antigenilor majori de histocompatibilitate de pe suprafața eritrocitelor infestate, care împiedică recunoașterea directă a limfocitelor T; lipsa de reacție imună specifică față de antigenul malariei; și enorma diversitate a paraziților malariei, împreună cu capacitatea lor de a exprima antigeni variabili imunodominanți pe suprafața eritrocitului, care se modifică în decursul infestației. Paraziții pot persista în sânge luni (sau, în cazul *P. malariae*, chiar mulți ani) în lipsa tratamentului. Din cauza reacției imune complexe din malarie, a diversității mecanismelor de eschivare ale paraziților și din cauza lipsei unor mijloace eficiente pentru evaluarea *in vitro* a imunității clinice, nu este încă disponibil niciun vaccin eficace.

MANIFESTĂRI CLINICE

Malaria este o cauză foarte frecventă de febră în țările tropicale. Primele simptome de malarie sunt nespecifice; starea de rău, cefaleea, fatigabilitatea, disconfortul abdominal și durerile musculare urmate de febră sunt asemănătoare celor ale unei boli virale minore. În anumite cazuri, un puseu de cefalee, durerea toracică, durerea abdominală, artralgia, mialgia sau diareea pot sugera alt diagnostic. Deși cefaleea poate fi severă în malarie, nu există redoarea cefei sau fotofobie, ca în meningită. Deși mialgia poate fi pronunțată, de obicei nu este atât de severă ca în febra denga, iar musculatura nu este sensibilă ca în leptospiroză sau tifos. Greața, vărsăturile și hipotensiunea ortostatică sunt frecvente. Paroxismele malarice clasice, în care puseurile febrile, frisoanele și rigorul apar la intervale regulate, sunt relativ neobișnuite și sugerează infestația cu *P. vivax* sau *P. ovale*. Febra este neregulată la debut (cea din malaria cu *P. falciparum* poate să nu devină niciodată regulată); temperatura la persoanele neimunizate și la copii crește adeseori peste 40°C, în asociere cu tahicardie și uneori cu delir. Deși convulsiile febrile infantile pot să apară în cazul oricărui tip de malarie, convulsiile generalizate sunt în mod specific asociate cu malaria cu *P. falciparum* și pot anunța apariția encefalopatiei (malarie cerebrală). Au fost descrise multe anomalii clinice în malaria acută, dar majoritatea pacienților cu infestații necomplicate prezintă puține semne fizice anormale în afară de febră, stare de rău general, anemie ușoară și (în unele cazuri) splină palpabilă. Anemia este

frecventă în rândul copiilor mici care locuiesc în zone cu transmitere stabilă, mai ales unde apariția rezistenței a compromis eficacitatea medicamentelor antimalarice. La persoanele neimunizate cu malarie acută sunt necesare câteva zile pentru ca splina să devină palpabilă, dar splenomegalia este foarte frecventă în rândul indivizilor altfel sănătoși din zonele endemice pentru malarie și reflectă prezența infestațiilor repetate. Hepatomegalia ușoară este de asemenea comună, în special la copiii mici. Icterul ușor este frecvent printre adulți; se poate dezvolta la pacienții cu malarie necomplicată și de obicei se remite după 1-3 săptămâni. Malaria nu se asociază cu o erupție asemănătoare aceleia din sepsisul meningococic, tifos, febra enterică, exantemele virale și reacțiile medicamentoase. Hemoragiile peteșiale de pe piele sau mucoase – caracteristice febrelor hemoragice virale și leptospirozei – apar doar rareori în malaria severă cu *P. falciparum*.

MALARIA SEVERĂ CU *P. FALCIPARUM*

Tratată corespunzător și prompt, malaria cu *P. falciparum* necomplicată (pacientul poate ingera medicamentele și alimentele) are o rată de mortalitate de ~0,1%. Totuși, odată ce apar disfuncții ale organelor vitale sau proporția totală a eritrocitelor infestate crește la >2% (un nivel care corespunde la $>10^{12}$ paraziți la adult), riscul de deces crește abrupt. Manifestările majore ale malariei severe cu *P. falciparum* sunt enumerate în **Tabelul 119-2**, iar caracteristicile care sugerează un prognostic infaust sunt enumerate în **Tabelul 119-3**.

Malaria cerebrală

Coma este o trăsătură caracteristică și nefavorabilă a malariei severe cu *P. falciparum*, fiind asociată cu o mortalitate de

TABELUL 119-2

MANIFESTĂRI ALE MALARIEI SEVERE CU *P. FALCIPARUM*

SEMNE	MANIFESTĂRI
Majore	
Comă profundă/malarie cerebrală	Imposibilitatea de a localiza sau de a răspunde adecvat la stimulii nociceptivi; coma persistentă timp de >30 de minute după convulsia generalizată
Acidemie/acidoză	pH-ul arterial <7,25 sau nivelul plasmatic de bicarbonat <15 mmol/L; nivelul de lactat venos >5 mmol/L; se manifestă ca respirație profundă laborioasă, adesea denumită „detresă respiratorie"
Anemie severă normocromă, normocitară	Hematocritul <15% sau nivelul de hemoglobină <50 g/L (<5 g/dL) cu nivelul parazitemiei >100 000/µL
Insuficiență renală	Diureza (24 de ore) <400 mL la adulți sau <12 mL/kg la copii; fără ameliorare după rehidratare; nivelul creatininei serice >265 µmol/L (>3 mg/dL)
Edem pulmonar/sindromul de detresă respiratorie a adultului	Edem pulmonar necardiogen, adesea agravat de hiperhidratare
Hipoglicemie	Nivelul glucozei plasmatice <2,2 mmol/L (<40 mg/dL)
Hipotensiune/șoc	Presiunea arterială sistolică <50 mmHg la copiii de 1-5 ani sau <80 mmHg la adulți; diferența de temperatură internă/cutanată >10°C; timpul de reumplere capilară >2 s
Hemoragie/coagulare intravasculară diseminată	Hemoragie importantă și hemoragie la nivelul gingiilor, al nasului și al tractului gastrointestinal și/sau dovezi de coagulare intravasculară diseminată
Convulsii	Mai mult de două crize convulsive în 24 de ore; semne de activitate convulsivă continuă uneori subtile (de exemplu, mișcări tonico-clonice ale ochilor, fără mișcarea membrelor sau a feței)
Hemoglobinurie[a]	Urină macroscopic neagră, brună sau roșie; neasociată cu efectele medicamentelor oxidante sau cu defecte ale enzimelor hematiilor (cum ar fi deficitul de G6PD)
Altele	
Conștiență/stimulare alterată	Imposibilitatea de a sta în șezut sau în picioare fără sprijin
Slăbiciune extremă	Prostrație; incapacitatea de a sta în șezut fără sprijin[b]
Hiperparazitemie	Nivelul parazitemiei >5% la pacienții nonimuni (>20% la orice pacient)
Icter	Nivelul seric al bilirubinei >50 mmol/L (>3 mg/dL) dacă este asociat cu alte dovezi de disfuncție a organelor vitale

[a] Hemoglobinuria poate apărea în malaria necomplicată.
[b] La un copil capabil în mod normal să stea în șezut.
Abrevieri: G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.



TABELUL 119-3

CARACTERISTICI CARE INDICĂ UN PROGNOSTIC NEFAVORABIL ÎN MALARIA SEVERĂ CU *P. FALCIPARUM*

Clinic
- Agitație marcată
- Hiperventilație (detresă respiratorie)
- Hipotermie (<36,5°C)
- Hemoragie
- Comă profundă
- Convulsii repetate
- Anurie
- Șoc

Laborator
- Biochimie
  - Hipoglicemie (<2,2 mmol/L)
  - Hiperlactatemie (>5 mmol/L)
  - Acidoză (pH-ul arterial <7,3, HCO_3 seric <15 mmol/L)
  - Creatinina serică mărită (>265 µmol/L)
  - Bilirubina totală mărită (>50 µmol/L)
  - Enzimele hepatice crescute (AST/ALT de 3 ori peste limita normalului)
  - Enzimele musculare crescute (CPK, mioglobina)
  - Uratul crescut (>600 µmol/L)
- Hematologie
  - Leucocitoză (>12 000/µL)
  - Anemie severă (hematocritul <15%)
  - Coagulopatie
    - Numărul de trombocite scăzut (<50 000/µL)
    - Timpul de protrombină prelungit (>3 s)
    - Timpul de tromboplastină parțială prelungit
    - Fibrinogenul scăzut (<200 mg/dL)
- Parazitologie
  - Hiperparazitemie
    - Mortalitate crescută la >100 000/µL
    - Mortalitate înaltă la >500 000/µL
    - >20% din paraziți identificați ca trofozoiți și schizonți cu pigment
    - >5% din neutrofile cu pigment vizibil

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; AST, aspartat-aminotransferază; CPK, creatin-fosfokinază.

~20% la adulți și 15% la copii, în ciuda tratamentului. Orice obnubilare, delir sau comportament anormal trebuie luate în seamă foarte serios. Debutul poate fi progresiv sau brusc, după o criză convulsivă.

Malaria cerebrală se manifestă ca encefalopatie simetrică difuză; semnele neurologice de focar sunt neobișnuite. Cu toate că se poate întâlni rezistența pasivă la flexia capului, semnele de iritație meningiană sunt absente. Ochii pot fi divergenți, iar reflexul grimasei este frecvent, alte reflexe primitive fiind de regulă absente. Reflexele corneene sunt menținute, cu excepția comei profunde. Tonusul muscular poate fi crescut sau scăzut. Reflexele tendinoase sunt variabile, iar reflexele plantare pot fi de flexie sau extensie; reflexele abdominal și cremasterian sunt absente. Poate fi observată postura în flexie sau extensie. Aproximativ 15% dintre pacienți prezintă hemoragii retiniene la oftalmoscopia obișnuită; după dilatarea pupilară și oftalmoscopia indirectă, această cifră crește



FIGURA 119-3
Ochiul în malaria cerebrală: albire perimaculară și hemoragii retiniene cu centrul palid. (*Prin amabilitatea N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen și M. Molyneux; cu permisiune.*)

la 30-40%. Alte anomalii ale fundului de ochi (**Fig. 119-3**) includ pete discrete de opacifiere retiniană (30-60%), edem papilar (8% în rândul copiilor, rar la adulți), pete vătoase (<5%) și decolorarea vaselor retiniene sau a segmentelor de vase (cazuri ocazionale). Convulsiile, de regulă generalizate și adeseori repetate, au loc la ~10% dintre adulții și până la 50% dintre copiii cu malarie cerebrală. Este frecventă și activitatea convulsivantă inaparentă, mai ales la copii, care se poate manifesta ca mișcări repetitive tonico-clonice ale ochilor și chiar ca hipersalivație. În timp ce adulții prezintă rar (<3% dintre cazuri) sechele neurologice, 5% dintre copiii ce supraviețuiesc malariei cerebrale – în special aceia cu hipoglicemie, anemie severă, convulsii repetate și comă profundă – au deficite neurologice reziduale când își recapătă conștiența; s-au raportat hemiplegie, paralizie cerebrală, cecitate corticală, surditate și cogniție și capacitate de învățare deficitare (toate cu durată variabilă). Majoritatea acestor deficite se ameliorează marcat sau se remit complet în 6 luni. Aproximativ 10% dintre copiii care supraviețuiesc malariei cerebrale au un deficit de limbaj persistent. Incidența epilepsiei este crescută și speranța de viață este scăzută în rândul acestor copii.

Hipoglicemia

Hipoglicemia, o complicație importantă și frecventă a malariei severe, este asociată cu un prognostic nefavorabil și este problematică în mod particular la copii și la gravide. Hipoglicemia din malarie rezultă din insuficiența gluconeogenezei hepatice și din consumul crescut de glucoză din partea gazdei și, mult mai puțin, a paraziților. Pentru a complica situația, chinina (și chinidina), încă utilizată pe scară

largă pentru tratamentul malariei severe și necomplicate cu *P. falciparum*, stimulează puternic secreția pancreatică de insulină. Hipoglicemia hiperinsulinemică este în special problematică la gravidele care primesc terapie cu chinină. În cazul afectării severe, diagnosticul clinic al hipoglicemiei este dificil: semnele fizice obișnuite (transpirații, piloerecție, tahicardie) sunt absente, iar alterarea neurologică atribuită hipoglicemiei nu poate fi deosebită de cea cauzată de malarie.

Acidoza

Acidoza, o importantă cauză de deces în malaria severă, apare în urma acumulării acizilor organici. Hiperlactatemia se asociază în mod obișnuit cu hipoglicemia. La adulți disfuncția renală asociată intensifică adesea acidoza; la copii poate contribui și cetoacidoza. Alți acizi organici încă neidentificați contribuie major la acidoză. Respirația acidotică, uneori denumită detresă respiratorie, este un semn de prognostic nefavorabil. Este urmată frecvent de insuficiență circulatorie, refractară la expansiunea volemică sau la tratamentul cu medicamente inotrope, și în final de stop respirator. Concentrațiile plasmatice de bicarbonat sau lactat sunt cei mai buni factori biochimici de prognostic în malaria severă. Acidoza lactică este determinată de combinația de glicoliză anaerobă în țesuturile în care paraziții sechestrați interferează cu fluxul microcirculației, hipovolemie, producerea de lactat de către paraziți și incapacitatea ficatului și a rinichilor de a elimina lactatul. Prognosticul acidozei severe este rezervat.

Edemul pulmonar noncardiogen

Adulții cu malarie severă cu *P. falciparum* pot dezvolta edem pulmonar noncardiogen chiar și după câteva zile de terapie antimalarică. Patogeneza acestei variante a sindromului de detresă respiratorie a adultului este neclară. Mortalitatea este de >80%. Această afecțiune poate fi agravată de administrarea exagerată de fluide i.v. Edemul pulmonar noncardiogen poate apărea și în forme necomplicate de malarie cu *P. vivax*, în care vindecarea este frecventă.

Afectarea renală

Afectarea renală este frecventă la adulții cu malarie severă dată de *P. falciparum*, dar rară în rândul copiilor. Patogeneza disfuncției renale nu este clară, dar poate fi corelată cu sechestrarea și aglutinarea eritrocitelor, ce interferează cu fluxul microcirculației renale și cu metabolismul. Din punct de vedere clinic și histopatologic, acest sindrom se manifestă ca necroză tubulară acută. Nu se produce niciodată necroză corticală renală. Insuficiența renală acută poate avea loc simultan cu alte disfuncții ale organelor vitale (caz în care riscul de mortalitate este mare) sau poate progresa pe măsură ce alte manifestări ale bolii se remit. La supraviețuitori diureza se reia în medie în 4 zile și nivelul creatinei serice revine la normal în medie în 17 zile. Dializa precoce sau hemofiltrarea crește considerabil probabilitatea de supraviețuire a pacientului, mai ales în insuficiența renală acută hipercatabolică.

Tulburări hematologice

Anemia este produsă prin îndepărtarea accelerată a eritrocitelor de către splină, distrugerea obligatorie a hematiilor la schizogonia parazitară și eritropoieză ineficientă. În cazul malariei severe, atât hematiile infestate, cât și cele neinfestate au capacitate de deformare redusă, care se corelează cu prognosticul bolii și cu apariția anemiei. Epurarea splenică a tuturor hematiilor este crescută. La persoanele nonimune și în zonele cu transmitere instabilă, anemia se poate dezvolta rapid și deseori este necesară transfuzia. Copiii din multe zone din Africa pot dezvolta anemie severă din cauza infestațiilor malarice repetate, prin scăderea duratei de viață a hematiilor neinfestate și diseritropoieza marcată. Anemia este o consecință obișnuită a rezistenței la medicamentele antimalarice, care are ca rezultat infestația repetată sau continuă.

Anomaliile de coagulare ușoare sunt frecvente în malaria *falciparum*, iar trombocitopenia ușoară este obișnuită. Dintre pacienții cu malarie severă, mai puțin de 5% prezintă hemoragie importantă, cu dovezi de coagulare intravasculară diseminată. Rareori poate apărea și hematemeza, datorată ulcerului de stres sau eroziunilor gastrice acute.

Disfuncția hepatică

Icterul hemolitic ușor este frecvent în malarie. Icterul sever este asociat cu infestațiile *cu P. falciparum*; este mai frecvent în rândul adulților decât al copiilor; și apare în urma hemolizei, a leziunii hepatocitare și a colestazei. Când este însoțită de disfuncția altor organe vitale (frecvent insuficiență renală), disfuncția hepatică prezintă un prognostic rezervat. Ea contribuie la hipoglicemie, acidoză lactică și metabolism defectuos al medicamentelor. Ocazional, pacienții cu malarie cu *P. falciparum* pot dezvolta icter sever (cu componente hemolitică, hepatică și colestatică), fără dovezi de disfuncție a altor organe vitale.

Alte complicații

HIV/SIDA predispune la o formă mai severă de malarie la indivizii nonimuni. Anemia din malarie este agravată de infestațiile concomitente cu helminți intestinali, mai ales cu anchilostoma. Septicemia poate complica malaria severă, mai ales la copii. Este foarte dificilă diferențierea malariei severe de sepsisul cu parazitemie accidentală în copilărie. Bacteriemia cu *Salmonella* a fost asociată în mod particular cu infestația cu *P. falciparum* în zonele endemice. Infecțiile toracice și infecțiile de tract urinar induse de cateter sunt frecvente la pacienții inconștienți timp de peste trei zile. Pneumonia de aspirație poate fi consecutivă convulsiilor generalizate. Incidența complicațiilor malariei severe cu *P. falciparum* este expusă în **Tabelul 119-4**.

MALARIA ÎN TIMPUL SARCINII

În zonele cu rată mare de transmitere a malariei, boala produsă de *P. falciparum* este asociată la primigeste și secundigeste cu greutatea mică la naștere (reducere medie ~170 g)

TABELUL 119-4

INCIDENȚA RELATIVĂ A COMPLICAȚIILOR SEVERE ALE MALARIEI *FALCIPARUM*

COMPLICAȚIA	ADULȚI FĂRĂ SARCINĂ	FEMEI ÎNSĂRCINATE	COPII
Anemie	+	++	+++
Convulsii	+	+	+++
Hipoglicemie	+	+++	+++
Icter	+++	+++	+
Insuficiență renală	+++	+++	–
Edem pulmonar	++	+++	+

Notă: –, rar; +, puțin frecvent; ++, frecvent; +++, foarte frecvent.

și, drept consecință, rate mai mari de mortalitate infantilă. În general mamele infestate din zonele cu transmitere stabilă rămân asimptomatice în ciuda acumulării de eritrocite parazitate în microcirculația placentei. Infecția cu HIV maternă predispune femeile însărcinate la malarie, nou-născuții lor, la infestație malarică congenitală și exacerbează reducerea greutății la naștere asociată cu malaria.

În zonele cu transmitere instabilă a malariei, gravidele sunt predispuse la infestații severe și sunt deosebit de vulnerabile la dezvoltarea unor niveluri ridicate ale parazitemiei, cu anemie, hipoglicemie și edem pulmonar acut. Suferința fătului, travaliul prematur și nașterea de făt mort sau cu greutate mică sunt frecvente. Decesul fetal este obișnuit în malaria severă. Malaria congenitală apare la <5% dintre nou-născuții ale căror mame sunt infestate; frecvența sa și nivelul parazitemiei sunt direct corelate cu densitatea parazitului în sângele matern și în placentă. Malaria cu *P. vivax* în sarcină este asociată și cu reducerea greutății fătului la naștere (în medie 110 g), dar, spre deosebire de malaria cu *P. falciparum*, acest efect este mai pronunțat la multigeste decât la primigeste. În jur de 150 000 de femei mor anual la naștere, cu cele mai multe decese în țările cu venituri mici; decesul matern din cauza hemoragiei la naștere este corelat cu anemia indusă de malarie.

MALARIA LA COPII

Dintre cele aproape un milion de persoane decedate în fiecare an din cauza malariei cu *P. falciparum*, cea mai mare parte sunt copii mici africani. Convulsiile, coma, hipoglicemia, acidoza metabolică și anemia severă sunt relativ frecvente în rândul copiilor cu malarie severă, în timp ce icterul intens, insuficiența renală acută și edemul pulmonar acut sunt neobișnuite. Copiii cu anemie severă pot prezenta respirație profundă laborioasă, care în trecut era atribuită incorect „insuficienței cardiace congestive anemice", dar de fapt este determinată de acidoza metabolică, frecvent agravată de hipovolemie. În general copiii tolerează bine medicamentele antimalarice și răspund rapid la tratament.

MALARIA POSTTRANSFUZIONALĂ

Malaria poate fi transmisă prin transfuzii de sânge, prin înțeparea cu ace contaminate, prin împrumutarea acelor de la persoane infestate care se droghează intravenos sau prin transplantul de organ. Perioada de incubație în această situație este deseori scurtă, deoarece nu există stadiul de dezvoltare preeritrocitar. Manifestările clinice și conduita terapeutică sunt aceleași ca și pentru infestațiile dobândite pe cale naturală. Chimioterapia radicală cu primachină nu este necesară în infestațiile cu *P. vivax* sau *P. ovale* transmise prin transfuzie.

COMPLICAȚIILE CRONICE ALE MALARIEI

SPLENOMEGALIA TROPICALĂ (SPLENOMEGALIA MALARICĂ HIPERREACTIVĂ)

Infestațiile malarice cronice sau repetate produc hipergamaglobulinemie, anemie normocromă normocitară și, în anumite situații, splenomegalie. Anumiți localnici din zonele endemice din Africa tropicală și din Asia prezintă un răspuns imunologic anormal la infestațiile malarice repetate, caracterizat prin splenomegalie masivă, hepatomegalie și creșteri marcate ale nivelurilor serice de IgM și de anticorpi antimalarici, limfocitoză sinusoidală hepatică și (în Africa) limfocitoză periferică cu celule B. Acest sindrom a fost asociat cu producerea de anticorpi citotoxici IgM împotriva limfocitelor T CD8+, de anticorpi împotriva limfocitelor T CD5+ și cu creșterea limfocitelor T CD4+/CD8+. Aceste evenimente duc la producerea neinhibată a IgM de către limfocitele B, cu formarea crioglobulinelor (agregate de IgM și complexe imune). Acest proces stimulează apoi hiperplazia reticuloendotelială și activitatea de epurare, producând în cele din urmă splenomegalie. Pacienții cu splenomegalie malarică hiperreactivă (SMH) se prezintă cu o formațiune abdominală sau o senzație de presiune în abdomen cu dureri abdominale acute ocazionale, care sugerează perisplenită. Pacienții au de obicei anemie, un anumit grad de pancitopenie și, în unele cazuri, paraziții malariei nu pot fi găsiți în frotiul din sângele periferic. Pacienții sunt vulnerabili mai ales la infecții respiratorii și cutanate; mulți decedează prin sepsis sever. Persoanele cu SMH care locuiesc în zone endemice trebuie să primească chimioprofilaxie antimalarică; rezultatele sunt în general satisfăcătoare. În zonele nonendemice este recomandat tratamentul antimalaric. În unele cazuri refractare la terapie se poate dezvolta limfoproliferarea clonală, care poate evolua într-o afecțiune limfoproliferativă malignă.

NEFROPATIA DIN MALARIA CUARTĂ

Infestațiile cronice sau repetate cu *P. malariae* (și posibil și cu alte specii) pot produce leziunea glomerulilor renali prin complexe imune solubile, având ca rezultat sindromul nefrotic. La acest proces contribuie și alți factori neidentificați, deoarece doar o mică parte dintre persoanele

infestate dezvoltă boală renală. Aspectul histologic este cel al glomerulonefritei focale sau segmentare, cu sciziunea membranei bazale a capilarelor. La microscopia electronică sunt observate depozite subendoteliale dense, iar imunofluorescența evidențiază depuneri de complement și imunoglobuline; în probele de țesut renal de la copii, antigenii de *P. malariae* sunt întâlniți deseori. Pacienții care prezintă la imunofluorescență depuneri macrogranulare pe membrana bazală (predominant IgG3) și proteinurie selectivă au un prognostic mai bun decât cei cu depozite granulare fine, predominant cu IgG2, și proteinurie neselectivă. Nefropatia cuartă răspunde de regulă slab la tratamentul cu antimalarice, corticoterapie sau medicamente citotoxice.

LIMFOMUL BURKITT ȘI INFECȚIA CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Este posibil ca imunosupresia determinată de malarie să provoace infecția cu virusuri ale limfoamelor. Limfomul Burkitt este puternic asociat cu virusul Epstein-Barr. Prevalența acestor tumori în copilărie este mare în zonele cu malarie ale Africii.

DIAGNOSTIC

EVIDENȚIEREA PARAZITULUI

Diagnosticul malariei se bazează pe identificarea formelor asexuate ale parazitului în frotiurile colorate din sângele periferic. După un frotiu sangvin negativ, frotiurile trebuie repetate dacă există un grad mare de suspiciune. Dintre colorațiile Romanowsky, este preferabilă colorația Giemsa la pH 7,2; pot fi folosite și colorațiile Field, Wright sau Leishman. Trebuie examinate frotiurile sangvine (**Figurile 119-4** și **119-5**; vezi și Figurile 121-3 și 121-4) și picătura groasă (**Figurile 119-6, 119-7, 119-8** și **119-9**). Frotiul trebuie rapid uscat la aer, fixat cu metanol anhidric și colorat; eritrocitele din coada filmului subțire trebuie să fie examinate la microscop sub imersie în ulei (mărire 1000×). Nivelul parazitemiei este exprimat ca numărul de eritrocite parazitate la 1 000 de eritrocite. Picătura groasă trebuie să aibă o grosime neuniformă. Frotiul trebuie uscat complet și colorat fără fixare. Deoarece mai multe straturi de eritrocite se suprapun și sunt lizate în timpul procedurii de colorare, picătura groasă prezintă avantajul concentrării paraziților (de 40-100 de ori comparativ

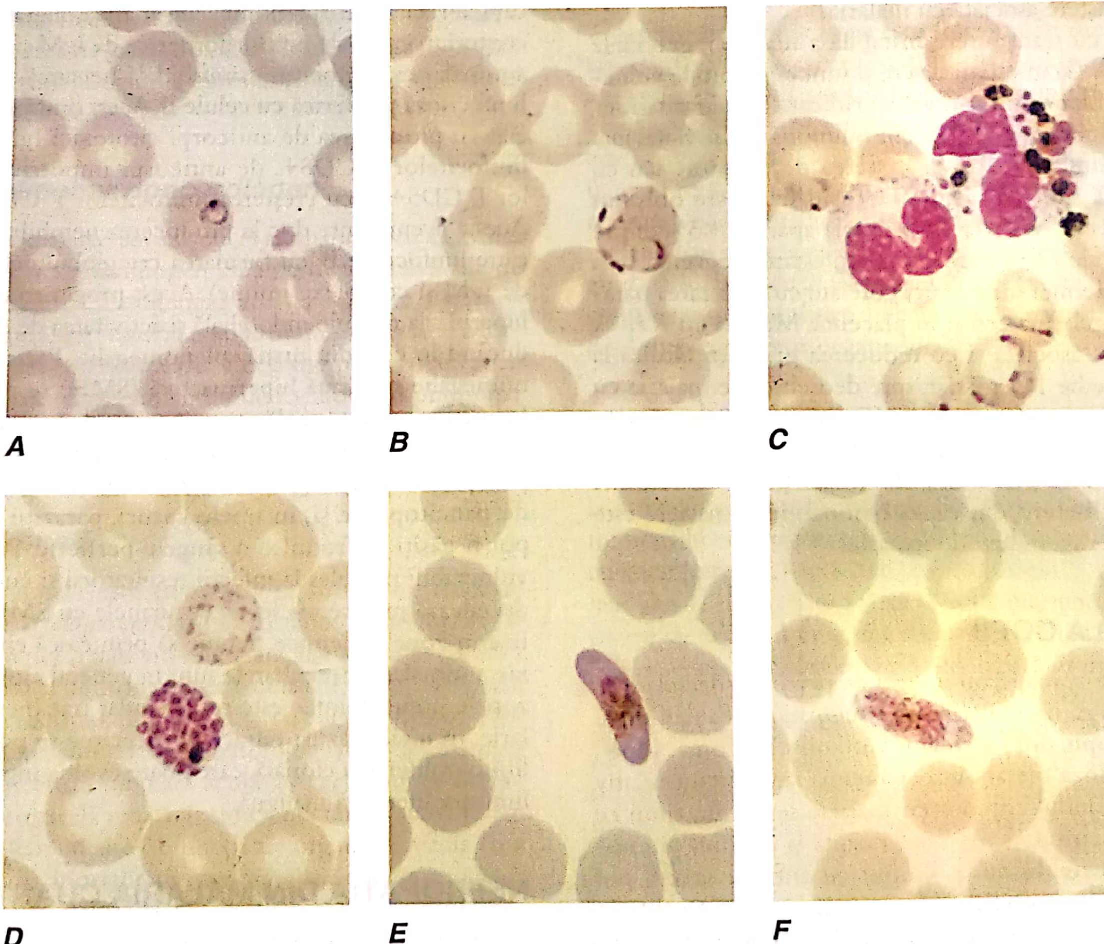


FIGURA 119-4
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoiți tineri. ***B.*** Trofozoiți îmbătrâniți. ***C.*** Pigment în celulele polimorfonucleare și trofozoiți. ***D.*** Schizonți maturi. ***E.*** Gametociți feminini. ***F.*** Gametociți masculini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății.*)

infestate dezvoltă boală renală. Aspectul histologic este cel al glomerulonefritei focale sau segmentare, cu sciziunea membranei bazale a capilarelor. La microscopia electronică sunt observate depozite subendoteliale dense, iar imunofluorescența evidențiază depuneri de complement și imunoglobuline; în probele de țesut renal de la copii, antigenii de *P. malariae* sunt întâlniți deseori. Pacienții care prezintă la imunofluorescență depuneri macrogranulare pe membrana bazală (predominant IgG3) și proteinurie selectivă au un prognostic mai bun decât cei cu depozite granulare fine, predominant cu IgG2, și proteinurie neselectivă. Nefropatia cuartă răspunde de regulă slab la tratamentul cu antimalarice, corticoterapie sau medicamente citotoxice.

LIMFOMUL BURKITT ȘI INFECȚIA CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Este posibil ca imunosupresia determinată de malarie să provoace infecția cu virusuri ale limfoamelor. Limfomul Burkitt este puternic asociat cu virusul Epstein-Barr. Prevalența acestor tumori în copilărie este mare în zonele cu malarie ale Africii.

DIAGNOSTIC

EVIDENȚIEREA PARAZITULUI

Diagnosticul malariei se bazează pe identificarea formelor asexuate ale parazitului în frotiurile colorate din sângele periferic. După un frotiu sangvin negativ, frotiurile trebuie repetate dacă există un grad mare de suspiciune. Dintre colorațiile Romanowsky, este preferabilă colorația Giemsa la pH 7,2; pot fi folosite și colorațiile Field, Wright sau Leishman. Trebuie examinate frotiurile sangvine (**Figurile 119-4** și **119-5**; vezi și Figurile 121-3 și 121-4) și picătura groasă (**Figurile 119-6, 119-7, 119-8** și **119-9**). Frotiul trebuie rapid uscat la aer, fixat cu metanol anhidric și colorat; eritrocitele din coada filmului subțire trebuie să fie examinate la microscop sub imersie în ulei (mărire 1000×). Nivelul parazitemiei este exprimat ca numărul de eritrocite parazitate la 1 000 de eritrocite. Picătura groasă trebuie să aibă o grosime neuniformă. Frotiul trebuie uscat complet și colorat fără fixare. Deoarece mai multe straturi de eritrocite se suprapun și sunt lizate în timpul procedurii de colorare, picătura groasă prezintă avantajul concentrării paraziților (de 40-100 de ori comparativ

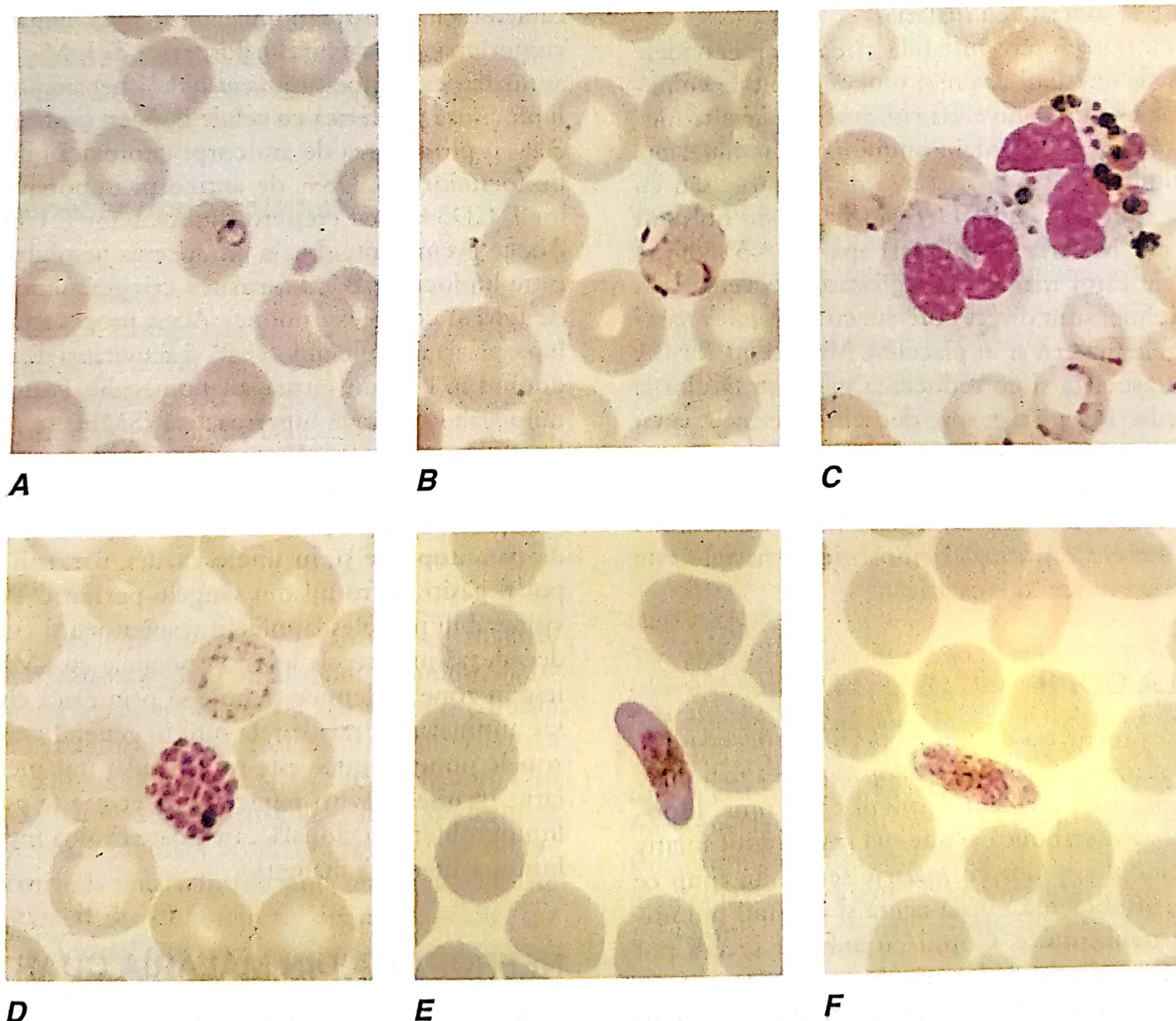


FIGURA 119-4
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoiți tineri. ***B.*** Trofozoiți îmbătrâniți. ***C.*** Pigment în celulele polimorfonucleare și trofozoiți. ***D.*** Schizonți maturi. ***E.*** Gametociți feminini. ***F.*** Gametociți masculini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății.*)

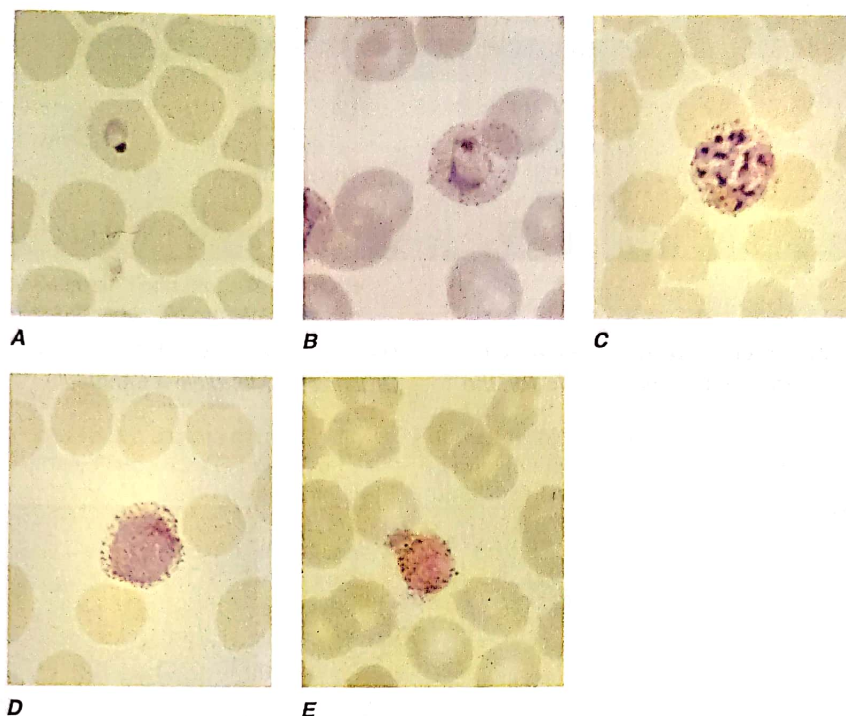


FIGURA 119-5
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoiți tineri. ***B.*** Trofozoiți îmbătrâniți. ***C.*** Schizonți maturi. ***D.*** Gametociți feminini. ***E.*** Gametociți masculini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății.*)

cu frotiul), crescând astfel sensibilitatea diagnosticului. Se numără atât paraziții, cât și leucocitele, numărul paraziților pe unitatea de volum fiind calculat din numărul total de leucocite. Alternativ, se consideră un număr de 8 000 de leucocite/µL. Acesta este convertit la numărul de eritrocite parazitate pe microlitru. Trebuie numărate cel puțin 200 de leucocite sub imersie uleioasă. Interpretarea frotiurilor sangvine necesită experiență, deoarece artefactele sunt frecvente. Înainte de interpretarea frotiului gros ca fiind negativ, trebuie examinate 100-200 de câmpuri în imersie de ulei. În zonele cu transmitere mare, prezența a până la 10 000 de paraziți/µL de sânge poate fi tolerată fără simptome sau semne la indivizii parțial imuni. Astfel, în aceste zone detecția paraziților malarici este sensibilă, dar are specificitate mică în identificarea malariei drept cauza bolii. Parazitemia mică este frecventă în alte afecțiuni cauzatoare de febră.

Testele diagnostice simple, sensibile și specifice, efectuate cu stick sau suport care depistează proteina 2 bogată în histidină (PfHRP2) a *P. falciparum* sau antigenii lactat-dehidrogenazei în probele de sânge obținute prin înțeparea degetului sunt utilizate în prezent pe scară largă în programele de control (**Tabelul 119-5**). O parte dintre aceste teste diagnostice rapide cuprind un al doilea anticorp, care permite diferențierea malariei produse de *P. falciparum* de alte tipuri de malarie mai puțin periculoase. Testele bazate pe PfHRP2 pot rămâne pozitive timp de câteva săptămâni după infestația acută. Această trăsătură este un dezavantaj în zonele cu transmitere mare, unde infestațiile sunt frecvente, dar are valoare diagnostică la pacienții cu malarie severă care au primit medicamente antimalarice și au eliminat parazitemia periferică (dar la care testele PfHRP2 rămân intens pozitive). Testele diagnostice rapide înlocuiesc microscopia în multe zone datorită simplității și vitezei, dar sunt relativ scumpe și nu cuantifică parazitemia.

Relația dintre parazitemie și prognostic este complexă; în general, pacienții cu mai mult de 10^5 paraziți/µL au risc mare de deces, dar cei nonimuni pot deceda în prezența unui număr mai mic de paraziți, iar persoanele parțial imune pot tolera niveluri de parazitemie de câteva ori mai

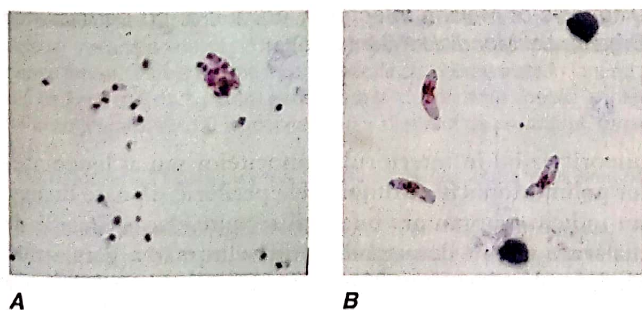


FIGURA 119-6
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoiți. ***B.*** Gametociți. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății.*)

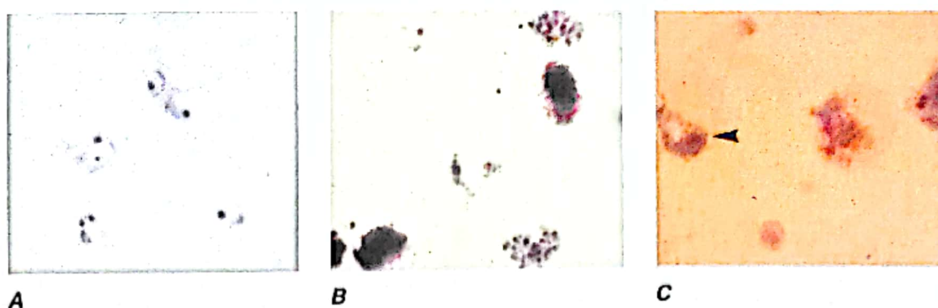


FIGURA 119-7
Picături groase cu ***Plasmodium vivax***. ***A.*** Trofozoiţi. ***B.*** Schizonţi. ***C.*** Gametociţi. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.*)

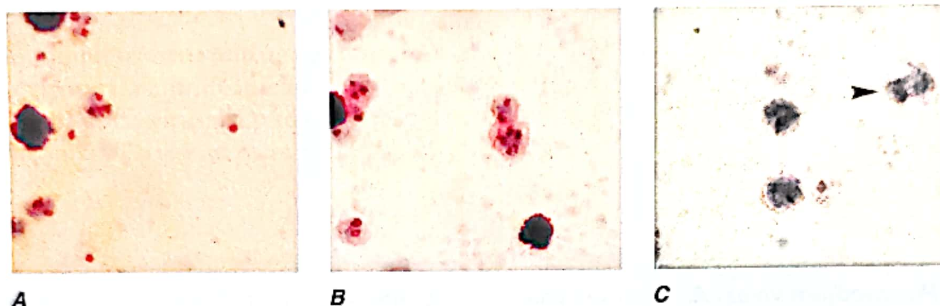


FIGURA 119-8
Picături groase cu ***Plasmodium ovale***. ***A.*** Trofozoiţi. ***B.*** Schizonţi. ***C.*** Gametociţi. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.*)

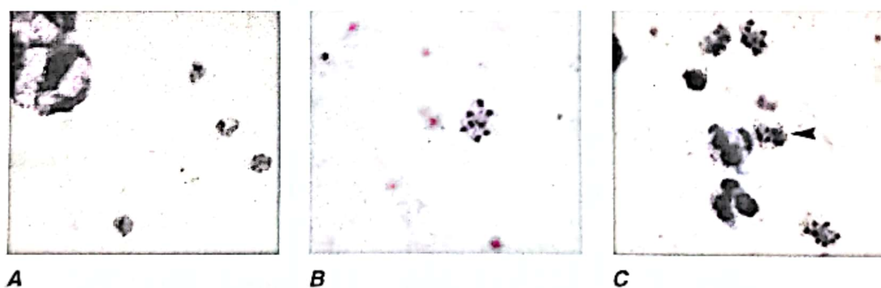


FIGURA 119-9
Picături groase cu ***Plasmodium malariae***. ***A.*** Trofozoiţi. ***B.*** Schizonţi. ***C.*** Gametociţi. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a II-a, cu permisiunea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.*)

mari, cu simptome minime. În malaria severă prognosticul nefavorabil este indicat de preponderenţa paraziţilor de *P. falciparum* mai maturi (>20% dintre paraziţi cu pigment vizibil) în frotiul de sânge periferic sau prin prezenţa pigmentului malaric fagocitat în mai mult de 5% dintre neutrofile. În infestaţiile cu *P. falciparum*, gametocitemia atinge maximul la o săptămână după vârful paraziţilor asexuaţi. Persistenţa gametociţilor maturi nu constituie dovada rezistenţei la medicamente, deoarece gametociţii maturi de *P. falciparum* nu sunt afectaţi de majoritatea medicamentelor antimalarice. Pigmentul malaric fagocitat poate fi uneori vizibil în interiorul monocitelor sau al leucocitelor polimorfonucleare din sângele periferic şi poate furniza un indiciu asupra unei infestaţii recente, dacă paraziţii de malarie nu sunt detectabili. După eliminarea paraziţilor, pigmentul malaric intrafagocitar este adeseori vizibil câteva zile în fagocitele sângelui periferic sau mai mult timp în aspiratele de măduvă osoasă ori în frotiurile din lichidul obţinut după puncţia intradermică. Colorarea paraziţilor cu coloraţia fluorescentă portocaliu de acridină permite diagnosticarea mai rapidă a malariei (dar nu şi a speciei infestante) în cazurile cu nivelul parazitemiei scăzut.

TABELUL 119-5

METODE PENTRU DIAGNOSTICAREA MALARIEI[a]

METODA	PROCEDURA	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Picătura groasă[b]	Sângele trebuie să aibă o grosime inegală, dar să fie suficient de subțire încât să se poată citi limbile unui ceas de mână printr-o parte a picăturii. Se colorează uscat, nefixat cu Giemsa, Field sau altă colorație Romanowsky. Se numără paraziții asexuați per 200 de leucocite (sau per 500 la densități mici). Gametociții se numără separat[c].	Sensibilă (parazitemie 0,001%); specifică în funcție de specie; ieftină	Necesită experiență (artefactele pot fi interpretate greșit ca parazitemie cu nivel mic); subestimează numărul real
Frotiu sangvin[d]	Se colorează după fixare cu Giemsa, Field sau altă colorație Romanowsky. Se numără hematiile care conțin paraziții asexuați per 1 000 de hematii. În malaria severă se observă stadiul de dezvoltare a parazitului și se numără neutrofilele care conțin pigment malaric[e]. Gametociții se numără separat[c].	Rapid; specific în funcție de specie; în malaria severă furnizează informație prognostică[e]	Puțin sensibil (parazitemie <0,05%); distribuție inegală a *P. vivax*, deoarece hematiile infestate mărite se concentrează la marginea frotiului
Test cu stick sau suport (card) pentru PfHRP2	O picătură de sânge este plasată pe stick sau suport, care este imersat ulterior în soluție de spălare. Anticorpii monoclonali prind antigenul parazitar și astfel apare o bandă colorată.	Puternic și relativ ieftin; rapid; sensibilitate similară cu sau puțin mai mică decât cea a picăturii groase (parazitemie de ~0,001%)	Detectează doar *Plasmodium falciparum*; rămâne pozitiv timp de săptămâni după infestație[f]; nu cuantifică parazitemia *P. falciparum*
Test cu stick sau suport pentru LDH a *Plasmodium*	O picătură de sânge este plasată pe stick sau suport, care este imersat ulterior în soluție de spălare. Anticorpii monoclonali prind antigenul parazitar și astfel apar benzi colorate. O bandă este specifică pentru gen (toate malariile), iar alta este specifică pentru *P. falciparum*.	Rapid; sensibilitate similară cu sau puțin mai mică decât cea a a picăturii groase pentru *P. falciparum* (parazitemie de ~0,001%)	Puțin mai dificil de preparat decât testele cu PfHRP2: poate rata parazitemia redusă cu *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* și nu identifică aceste specii; nu cuantifică parazitemia *P. falciparum*
Metodele de concentrare în microtuburi cu colorație portocaliu de acridină	Sângele se colectează într-un tub special, care conține portocaliu de acridină, anticoagulant și o plută. După centrifugare, care concentrează celulele parazitate în jurul plutei, se realizează microscopia cu fluorescență	Sensibilitate similară cu sau superioară celei a picăturii groase (parazitemie de ~0,001%); sunt ideale pentru prelucrarea rapidă a unui număr mare de probe	Nu identifică specia sau cantitatea; necesită microscopie cu fluorescență

[a] Malaria nu poate fi diagnosticată clinic cu acuratețe, dar tratamentul trebuie inițiat pe criterii clinice dacă întârzie confirmarea laboratorului. În zonele globului în care malaria este endemică și transmiterea este intensă, parazitemia mică asimptomatică este frecventă la persoanele altfel sănătoase. Așadar malaria poate să nu fie cauza febrei, deși în acest context prezența a >10 000 de paraziți/µL (parazitemie ~0,2%) *indică* faptul că malaria este cauza febrei.Testele cu anticorpi și reacția de polimerizare în lanț nu au niciun rol în diagnosticul malariei, cu excepția faptului că PCR este utilizată din ce în ce mai mult pentru genotipare și identificarea speciei în infestațiile mixte.

[b] Paraziții asexuați/200 leucocite × 40 = numărul de paraziți/µL (presupune un număr de 8 000 de leucocite /µL). Vezi Figurile de la 119-4 până la 119-5.

[c] Gametocitemia poate persista zile sau săptămâni după eliminarea paraziților asexuați. Gametocitemia fără parazitemie asexuată nu indică infestația activă.

[d] Hematiile parazitate (%) × hematocrit × 1256 = numărul de paraziți/µL. Vezi Figurile 119-4 și 119-5.

[e] Prezența a >10 000 de paraziți/µL (parazitemie ~2%) este asociată cu risc crescut de malarie severă, dar unii pacienți au malarie severă la un număr mai mic de paraziți. La orice nivel al parazitemiei, faptul că >50% dintre paraziți sunt mici și inelari (lățimea citoplasmei mai mică decât jumătate din lățimea nucleului) indică un prognostic relativ bun. Prezența pigmentului vizibil la >20% dintre paraziți sau a pigmentului fagocitat la >5% dintre leucocitele polimorfonucleare (indicând schizogonie recentă mare) indică un prognostic prost.

[f] Persistența PfHRP2 reprezintă un dezavantaj în zonele cu contaminare ridicată, unde multe persoane asimptomatice au testul pozitiv, dar poate fi folosită pentru diagnostic în zonele cu transmitere redusă, când un pacient bolnav a primit tratament necunoscut (care în zonele endemice constă adesea în medicamente antimalarice). Un test PfHRP2 pozitiv indică faptul că boala este malarie cu *P. falciparum*, chiar dacă frotiul sangvin este negativ.

Abrevieri: LDH, lactat-dehidrogenază; PfHRP2, proteina 2 bogată în histidină a *P. falciparum*.

Anemia normocromă, normocitară este obişnuită. Numărul de leucocite este normal în general, deşi poate fi crescut în infestaţiile foarte severe. Apar monocitoză, limfopenie şi eozinopenie uşoare, cu limfocitoză reactivă şi eozinofilie în săptămânile ce urmează după infestaţia acută. Viteza de sedimentare a hematiilor, viscozitatea plasmei şi nivelurile proteinei C reactive şi ale altor proteine de fază acută sunt crescute. Numărul de trombocite este frecvent redus la ~100 000/μL. În infestaţiile severe timpul de protrombină şi timpul de tromboplastină parţială pot fi mărite, iar trombocitopenia poate fi mai gravă. Nivelul antitrombinei III este scăzut chiar şi în infestaţia uşoară. În malaria necomplicată concentraţiile plasmatice ale electroliţilor, ureei şi creatininei sunt de obicei normale. În malaria severă poate fi prezentă acidoza metabolică, cu concentraţii plasmatice scăzute de glucoză, sodiu, bicarbonat, calciu, fosfat şi albumină şi cu niveluri plasmatice ridicate de lactat, uree, creatinină, uraţi, enzime musculare şi hepatice şi bilirubină conjugată şi neconjugată. Hipergamaglobulinemia este frecventă la pacienţii imuni şi semiimuni. Examenul sumar de urină este în general normal. La adulţii şi copiii cu malarie cerebrală, presiunea medie de deschidere la puncţia lombară este ~160 mm de lichid cefalorahidian (LCR); LCR este frecvent normal sau cu uşoară creştere a nivelului de proteine totale [<1 g/L (<100 mg/dL)] şi a numărului de celule (<20/μL).

TRATAMENT Malaria

(**Tabelul 119-6**) Pacienţilor cu febră proveniţi din regiunile endemice cu malarie sau care au călătorit în zonele respective trebuie să li se efectueze frotiuri sangvine şi picătură groasă care *să fie examinate imediat* pentru a confirma diagnosticul şi a identifica specia parazitului infestant (Figurile de la 119-4 până la 119-9). Frotiurile sangvine trebuie repetate la cel puţin 12-24 de ore timp de două zile, dacă primele frotiuri au fost negative şi există suspiciune mare de malarie. Alternativ, trebuie efectuat un test rapid de detecţie a antigenului pe suport (card) sau stick. Pacienţii cu malarie severă şi cei care nu pot lua medicamente pe cale orală trebuie să primească tratament antimalaric parenteral. Dacă există vreun dubiu în legătură cu starea de rezistenţă la medicamente a microorganismului infestant, acesta trebuie considerat rezistent. Testarea sensibilităţii la agenţii antimalarici poate fi efectuată, dar este disponibilă rareori, are valoare predictivă mică în cazuri individuale, şi generează rezultatele prea târziu pentru a influenţa alegerea terapiei. Sunt disponibile diverse medicamente pentru tratamentul oral. Alegerea agentului terapeutic este în funcţie de sensibilitatea probabilă a paraziţilor infestanţi. În ciuda dovezilor în creştere privind rezistenţa la clorochină a *P. vivax* (în părţi din Indonezia, Oceania, Asia de Est şi de Sud şi America Centrală şi de Sud), clorochina rămâne tratamentul de elecţie pentru malariile non-*falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*), exceptând Indonezia şi Papua Noua Guinee, unde sunt frecvente niveluri înalte de rezistenţă a *P. vivax*.

Tratamentul malariei cu *P. falciparum* s-a schimbat radical în ultimii ani. În zonele endemice, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) recomandă în prezent combinaţii pe bază de artemisinină ca tratament de primă linie pentru malaria cu *P. falciparum* necomplicată. Aceste medicamente care acţionează rapid şi sigur sunt uneori indisponibile în ţările temperate, unde recomandările terapeutice sunt limitate de medicamentele disponibile înregistrate. Frecvent, în multe ţări asiatice şi africane sunt vândute antimalarice falsificate sau necorespunzătoare. De aceea trebuie acordată o atenţie deosebită în momentul achiziţionării lor şi ulterior, în special atunci când pacienţii nu răspund la tratament cum este de aşteptat. Caracteristicile agenţilor antimalarici sunt prezentate în **Tabelul 119-7**.

MALARIA SEVERĂ În studii mari din Asia s-a demonstrat că artesunat parenteral, un derivat de artemisinină hidrosolubil, reduce rata mortalităţii în malaria severă cu *P. falciparum* la adulţi cu 35% faţă de rata obţinută prin tratamentul cu chinină. Recent, cel mai amplu studiu realizat vreodată legat de malaria severă a demonstrat că artesunat parenteral reduce rata mortalităţii la copiii africani cu 22,5% faţă de cea obţinută cu chinină. Artesunat a devenit aşadar medicamentul de elecţie pentru toţi pacienţii cu malarie de pretutindeni. Se administrează prin injecţie i.v., dar şi i.m. Artemeter şi medicamentul strâns înrudit, artemotil (arteeter), sunt formulări liposolubile administrate prin injecţie i.m; ele se absorb neregulat şi nu oferă acelaşi beneficiu în supravieţuire ca artesunatul. A fost dezvoltată o formulare rectală de artesunat pentru tratamentul comunitar, înainte de trimitere, pentru pacienţii din zonele tropicale rurale care nu pot lua medicamente *per os*. S-a demonstrat că administrarea pre-trimitere a artesunatului rectal scade riscul decesului la copiii grav bolnavi din comunităţile fără acces imediat la tratamentul parenteral. Deşi compuşii de artemisinină sunt mai siguri decât chinina şi mult mai siguri decât chinidina, în SUA este disponibilă o singură formulare. Artesunat i.v. a fost aprobat de FDA pentru utilizarea de urgenţă împotriva malariei severe prin intermediul Serviciului pentru Medicamente al CDC (vezi finalul capitolului pentru datele de contact). Antiaritmicul gluconat de chinidină este la fel de eficient ca şi chinina şi, deoarece a fost mai uşor disponibil, a înlocuit chinina în tratamentul malariei în SUA. Administrarea chinidinei trebuie să fie atent monitorizată pentru a evita aritmiile şi hipotensiunea. Nivelul plasmatic total >8 μg/ml, intervalul QTc >0,6 s sau lărgirea complexului QRS cu peste 25% din valoarea de bază sunt indicaţii pentru încetinirea ritmului perfuziei. În cazul dezvoltării aritmiei sau a hipotensiunii necorectabile prin perfuzii cu soluţie salină, tratamentul cu acest medicament trebuie oprit. Chinina este mai sigură decât chinidina;

TABELUL 119-6

SCHEME PENTRU TRATAMENTUL MALARIEI

TIPUL AFECȚIUNII SAU TRATAMENTUL	SCHEME
Malaria necomplicată	
Tulpini de *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, *P. falciparum*[a] cunoscute ca fiind sensibile la clorochină	Clorochină (10 mg bază/kgc imediat, urmată de 5 mg/kgc la 12, 24 și 36 de ore sau de 10 mg/kgc la 24 de ore și 5 mg/kgc la 48 de ore *sau* Amodiachină (10-12 mg bază/kgc pe zi, timp de 3 zile)
Tratamentul radical pentru infestațiile cu *P. vivax* sau *P. ovale*	În plus față de clorochină sau amodiachină, detaliate mai sus, trebuie adăugată primachină (0,5 mg bază/kgc/zi) timp de 14 zile pentru a preveni recăderea. În deficiența minoră de G6PD trebuie administrate 0,75 mg bază/kgc o dată pe săptămână, timp de 6-8 săptămâni. În deficiența severă de G6PD nu trebuie administrată primachină.
Malaria cu *P. falciparum* sensibil[b]	Artesunat[c] (4 mg/kgc/zi, timp de 3 zile) plus sulfadoxină (25 mg/kgc)/pirimetamină (1,25 mg/kgc) ca doză unică *sau* Artesunat[c] (4 mg/kgc/zi, timp de 3 zile) plus amodiachină (10 mg bază/kgc pe zi, timp de 3 zile)[d]
Malaria cu *P. falciparum* multirezistent	Sau artemeter-lumefantrină[c] (1,5/9 mg/kgc de două ori pe zi, timp de 3 zile, cu alimente), *sau* Artesunat[c] (4 mg/kgc/zi, timp de 3 zile) *plus* Meflochină (25 mg bază/kgc – fie 8 mg/kgc/zi, timp de 3 zile, fie 15 mg/kgc în ziua 2 și apoi 10 mg/kgc în ziua 3)[d]
Tratamentul de linia a doua/tratamentul malariei importate	Fie artesunat[c] (2 mg/kgc/zi, timp de 7 zile), fie chinină (10 mg sare/kgc de trei ori pe zi, timp de 7 zile) *plus unul dintre următoarele trei:* 1. Tetraciclină[e] (4 mg/kgc de patru ori pe zi, timp de 7 zile) 2. Doxiciclină[e] (3 mg/kgc/zi, timp de 7 zile) 3. Clindamicină (10 mg/kgc de două ori pe zi, timp de 7 zile) *sau* Atovaquonă-proguanil (20/8 mg/kgc/zi, timp de 3 zile, cu alimente)
Malaria severă cu *P. falciparum*[f]	
	Artesunat[c] (2,4 mg/kgc i.v. imediat, urmat de 2,4 mg/kgc la 12 și 24 de ore și ulterior zilnic, dacă este necesar)[g] *sau, dacă nu este disponibil, unul dintre următoarele:* Artemeter[c] (3,2 mg/kgc i.m. imediat, urmat de 1,6 mg/kgc/zi) *sau* Chinină diclorhidrat (20 mg de sare/kgc[h] perfuzate în 4 ore, urmate de 10 mg sare/kgc perfuzate în 2-8 ore la 8 ore[i]) *sau* Chinidină (10 mg bază/kgc[h] perfuzate timp de 1-2 ore, urmate de 1,2 mg bază/kgc pe oră[i] cu monitorizare electrocardiografică)

[a] Foarte puține zone au în prezent malarie cu *P. falciparum* sensibilă la clorochină (Fig. 119-2).
[b] În zonele unde se cunoaște că medicamentul asociat artesunatului este eficient.
[c] Derivații de artemisinină nu sunt disponibili ușor în unele țări temperate.
[d] Sunt disponibile combinațiile cu doze fixe. Organizația Mondială a Sănătății recomandă în prezent scheme de combinații cu artemisinină ca terapie de primă linie pentru malaria *falciparum* în toate țările tropicale și militează pentru utilizarea combinațiilor cu doze fixe.
[e] Tetraciclina și doxiciclina nu trebuie administrate femeilor însărcinate sau copiilor cu vârsta <8 ani.
[f] Tratamentul oral trebuie inițiat cât mai rapid posibil după ce pacientul își revine suficient cât să consume lichide *per os*.
[g] Artesunatul este medicamentul de elecție când este disponibil. Datele din studii mari în Asia de Sud-Est au arătat o mortalitate cu 35% mai mică decât în cazul chininei, iar studii foarte mari în Africa au arătat reducerea mortalității cu 22,5% comparativ cu chinina.
[h] Nu trebuie administrată o doză de încărcare dacă în ultimele 24 de ore au fost administrate în mod cert dozele terapeutice de chinină sau chinidină. Unii experți în domeniu recomandă o doză mai mică de chinidină.
[i] Perfuziile pot fi administrate în soluție salină 0,9% și dextroză 5-10% în apă. Rata perfuziei cu chinină și chinidină trebuie să fie controlată cu atenție.
Abrevieri: G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.

TABELUL 119-7

PROPRIETĂȚILE MEDICAMENTELOR ANTIMALARICE

MEDICAMENT(E)	PROPRIETĂȚI FARMACOCINETICE	ACTIVITATE ANTIMALARICĂ	TOXICITATE MINORĂ	TOXICITATE MAJORĂ
Chinină, chinidină	Absorbția orală și i.m. bună (chinina); *Cl* și V_d reduse, dar legarea de proteinele plasmatice (în special de α1 glicoproteina acidă) crescută (90%) în malarie; $t_{1/2}$ al chininei: 16 ore în malarie, 11 ore la persoanele sănătoase; $t_{1/2}$ al chinidinei: 13 ore în malarie, 8 ore la persoanele sănătoase	Acționează în special pe stadiul sangvin de trofozoit; omoară gametociții de *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* (dar nu de *P. falciparum*); fără acțiune pe stadiile hepatice	*Frecvent*: „Cinconism": tinitus, pierderea auzului pentru sunetele înalte, greață, vărsături, disforie, hipotensiune ortostatică; ECG: prelungirea intervalului QTc (chinina de obicei cu <10%, dar chinidina cu până la 25%) *Rar*: Diaree, tulburări vizuale, erupții *Notă*: Gust foarte amar	*Frecvent*: Hipoglicemie *Rar*: Hipotensiune, cecitate, surditate, aritmii cardiace, trombocitopenie, hemoliză, sindrom hemolitic-uremic, vasculită, hepatită colestatică, paralizie neuromusculară *Notă*: Chinidina este mai cardiotoxică
Clorochină	Absorbție orală bună, absorbție i.m. și s.c. foarte rapidă; farmacocinetică complexă; *Cl* și V_d enorme (nemodificate de malarie); profilul concentrației sangvine determinat de procesele de distribuție din malarie; $t_{1/2}$: 1-2 luni	Ca și chinina, dar acționează puțin mai devreme în ciclul asexuat	*Frecvent*: Greață, disforie, prurit la pacienții cu pielea închisă la culoare, hipotensiune ortostatică *Rar*: Dificultăți de acomodare, cheratopatie, erupție *Notă*: Gust amar, bine tolerat	*Acut*: Șoc hipotensiv (parenteral), aritmii cardiace, reacții neuropsihiatrice *Cronic*: Retinopatie (doza cumulativă >100 g), miopatie scheletică și cardiacă
Piperachină	Absorbție orală adecvată, facilitată de lipide; farmacocinetică similară clorochinei; $t_{1/2}$: 21-28 de zile	Ca și clorochina, dar menține acțiunea împotriva *P. falciparum* rezistent la multiple medicamente	Durere epigastrică, diaree, ușoară prelungire a QTc pe ECG	Niciuna identificată
Amodiachină	Absorbție orală bună; este convertită în mare parte în metabolitul activ dezetilamodiachină	Ca și clorochina	Greață (are un gust mai plăcut decât clorochina)	Agranulocitoză; hepatită, mai ales în cazul folosirii profilactice; nu trebuie utilizat cu efavirenz
Primachină	Absorbție orală completă; metabolitul activ este necunoscut; $t_{1/2}$: 7 ore	Tratament radical; distruge formele hepatice de *P. vivax* și *P. ovale*; omoară toate stadiile de dezvoltare ale gametociților de *P. falciparum*	Greață, vărsături, diaree, durere abdominală, hemoliză, methemoglobinemie	Hemoliză masivă la subiecții cu deficit sever de G6PD
Meflochină	Absorbție orală adecvată; nu există preparat parenteral; $t_{1/2}$: 14-20 de zile (mai scurt în malarie)	Ca și chinina	Greață, vertij, disforie, confuzie, insomnie, coșmaruri, senzație de disociere	Reacții neuropsihiatrice, convulsii, encefalopatie

(continuare)

TABELUL 119-7

PROPRIETĂȚILE MEDICAMENTELOR ANTIMALARICE (*CONTINUARE*)

MEDICAMENT(E)	PROPRIETĂȚI FARMACOCINETICE	ACTIVITATE ANTIMALARICĂ	TOXICITATE MINORĂ	TOXICITATE MAJORĂ
Halofantrină[b]	Absorbție foarte variabilă legată de aportul de lipide; $t_{1/2}$: 1-3 zile (pentru metabolitul activ desbutil $t_{1/2}$: 3-7 zile)	Ca și chinina	Diaree	Tulburări de conducere cardiacă; bloc atrioventricular; prelungirea intervalului QTc pe ECG, tahiaritmii ventriculare potențial letale
Lumefantrină	Absorbție foarte variabilă, legată de aportul de lipide; $t_{1/2}$: 3-7 zile	Ca și chinina	Niciuna identificată	Niciuna identificată
Artemisinină și derivați (artemeter, artesunat)	Absorbție orală bună; absorbție variabilă i.m. a artemeterului; artesunatul și artemeterul sunt biotransformați în metabolitul activ dihidroartemisinină; toate medicamentele sunt eliminate foarte rapid; $t_{1/2}$: <1 oră	Specificitate largă de stadiu și mai rapide decât alte medicamente; fără acțiune pe stadiile hepatice; ucide toate formele, cu excepția gametociților maturi de *P. falciparum*	Reducerea numărului de reticulocite (dar nu anemie); neutropenie la doze mari	Anafilaxie, urticarie, febră
Pirimetamină	Absorbție orală bună, absorbție i.m. variabilă; $t_{1/2}$: 4 zile	În cazul stadiilor sangvine acționează în principal pe formele mature; profilaxie cauzală	Bine tolerată	Anemie megaloblastică, pancitopenie, infiltrație pulmonară
Proguanil (cloroguanidă)	Absorbție orală bună; biotransformat în metabolitul activ cicloguanil; $t_{1/2}$: 16 ore; biotransformarea este redusă de contraceptivele orale și în sarcină	Profilactic cauzal; nu este folosit singur pentru tratament	Bine tolerat; ulcerații bucale și alopecie rară	Anemie megaloblastică în insuficiența renală
Atovaquonă	Absorbție foarte variabilă, legată de aportul de lipide; $t_{1/2}$: 30-70 de ore	Acționează în principal pe stadiul de trofozoit sangvin	Niciuna identificată	Niciuna identificată
Tetraciclină, doxiciclină[a]	Absorbție excelentă; $t_{1/2}$: 8 ore pentru tetraciclină, 18 ore pentru doxiciclină	Activitate antimalarică slabă; nu trebuie folosite singure ca tratament	Intoleranță gastrointestinală, depunere în oasele în creștere și în dinți, fotosensibilitate, moniliază, hipertensiune intracraniană benignă	Insuficiență renală la pacienții cu funcție renală alterată (tetraciclină)

[a] Tetraciclina și doxiciclina nu trebuie administrate la gravide sau la copiii cu vârsta <8 ani.
[b] Halofantrina nu trebuie folosită de pacienții cu interval QT_c lung pe ECG sau cu tulburări de conducere cunoscute ori de aceia care iau medicamente ce pot modifica repolarizarea ventriculară – de exemplu, chinidină, chinină, meflochină, clorochină, neuroleptice, antiaritmice, antidepresive triciclice, terfenadină sau astemizol.
Abrevieri: Cl, clearance sistemic; ECG, electrocardiogramă; G6PD, glucozo-6-fosfat dehidrogenază; V_d, volumul aparent total de distribuție; i.m., intramuscular; s.c., subcutanat.

monitorizarea cardiovasculară nu este necesară, cu excepţia situaţiei în care pacientul are o afecţiune cardiacă.

Malaria severă cu *P. falciparum* este o urgenţă medicală, necesitând îngrijire intensivă şi tratament prompt. Pacientul trebuie cântărit şi, dacă este comatos, trebuie plasat în decubit lateral sau ventral. Este esenţială evaluarea frecventă a stării sale. Medicamentele auxiliare, cum ar fi glucocorticoizii în doze mari, ureea, heparina, dextranul, deferoxamina, anticorpii anti-factor de necroză tumorală α şi dozele mari de fenobarbital (20 mg/kg) s-au dovedit fie ineficiente, fie dăunătoare în studiile clinice şi nu trebuie utilizate. În insuficienţa renală acută sau în acidoza metabolică severă trebuie iniţiate cât mai precoce hemofiltrarea sau hemodializa.

Tratamentul antimalaric parenteral trebuie iniţiat cât de repede posibil. Artesunatul, administrat prin injecţie i.v. sau i.m., este agentul de elecţie; este uşor de administrat, sigur şi eficient rapid. Dacă artesunatul nu este disponibil şi sunt utilizate artemeter, chinina sau chinidina, trebuie administrată o doză de încărcare, astfel încât concentraţiile terapeutice să fie atinse cât mai repede posibil. Atât chinina, cât şi chinidina determină hipotensiune periculoasă dacă sunt injectate rapid; când sunt administrate i.v., acestea trebuie injectate cu atenţie, doar în perfuzie cu ritm controlat. Dacă această metodă nu este posibilă, chinina poate fi administrată prin injecţii i.m. profunde pe faţa anterioară a coapsei. Intervalul terapeutic optim pentru chinină şi chinidină nu este cunoscut cu certitudine pentru malaria severă, dar concentraţiile plasmatice totale de 8-15 mg/L pentru chinină şi 3,5-8,0 mg/L pentru chinidină sunt eficiente şi nu determină toxicitate gravă. Deoarece clearance-ul sistemic şi volumul aparent de distribuţie ale acestor alcaloizi sunt reduse marcat, iar legarea de proteinele plasmatice este crescută în malaria severă, concentraţiile sangvine obţinute cu o doză dată sunt mai mari. Dacă pacientul se menţine în stare gravă sau în insuficienţă renală acută mai mult de două zile, dozele de întreţinere de chinină şi chinidină trebuie reduse cu 30-50%, pentru a preveni acumularea toxică a medicamentului. Dozele iniţiale nu trebuie niciodată scăzute. Dacă se administrează unul dintre derivaţii de artemisinină, nu este necesară ajustarea dozelor, chiar şi în caz de insuficienţă renală. Exsangvinotransfuzia trebuie luată în considerare la pacienţii cu boală severă, deşi nu s-a convenit asupra indicaţiilor exacte pentru această metodă. S-a recomandat ca – dacă este sigură şi fezabilă – exsangvinotransfuzia să fie luată în calcul pentru pacienţii cu malarie severă, dar nu există dovezi clare că această metodă este utilă, mai ales dacă se utilizează artesunat. Rolul anticonvulsivantelor administrate profilactic la copii este incert. Dacă nu este disponibil suportul respirator, nu trebuie administrată o doză de încărcare completă de fenobarbital (20 mg/kgc) pentru a preveni convulsiile, deoarece poate determina stop respirator.

Când pacientul este inconştient, glicemia trebuie măsurată la fiecare 4-6 ore. Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze perfuzie continuă de dextroză, iar concentraţiile sangvine ideale trebuie menţinute peste 4 mmol/L. Hipoglicemia (<2,2 mmol/L sau 40 mg/dL) trebuie tratată prompt cu glucoză *in bolus*. Numărul de paraziţi şi nivelul hematocritului trebuie măsurate la fiecare 6-12 ore. Anemia se dezvoltă rapid; dacă hematocritul scade sub 20%, trebuie transfuzat lent sânge integral (preferabil proaspăt) sau concentrat eritrocitar, cu urmărirea atentă a stării circulatorii. Funcţia renală trebuie controlată zilnic. Copiii cu anemie severă şi respiraţie acidotică sunt adesea hipovolemici; în această situaţie este indicată administrarea de soluţii cristaloide sau sânge. Evaluarea riguroasă este esenţială. Echilibrarea balanţei lichidiene este dificilă în malaria severă, mai ales la adulţi, din cauza demarcaţiei fine dintre suprahidratare (care conduce la edem pulmonar) şi subhidratare (care contribuie la afectarea renală). Îndată ce pacientul poate consuma lichide, terapia orală trebuie să substituie tratamentul parenteral.

MALARIA NECOMPLICATĂ Infestaţiile determinate de *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. malariae* şi *P. ovale* trebuie tratate cu clorochină oral (doza totală – 25 mg bază/kgc). În multe dintre zonele tropicale au crescut răspândirea, frecvenţa şi intensitatea *P. falciparum* rezistent la medicamente. În prezent se acceptă că, pentru a preveni rezistenţa, malaria cu *P. falciparum* trebuie tratată cu combinaţii medicamentoase şi nu cu un singur medicament în zonele endemice; acelaşi raţionament a fost aplicat cu succes pentru tratamentul tuberculozei, al HIV/SIDA şi al malignităţilor. Strategia de combinare este bazată pe utilizarea concomitentă a două sau mai multe medicamente cu mecanisme de acţiune diferite. Schemele terapeutice cu combinaţii cu artemisinină (ACT) sunt recomandate în prezent ca terapie de primă linie pentru malaria cu *P. falciparum* din toate zonele afectate de malarie. Componentul artemisinină este de obicei un derivat de artemisinină (artesunat, artemeter sau dihidroartemisinină) administrat timp de 3 zile, iar medicamentul asociat este de regulă un antimalaric cu acţiune mai lentă, la care *P. falciparum* este sensibil. În prezent OMS recomandă cinci scheme ACT. În zonele cu malarie cu *P. falciparum* rezistentă la multiple medicamente (părţi din Asia şi din America de Sud, inclusiv cele cu paraziţi rezistenţi la meflochină; **Fig. 119-10**) trebuie utilizate artemeter-lumefantrină, artesunat-meflochină sau dihidroartemisinină-piperachină; aceste scheme au ca rezultat rate de vindecare de peste 90%. În zonele cu paraziţi sensibili pot fi utilizate combinaţiile menţionate mai sus, artesunat-sulfadoxină-pirimetamină sau artesunat-amodiachină. Atovaquonă-proguanil este, de asemenea, foarte eficientă pretutindeni, deşi este rar utilizată în zonele endemice din cauza costului ridicat. Apariţia *P. falciparum* rezistent la artemisinină în Cambodgia de Vest şi în Thailanda adiacentă iscă mare îngrijorare. Infestaţiile cu aceşti paraziţi sunt eliminate



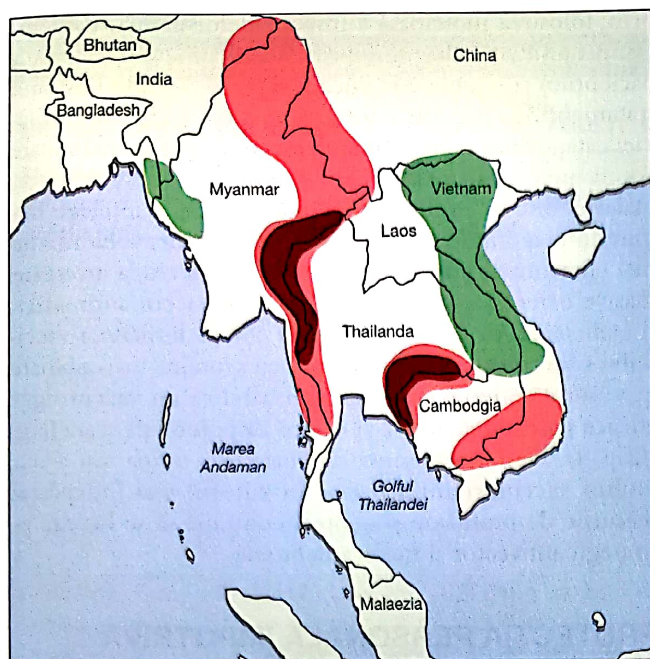


FIGURA 119-10
Rezistența la meflochină a *Plasmodium falciparum* în Asia de Sud-Est: nivel mare de rezistență la meflochină (*maro*), nivel mic de rezistență la meflochină (*roșu*) și sensibilitate la meflochină (rata de eșec <20%; *verde închis*). Nu există informații suficiente în legătură cu celelalte zone.

încet din sânge, cu timpi de epurare ce depășesc în mod tipic 3 zile.

Schemele ACT de 3 zile sunt bine tolerate, deși meflochina este asociată frecvent cu vomă și vertij. Ca terapie de linia a doua pentru recăderea după tratamentul de primă linie trebuie administrată o altă schemă ACT; alternativa este o cură de 7 zile de artesunat sau chinină plus tetraciclină, doxiciclină sau clindamicină. Tetraciclina și doxiciclina nu pot fi administrate gravidelor sau copiilor cu vârsta <8 ani. Chinina orală este extrem de amară și produce frecvent cinconism, un complex de simptome cuprinzând tinitus, surditate pentru tonurile înalte, greață, vărsături și disforie. Complianța este slabă pentru regimurile necesare de 7 zile cu chinină.

Pacienții trebuie monitorizați pentru vărsături timp de o oră după administrarea oricărui medicament antimalaric oral. În caz de vărsătură, doza trebuie repetată. Tratamentul simptomatic prin spălarea cu apă călduță și administrarea de paracetamol scade febra și reduce astfel tendința pacientului de a vărsa medicamentele. Reacțiile minore ale sistemului nervos central (greața, vertijul, tulburările de somn) sunt frecvente. Incidența reacțiilor neuropsihiatrice grave la tratamentul cu meflochină este de aproximativ 1 la 1 000 în Asia, dar poate ajunge până la 1 la 200 la africani și caucazieni. Toate chinolinele antimalarice (clorochina, meflochina și chinina) exacerbează hipotensiunea ortostatică asociată cu malaria și sunt mai bine tolerate de copii decât de adulți. Gravidele, copiii mici, pacienții incapabili să tolereze terapia orală și subiecții nonimuni (de exemplu, călătorii) cu suspiciune de malarie trebuie evaluați cu atenție și eventual spitalizați. Dacă există orice dubiu privind identitatea speciei malarice infestante, trebuie administrat tratamentul pentru malaria cu *P. falciparum*. Un frotiu sangvin negativ face malaria puțin probabilă, dar nu o exclude complet; picăturile groase vor fi examinate după 1-2 zile pentru a exclude diagnosticul. La subiecții nonimuni care primesc tratament se va practica zilnic numărarea paraziților, până când picăturile groase sunt negative. Dacă nivelul parazitemiei nu scade în 48 de ore sub 25% din valoarea de la internare sau dacă parazitemia nu a fost înlăturată după 7 zile (și complianța este asigurată), este probabilă rezistența la medicamente și regimul trebuie schimbat.

Pentru a eradica stadiile hepatice persistente și a preveni recăderea (tratamentul radical), trebuie administrată primachină (0,5 mg bază/kgc, doza la adult) zilnic, timp de 14 zile, pacienților cu infestații cu *P. vivax* sau *P. ovale*, după ce testele de laborator pentru deficitul de G6PD s-au dovedit negative. Dacă pacientul are o formă ușoară de deficit de G6PD, primachina poate fi administrată în doză de 0,75 mg de bază/kgc (maximum 45 mg) o dată pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Femeile însărcinate cu malarie cu *P. vivax* sau *ovale* nu trebuie să ia primachină, dar trebuie să primească profilaxie supresivă cu clorochină (5 mg de bază/kgc pe săptămână) până la naștere, după care se poate administra tratamentul radical.

COMPLICAȚII

Insuficiența renală acută Dacă nivelul ureei sau al creatininei crește în ciuda rehidratării corespunzătoare, administrarea de lichide trebuie limitată, pentru a preveni supraîncărcarea volemică. Precum în celelalte forme de insuficiență renală acută hipercatabolică, terapia de substituție renală trebuie instituită precoce. Hemofiltrarea și hemodializa sunt mai eficiente decât dializa peritoneală și sunt asociate cu o mortalitate mai mică. Unii pacienți cu afectare renală elimină cantități mici de urină, suficiente pentru a permite controlul echilibrului hidric, și pot fi tratați conservator, în lipsa apariției altor indicații pentru dializă. De regulă funcția renală se ameliorează în decurs de zile, dar recuperarea completă poate dura săptămâni.

Edemul pulmonar acut (sindromul de detresă respiratorie acută) Pacienții trebuie poziționați cu capul patului ridicat la 45° și este necesar să li se administreze oxigenoterapie și diuretice i.v. Presiunile de ocluzie în artera pulmonară pot fi normale, indicând creșterea permeabilității capilarelor pulmonare. Ventilația cu presiune pozitivă trebuie inițiată precoce, dacă măsurile inițiale eșuează.

Hipoglicemia Injectarea lentă de dextroză 50% (0,5 g/kgc) trebuie urmată de o perfuzie cu dextroză

10% (0,10 g/kgc pe oră). Glicemia trebuie verificată regulat ulterior, deoarece hipoglicemia recurentă este frecventă, mai ales printre pacienţii care primesc chinină sau chinidină. La cei grav bolnavi hipoglicemia apare de obicei odată cu acidoza metabolică (lactică) şi are un prognostic nefavorabil.

Alte complicaţii Pacienţilor cu sângerare spontană trebuie să li se administreze sânge proaspăt şi vitamina K i.v. Convulsiile trebuie tratate cu benzodiazepine i.v. sau intrarectal şi, dacă este necesar, cu suport respirator. Pneumonia de aspiraţie trebuie suspectată la orice pacient inconştient cu convulsii, în mod special cu hiperventilaţie persistentă. Trebuie să fie administraţi agenţi antimicrobieni i.v. şi oxigen şi practicată toaleta pulmonară. Hipoglicemia sau septicemia cu agenţi Gram-negativi trebuie suspectată la orice pacient a cărui stare generală se deteriorează brusc fără nicio cauză evidentă în decursul tratamentului antimalaric. În zonele endemice pentru malarie, unde o mare parte dintre copii au parazitemie, de regulă este imposibil de distins în mod cert între malaria severă şi sepsisul bacterian. Este din ce în ce mai acceptat faptul că aceşti copii ar trebui trataţi atât cu antimalarice, cât şi cu antibiotice cu spectru larg încă de la debut. Deoarece infecţiile cu *Salmonella* non-*typhi* sunt mai frecvente, antibioterapia empirică trebuie aleasă astfel încât să acopere aceste microorganisme. Antibioterapia trebuie luată în calcul pentru pacienţii în stare gravă de orice vârstă care nu răspund la tratamentul antimalaric.

PROFILAXIE

În ultimii ani s-a realizat un progres considerabil în prevenirea, controlul şi cercetarea malariei. Au fost descoperite şi dezvoltate noi medicamente şi un vaccin propus a atins stadiul studiilor clinice. Medicamentele foarte eficiente, plasele tratate cu insecticid şi insecticidele pentru locuinţe sunt cumpărate pentru ţările endemice de Fondul Global de Luptă contra SIDA, Tuberculozei şi Malariei, Iniţiativa Preşedintelui împotriva Malariei (SUA), UNICEF şi alte organizaţii. Cercetarea şi controlul malariei sunt sprijinite intens de Institutul Naţional de Alergii şi Boli Infecţioase, Trustul Wellcome, Fundaţia Bill şi Melinda Gates, OMS, Iniţiativa Multilaterală privind Malaria, Parteneriatul Roll Back Malaria şi de Consiliul Mondial al Sănătăţii, printre altele. Totuşi, eradicarea malariei nu este posibilă în viitorul apropiat, din cauza: distribuţiei largi a locurilor de reproducere a speciilor *Anopheles*; numărului mare de persoane infestate; utilizării continue de antimalarice ineficiente; şi insuficienţei resurselor umane şi materiale, a infrastructurii şi a programelor de control. Apelul pentru eradicarea malariei şi angajarea faţă de acest obiectiv a Fundaţiei Gates în 2007 – secondată de Margaret Chan, directorul general al OMS – au impulsionat toate iniţiativele antimalarie, în special pe cele menite să descopere şi să implementeze noile măsuri şi alte obiective esenţiale. Malaria poate fi limitată prin: folosirea judicioasă a insecticidelor pentru uciderea vectorului ţânţar, diagnosticul rapid, tratamentul adecvat al pacienţilor şi – unde este eficace şi fezabilă – administrarea tratamentului preventiv intermitent sau a chimioprofilaxiei categoriilor cu risc crescut, precum femeile însărcinate, copiii mici şi călătorii din zone nonendemice. Cercetarea malariei este în continuă dezvoltare pentru a înţelege mai bine interacţiunile parazit-om-ţânţar şi a dezvolta măsuri mai eficiente de combatere şi prevenire. În ciuda investiţiei masive orientate spre dezvoltarea unui vaccin antimalaric şi a eficienţei de 30-60% în studii clinice limitate a vaccinului adjuvant ţintit pe sporozoiţi cu proteine recombinate, în viitorul apropiat este puţin probabil ca un vaccin sigur, eficace şi de lungă durată să devină disponibil pe scară largă (Cap. 4). Deşi există şansa de apariţie a unuia sau a mai multor vaccinuri antimalarice în viitorul mai îndepărtat, măsurile de profilaxie şi control continuă să se bazeze pe strategii antivector şi medicamentoase.

PROTECŢIA PERSONALĂ ÎMPOTRIVA MALARIEI

Măsurile simple pentru reducerea frecvenţei înţepăturilor de ţânţar infestat în zonele cu malarie sunt foarte importante. Aceste măsuri includ evitarea expunerii la ţânţari în momentele cele mai probabile de hrănire a acestora (de obicei de la apus la răsărit), precum şi utilizarea repelentelor care conţin DEET 10-35% (sau, dacă DEET nu se acceptă, picaridin 7%), purtarea veşmintelor corespunzătoare şi folosirea plaselor pentru paturi sau a altor materiale impregnate cu insecticid. Utilizarea pe scară largă a plaselor pentru paturi tratate cu piretroizi remanenţi reduce incidenţa malariei în zonele unde vectorii înţeapă în interiorul locuinţelor noaptea şi s-a dovedit că reduce mortalitatea în vestul şi estul Africii.

CHIMIOPROFILAXIE

(**Tabelul 119-8**; *wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/chapter-2/malaria.aspx*) Recomandările privind profilaxia depind de cunoştinţele legate de modelul local al sensibilităţii speciilor *Plasmodium* la medicamente şi de probabilitatea dobândirii infestaţiei malarice. Când există incertitudine, trebuie utilizate medicamentele eficiente împotriva *P. falciparum* rezistent [atovaquonă-proguanil (Malarone), doxiciclină sau meflochină]. Chimioprofilaxia nu este întotdeauna complet eficientă şi malaria trebuie avută în vedere întotdeauna în diagnosticul diferenţial al febrei la pacienţii care au călătorit în zone endemice, chiar dacă iau medicamente antimalarice profilactic.

Femeile însărcinate care călătoresc în zone cu malarie trebuie să fie prevenite în legătură cu riscurile potenţiale. Toate gravidele cu risc din zonele endemice trebuie încurajate să frecventeze clinicile de asistenţă prenatală. Meflochina este singurul medicament recomandat pentru femeile însărcinate care călătoresc în zonele cu malarie rezistentă; este considerată sigură în trimestrele II şi III de sarcină, iar datele legate de expunerea în trimestrul I, deşi puţine, sunt încurajatoare. Clorochina şi proguanilul

TABELUL 119-8

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI

MEDICAMENTUL	UTILIZAREA	DOZAJUL PENTRU ADULȚI	DOZAJUL PENTRU COPII	COMENTARII
Atovaquonă/ proguanil (Malarone)	Profilaxie în zonele cu *Plasmodium falciparum* rezistent la clorochină sau meflochină	O tabletă pentru adulți p.o.[a]	5-8 kg: ½ tabletă pediatrică[b] zilnic ≥8-10 kg: 3/4 tabletă pediatrică zilnic ≥10-20 kg: o tabletă pediatrică zilnic ≥20-30 kg: 2 tablete pediatrice zilnic ≥30-40 kg: 3 tablete pediatrice zilnic ≥40 kg: o tabletă pentru adulți zilnic	Se începe cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează zilnic, la aceeași oră, pe timpul șederii în zonele cu malarie și timp de 7 zile după părăsirea acestor zone. Atovaquonă-proguanil este contraindicată la pacienții cu disfuncție renală severă (clearance-ul creatininei <30 mL/min). Din cauza absenței datelor, nu este recomandată copiilor cu greutate <5 kg, gravidelor sau femeilor care alăptează sugari cu greutatea <5 kg. Atovaquonă-proguanil trebuie administrată odată cu mâncarea sau cu lapte.
Fosfat de clorochină (Aralen și generice)	Profilaxie doar în zonele cu *P. falciparum*[c] sensibil sau *P. vivax*	300 mg bază (500 mg sare) p.o. o dată pe săptămână	5 mg bază/kgc (8,3 mg sare /kgc) p.o. o dată pe săptămână; până la doza maximă de adulți de 300 mg bază	Se începe cu 1-2 săptămâni înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează săptămânal, în aceeași zi a săptămânii, pe timpul șederii în zonele cu malarie și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Fosfatul de clorochină poate accentua psoriazisul.
Doxiciclină (multe denumiri comerciale și generice)	Profilaxie în zonele cu *P. falciparum*[c] rezistent la clorochină sau meflochină	100 mg p.o. o dată pe zi	≥8 ani: 2 mg/kgc, oral; până la doza de adult	Se începe cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează zilnic pe timpul șederii în zonele cu malarie și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Doxiciclina este contraindicată la copiii cu vârsta <8 ani și la gravide.
Sulfat de hidroxiclorochină (Plaquenil)	O alternativă la clorochină pentru profilaxia primară doar în zonele cu *P. falciparum*[c] sensibil la clorochină sau *P. vivax*	310 mg bază (400 mg sare) p.o. o dată pe săptămână	5 mg bază/kgc (6,5 mg sare/kgc) p.o. o dată pe săptămână, până la doza maximă de adult de 310 mg bază	Se începe cu 1-2 săptămâni înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează în aceeași zi a săptămânii pe timpul șederii în zonele cu malarie și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Hidroxiclorochina poate accentua psoriazisul.
Meflochină (Lariam și generice)	Profilaxia în zonele cu *P. falciparum* rezistent la clorochină	228 mg bază (250 mg sare) p.o. o dată pe săptămână	<9 kg: 4,6 mg bază/kgc (5 mg sare/kgc) p.o. o dată pe săptămână 10-19 kg: 1/4 tabletă o dată pe săptămână 20-30 kg: 1/2 tabletă o dată pe săptămână 31-45 kg: 3/4 tabletă o dată pe săptămână ≥46 kg: 1 tabletă o dată pe săptămână	Se începe cu 1-2 săptămâni înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează în aceeași zi a săptămânii pe timpul șederii în zonele cu malarie și încă 4 săptămâni după părăsirea acestor zone. Meflochina este contraindicată persoanelor alergice la acest medicament sau la compușii înrudiți (de exemplu, chinină sau chinidină) și celor cu depresie activă sau recentă, tulburare anxioasă generalizată, psihoză, schizofrenie, alte boli psihiatrice majore sau convulsii. Se utilizează cu precauție la persoanele cu tulburări psihiatrice sau istoric de depresie. Meflochina nu este recomandată persoanelor cu anomalii de conducere cardiacă.

(*continuare*)

TABELUL 119-8

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN PROFILAXIA MALARIEI (*CONTINUARE*)

MEDICAMENTUL	UTILIZAREA	DOZAJUL PENTRU ADULȚI	DOZAJUL PENTRU COPII	COMENTARII
Primachină	Pentru prevenirea malariei în zonele cu *P. vivax* mai ales	30 mg bază (52,6 mg sare) p.o., o dată pe zi	0,5 mg bază/kgc (0,8 mg sare/kgc) până la doza pentru adulți; trebuie administrată odată cu mâncarea	Se începe cu 1-2 zile înainte de călătoria în zonele cu malarie. Se administrează zilnic, la aceeași oră, pe timpul șederii în zonele cu malarie și timp de 7 zile după părăsirea acestor zone. Primachina este contraindicată persoanelor cu deficit de G6PD. Este contraindicată și în timpul sarcinii și lactației, cu excepția situației în care sugarul hrănit la sân are un nivel normal de G6PD, documentat.
Primachină	Utilizat ca terapie prezumtivă antirecădere (profilaxie terminală) pentru a scădea riscul de recăderi ale *P. vivax* și *P. ovale*	30 mg bază (52,6 mg sare) p.o. o dată pe zi, timp de 14 zile după plecarea din zone cu malarie	0,5 mg bază/kgc (0,8 mg sare/kgc) până la doza pentru adulți, p.o. o dată pe zi, timp de 14 zile după plecarea din zonele cu malarie	Această terapie este indicată persoanelor care au avut expunere prelungită la *P. vivax* și/sau *P. ovale*. Este contraindicată persoanelor cu deficit de G6PD, precum și în timpul sarcinii și al lactației, cu excepția situației în care sugarul hrănit la sân are un nivel normal de G6PD, documentat.

[a] O tabletă pentru adulți conține 250 mg de atovaquonă și 100 mg de clorhidrat de proguanil.
[b] O tabletă pediatrică conține 62,5 mg de atovaquonă și 25 mg de clorhidrat de proguanil.
[c] Foarte puține zone au în prezent malarie sensibilă la clorochină (Fig. 119-2).
Sursa: CDC: *http://wwwn.cdc.gov/travel/contentMalariaDrugsHC.aspx*.

sunt considerate sigure. Siguranța altor agenți antimalarici în sarcină nu a fost stabilită. S-a demonstrat că profilaxia antimalarică reduce rata mortalității la copiii cu vârste între 3 luni și 4 ani în zonele endemice pentru malarie; totuși, în multe țări nu este o opțiune posibilă logistic sau economic. Alternativa – administrarea de doze de tratament intermitent [tratament preventiv intermitent (TPI)] – e promițătoare pentru utilizarea pe scară largă la sugari, copii mici și gravide. Copiii născuți din mame neimunizate din zonele endemice (frecvent expatriați ce au migrat în aceste zone) trebuie să primească profilaxie de la naștere.

Călătorii trebuie să înceapă terapia antimalarică cu două zile până la două săptămâni înainte de plecare, astfel încât reacțiile nedorite să poată fi detectate și nivelurile sangvine terapeutice antimalarice să fie atinse când este necesar (**Tabelul 119-8**). Profilaxia antimalarică va fi continuată timp de 4 săptămâni după ce turistul a părăsit zona endemică, exceptând cazul în care a primit atovaquonă-proguanil sau primachină; aceste medicamente au activitate semnificativă asupra stadiilor hepatice ale infestației (profilaxie cauzală) și pot fi întrerupte după o săptămână de la plecarea din zona endemică. Dacă se suspectează malaria la un călător cât este peste hotare, prioritatea constă în stabilirea diagnosticului sigur și a tratamentului antimalaric local. În circumstanțe speciale poate fi luat în considerare autotratamentul prezumtiv pentru malarie cu atovaquonă-proguanil (3 zile consecutiv) sau cu alt medicament; sfatul medical legat de autotratament trebuie obținut înainte de plecarea în zonele cu malarie și cât mai repede după debutul bolii. Trebuie făcute eforturi pentru a confirma diagnosticul prin investigații parazitologice.

Atovaquonă-proguanil (Malarone; 3,75/1,5 mg/kgc sau 250/100 mg, doza zilnică pentru adulți) este un agent profilactic în combinație fixă, cu o administrare pe zi, foarte bine tolerat de adulți și copii, cu mai puține reacții adverse gastrointestinale decât clorochină-proguanil și mai puține efecte adverse asupra sistemului nervos central decât meflochina. Proguanilul însuși, mai degrabă decât metabolitul antifolat cicloguanil, acționează sinergic cu atovaquona. Această combinație este eficientă împotriva tuturor tipurilor de malarie, inclusiv a malariei cu *P. falciparum* rezistente la multiple medicamente. Atovaquonă-proguanil se administrează cel mai bine cu alimente sau lapte, pentru a optimiza absorbția. Nu sunt date suficiente legate de siguranța acestui regim în sarcină.

Meflochina (250 mg de sare săptămânal, doza pentru adulți) a fost utilizată intens pentru profilaxia antimalarică, deoarece de obicei este eficientă împotriva malariei cu *P. falciparum* rezistente la multiple medicamente și este destul de bine tolerată. Medicamentul a fost asociat cu rare episoade de psihoză și convulsii la doze profilactice; aceste reacții sunt mai frecvente la dozele mai mari, utilizate pentru tratament. Efectele adverse mai frecvente la doze profilactice includ greață ușoară, vertij, confuzie, tulburări de somn, vise intense și stare de rău general. Acest medicament este contraindicat călătorilor cunoscuți cu hipersensibilitate la meflochină sau la compușii înrudiți (de exemplu, chinină, chinidină) sau persoanelor cu depresie activă sau

recentă, tulburare anxioasă, psihoză, schizofrenie, alte tulburări psihiatrice sau convulsii; meflochina nu este recomandată persoanelor cu tulburări de conducere cardiacă. Rolul profilaxiei cu meflochină în sarcină rămâne incert; în studii din Africa, aceasta s-a dovedit eficientă și sigură în timpul sarcinii. Totuși, într-un studiu în Thailanda, tratamentul malariei cu meflochină a fost asociat cu creșterea riscului de naștere de făt mort.

Administrarea zilnică de doxiciclină (100 mg zilnic, doza pentru adulți) este o alternativă eficientă la atovaquonă-proguanil sau meflochină. Este în general bine tolerată, dar poate produce afte vulvo-vaginale, diaree și fotosensibilitate și nu poate fi folosită de copiii cu vârsta sub 8 ani sau de gravide.

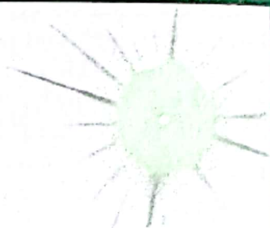
Clorochina nu mai este sigură în prevenirea infestațiilor cu *P. falciparum* în majoritatea zonelor, dar este utilizată pentru prevenirea și tratamentul malariei cauzate de alte specii umane de *Plasmodium* și pentru malaria cu *P. falciparum* în țările din America Centrală, la vest și nord de Canalul Panama, în țările caraibiene și în unele țări din Orientul Mijlociu. *P. vivax* rezistent la clorochină a fost raportat în zone din Asia de Est, Oceania și America Centrală și de Sud. Acest medicament este bine tolerat în general, deși unii pacienți nu sunt capabili să îl ia, din cauza stării de rău general, a cefaleei, a simptomelor vizuale (ca urmare a cheratopatiei reversibile), a intoleranței gastrointestinale sau a pruritului. Clorochina este considerată sigură în sarcină. În cazul administrării cronice timp de peste 5 ani, se poate dezvolta o retinopatie caracteristică, corelată cu doza, dar această afecțiune este rară la dozele folosite pentru profilaxia antimalarică. Idiosincrazia și reacțiile alergice sunt de asemenea rare. Miopatia scheletică și/sau cardiacă, o potențială problemă a utilizării profilactice îndelungate, este rară și mult mai probabilă la dozele mari folosite în tratamentul artritei reumatoide. Reacțiile neuropsihiatrice și erupțiile cutanate sunt neobișnuite. Dacă este utilizată continuu, amodiachina, o aminochinolină înrudită, este asociată cu un risc mare de agranulocitoză (1 la 2 000) și de hepatotoxicitate (1 la 16 000); așadar acest agent nu este recomandat pentru profilaxie.

Primachina (doza zilnică pentru adulți, 0,5 mg de bază/kgc sau 30 mg administrată cu alimente), un compus 8-aminochinolinic, s-a dovedit sigură și eficientă în prevenirea malariei cu *P. falciparum* rezistente la medicamente și cu *P. vivax* la adulți. Acest medicament poate fi luat în considerare la pacienții care călătoresc în zone cu sau fără *P. falciparum* rezistent la medicamente și care sunt intoleranți la alte medicamente recomandate. Durerea abdominală și hemoliza oxidativă – principalele reacții adverse – nu sunt frecvente atâta timp cât este administrată cu alimente și nu este prescrisă persoanelor cu deficit de G6PD, la care poate determina hemoliză uneori fatală. Călătorii trebuie să fie testați pentru deficitul de G6PD și să aibă un nivel normal înainte de a primi primachină. Primachina nu trebuie administrată la gravide sau la nou-născuți. 8-aminochinolinele (primachină, tafenochină) administrate ca doză unică cu ACT sunt luate în calcul pentru utilizare pe scară largă în regimurile de tratament din programele de eliminare a malariei, datorită efectului lor gametocid pe *P. falciparum*.

În trecut, inhibitorii de dihidrofolat-reductază, pirimetamină și proguanil (cloroguanidă) erau administrați pe scară largă, dar selecția rezistenței atât la *P. falciparum*, cât și la *P. vivax* au limitat folosirea lor. În timp ce chinolinele antimalarice, precum clorochina (o 4-aminochinolină), acționează asupra stadiului eritrocitar al dezvoltării parazitului, inhibitorii de dihidrofolat reductază inhibă atât creșterea preeritrocitară în ficat (profilaxie cauzală), cât și dezvoltarea în țânțar (activitate sporontocidă). Proguanil este sigur și bine tolerat, deși ulcerațiile bucale apar la circa 8% dintre persoanele ce folosesc acest medicament; este considerat sigur pentru profilaxia antimalarică în sarcină. Utilizarea profilactică a combinației pirimetamină-sulfadoxină nu este recomandată din cauza incidenței inacceptabile a toxicității severe, în special a dermatitei exfoliative și a altor erupții cutanate, a agranulocitozei, a hepatitei și a eozinofiliei pulmonare (incidență, 1:7 000; reacții fatale, 1:18 000). Combinația pirimetamină-dapsonă (0,2/1,5 mg/kgc săptămânal; 12,5/100 mg, doza pentru adulți) a fost utilizată în unele țări. Dapsona poate determina methemoglobinemie și reacții alergice și (la doze mari) prezintă risc semnificativ de agranulocitoză. Proguanil și combinația pirimetamină-dapsonă nu sunt disponibile în SUA.

Din cauza creșterii răspândirii și a intensității rezistenței plasmodiilor la medicamentele antimalarice (Fig. 119-2 și 119-10), CDC recomandă ca toți călătorii și furnizorii de călătorii să ia în calcul destinația, tipul călătoriei, medicația curentă și riscurile pentru sănătate atunci când aleg chimioprofilaxia antimalarică. Consultațiile legate de evaluarea eșecului profilaxiei sau a tratamentului malariei se pot obține de la departamentele de sănătate publică naționale și locale și de la Linia Telefonică Non-Stop Malaria a CDC (770-488-7788) sau de la Centrul de Operațiuni Urgente al CDC (770-488-7100).

CAPITOLUL 120
BABESIOZA



Edouard Vannier ■ Jeffrey A. Gelfand

Babesioza este o boală infecțioasă transmisă de căpușe, cauzată de paraziții din genul *Babesia*. Aceste protozoare parazitează obligatoriu hematiile. Animalele sălbatice și domestice sunt rezervoarele naturale pentru *Babesia*. Transmiterea la om este accidentală și a fost descoperită abia acum o jumătate de secol. Marea majoritate a cazurilor au loc în SUA, unde babesioza are statutul de boală infecțioasă emergentă. În Europa și în restul lumii sunt raportate cazuri sporadice (Vezi „Considerații globale").

EPIDEMIOLOGIE

Distribuție geografică

Babesia microti, un parazit al rozătoarelor mici, este agentul etiologic al babesiozei în nord-estul Statelor Unite. Zonele endemice includ insulele Nantucket, Block, Shelter, Fire, Martha's Vineyard și partea de est a Long Island. În zona continentală, babesioza este endemică în sud-estul Massachusetts, zona de coastă a Rhode Island și Connecticut, zona centrală a New Jersey, Wisconsin și Minnesota. Pe coasta de vest, agentul etiologic este *Babesia duncani*, o specie strâns înrudită cu cele întâlnite în sălbăticie. Primul caz documentat de infestație cu această specie a fost raportat în statul Washington. Câteva cazuri au fost identificate în nordul Californiei, iar un caz e posibil să fi fost contractat în zona centrală din Oregon. Au fost raportate trei cazuri de babesioză determinate de microorganisme asemănătoare *Babesia divergens* din statele Washington, Missouri, respectiv Kentucky.

Prevalență

Numărul de cazuri de infestație cu *B. microti* a crescut progresiv în ultimul deceniu. În 2009, au fost raportate către departamentele de sănătate publică mai mult de 700 de cazuri în statele endemice. Prevalența babesiozei determinate de *B. microti* este subestimată, deoarece în mod tipic, indivizii tineri, sănătoși au o afectare ușoară și autolimitată și nu se adresează medicului. Corespunzător, seroprevalența este mult mai mare decât prevalența babesiozei clinice.

Modalități de transmitere

Stadiul de nimfă al căpușei cerbului, *Ixodes scapularis*, este vectorul primar pentru transmiterea *B. microti*. Transmiterea are loc din mai până în septembrie. Perioada de incubație este de 1-6 săptămâni, iar trei sferturi din cazuri se prezintă în iunie și iulie. Vectorii care transmit *B. duncani* și microorganismele asemănătoare *B. divergens* rămân necunoscuți.

Babesioza este dobândită ocazional prin transfuzia de produse sanguine, mai ales concentrat eritrocitar; mai mult de 70 dintre aceste cazuri cauzate de *B. microti* și două cazuri de *B. duncani* au fost transmise pe această cale. Perioada de incubație este de 1-9 săptămâni. Majoritatea cazurilor apar în zonele endemice, toamna și iarna. Unele cazuri sunt diagnosticate în zone nonendemice în care au fost importate produse sangvine din zonele endemice. Dintre cele 11 decese prin babesioză legată de transfuzii raportate în SUA la FDA din 1998, 10 s-au produs din 2005.

Trei cazuri de babesioză congenitală au fost atribuite *B. microti*. Alte cazuri de babesioză neonatală au fost dobândite prin transfuzie sau mușcătură de căpușă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Forma ușoară a infestației cu B. microti

Pacienții prezintă un debut progresiv cu stare de rău general, astenie și slăbiciune musculară. Febra depășește 38°C, poate atinge 40,6°C și este însoțită de una sau mai multe dintre următoarele: frisoane, transpirații, cefalee, mialgii, anorexie, tuse seacă, artralgii și greață. Simptome mai rare includ rigiditate nucală, durere în gât, dispnee, durere abdominală și scădere ponderală. La examinarea fizică, febra este trăsătura dominantă. Dezvoltarea *erythema chronicum migrans* este sugestiv pentru boala Lyme intercurentă. S-au raportat echimoze și peteșii. Ocazional, s-au observat splenomegalie și hepatomegalie ușoare. Limfadenopatia este absentă. Icterul, eritemul faringian discret, infarctele retiniene și retinopatia cu hemoragii în așchie sunt rare.

Forma severă a infestației cu B. microti

Babesioza severă este asociată cu niveluri de parazitemie >4% și necesită spitalizare. Factorii de risc includ vârsta peste 50 de ani, sexul masculin, asplenia, HIV/SIDA, malignitatea și imunodepresia. Comparativ cu pacienții spitalizați pentru alte boli febrile, cei cu babesioză severă sunt mai predispuși să descrie stare de rău general, mialgii sau artralgii și dispnee. Apar complicații la ~40% dintre pacienții spitalizați. Factorii de risc pentru complicații sunt anemia severă (nivelul de hemoglobină ≤10 g/dL) și parazitemia mare (>10%). Sindromul de detresă respiratorie acută este complicația cea mai frecventă. Alte complicații includ coagularea intravasculară diseminată, insuficiența cardiacă congestivă și insuficiența renală. S-au raportat infarcte splenice și ruptura de splină. Predictorii puternici ai unui prognostic nefavorabil – definit ca spitalizarea de peste două săptămâni, internarea în unitatea de terapie intensivă de peste două zile sau deces – sunt sexul masculin, nivelurile de fosfatază alcalină >125 U/L și numărul de hematii $>5 \times 10^9$/L. Rata de fatalitate este de 5% la pacienții spitalizați, dar mult mai mare (20%) printre cei imunodeprimați.

Alte infestații cu Babesia

Cazurile de infestație cu *B. duncani* variază ca severitate de la asimptomatice la fatale. Manifestările clinice sunt cele descrise pentru *B. microti*. Toți cei trei pacienți raportați infestați cu microorganisme asemănătoare cu *B. divergens* au necesitat spitalizare; unul a decedat.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de babesioză trebuie luat în calcul pentru orice pacient care (1) se prezintă cu simptome pseudogripale și a locuit sau călătorit recent într-o zonă endemică ori a primit transfuzie de sânge sau (2) se prezintă cu simptome de (ori a fost diagnosticat cu) boală Lyme sau anaplasmoză granulocitară (granulocitotropică) umană.

Babesioza este diagnosticată prin examinarea microscopică a frotiurilor de sânge colorate Giemsa, pe care speciile *Babesia* apar ca microorganisme rotunde sau piriforme. Forma inelară este cea mai frecventă și acesteia îi lipsește depozitul central maroniu (hemozoină), tipic pentru trofozoiții de *Plasmodium falciparum* (Cap. 121). Alte trăsături caracteristice sunt absența schizonților și a gametociților și prezența ocazională de tetrade („cruci malteze"), patognomonice pentru infestația cu *B. microti* sau *B. duncani*, dar întâlnite și în hematiile infestate cu microorganisme asemănătoare *B. divergens*. Când hematiile parazitate sunt rare (mai ales la debutul simptomatologiei), identificarea parazitului poate necesita multiple frotiuri sangvine pe parcursul câtorva zile. Dacă se suspectează babesioza, dar parazitul nu poate fi identificat microscopic, este recomandată amplificarea ARNr 18S din babesie prin reacția de polimerizare în lanț (PCR). Serologia este utilă în confirmarea diagnosticului. Testul de imunofluorescență indirectă care detectează anticorpii anti-*B. microti* este disponibil la CDC. Titrurile IgM ≥1/64 și titrurile de IgG de ≥1/1024 semnifică infestație activă sau recentă. Titrurile scad, în mod tipic, în decurs de 6-12 luni. Titrurile <1/64 sugerează eliminarea completă. Titrurile care rămân pozitive (≥1/64) sugerează parazitemie de nivel scăzut persistentă. Anticorpii împotriva *B. microti* nu reacționează cu *B. duncani* sau cu organismele asemănătoare *B. divergens*.

Nivelul parazitemiei variază tipic de la 1% la 20% la gazdele imunocompetente, dar poate atinge 85% la pacienții asplenici. Hematocritul mic, hemoglobina mică, haptoglobina mică și nivelul mare al lactat-dehidrogenazei sunt sugestive pentru anemia hemolitică. Numărul de reticulocite este crescut; trombocitopenia este frecventă. Numărul de leucocite este normal sau ușor scăzut. Testele funcționale hepatice (fosfataza alcalină, aspartat- și alanin-aminotransferaza, bilirubina) au valori crescute. Examenul sumar de urină poate evidenția hemoglobinurie, urobilinogen în exces și proteinurie. Creșterea concentrațiilor de uree și creatinină serică indică afectarea renală.

TRATAMENT Babesioza

(Vezi **Tabelul 120-1**) Infestația cu *B. microti* trebuie tratată sau nu, în funcție de contextul clinic. Infestațiile asimptomatice nu necesită tratament decât dacă microorganismele *Babesia* sunt detectate pe frotiul sangvin sau prin PCR timp de peste 3 luni. Infestațiile simptomatice nu necesită tratament dacă nu este identificată *Babesia*, în ciuda serologiei pozitive. Când *Babesia* este descoperită la pacienții simptomatici, trebuie inițiat tratamentul.

FORMA UȘOARĂ A INFESTAȚIEI CU *B. MICROTI* Schema recomandată pentru tratamentul bolii ușoare cauzate de *B. microti* cuprinde atovaquonă plus azitromicină timp de 7-10 zile. Clindamicină plus chinină reprezintă a doua alegere. Cele două scheme sunt la fel de eficiente, dar atovaquona plus azitromicina sunt mai bine tolerate. Simptomele trebuie să se atenueze în primele 48 de ore de la inițierea terapiei și să se remită în 3 luni. Pentru pacienții imunodeprimați, se recomandă doze mari de azitromicină (600-1000 mg/zi). De asemenea, trebuie inițiată terapia antimicrobiană adecvată când pacienții sunt diagnosticați și cu boală Lyme (Cap. 78) sau anaplasmoză granulocitară umană (Cap. 79) – boli care trebuie investigate oricând este diagnosticată infestația cu *B. microti*.

FORMA SEVERĂ A INFESTAȚIEI CU *B. MICROTI* Schema recomandată pentru tratamentul formei severe de boală determinată de *B. microti* este clindamicină i.v. plus chinină p.o. timp de 7-10 zile. Chinina orală poate fi înlocuită cu chinidina i.v. Se recomandă exsangvinotransfuzii parțiale sau complete, în caz de parazitemie înaltă (>10%), anemie severă (hemoglobina ≤10 g/dL) sau disfuncție pulmonară, hepatică sau renală. Parazitemia și hematocritul trebuie monitorizate zilnic sau la două zile până când simptomele se remit și nivelul parazitemiei este <5%.

De obicei, o singură cură de terapie antimicrobiană standard este insuficientă pentru a eradica simptomele și parazitemia la pacienții imunodeprimați prin splenec-

TABELUL 120-1

TRATAMENTUL BABESIOZEI UMANE

MICROORGANISMUL	SEVERITATEA	ADULȚI	COPII
B. microti	Ușoară[a]	Atovaquonă (750 mg la 12 ore p.o.) *plus* Azitromicină (500–1000 mg/zi p.o. în ziua 1, 250 mg/zi p.o. ulterior)	Atovaquonă (20 mg/kgc la 12 ore p.o.; maximum 750 mg/doză) *plus* Azitromicină [10 mg/kg pe zi p.o. în ziua 1 (maximum 500 mg/doză), 5 mg/kgc pe zi p.o. ulterior (maximum 250 mg/doză)]
	Severă[a]	Clindamicină (300–600 mg la 6 ore i.v. sau 600 mg la 8 ore p.o.) *plus* Chinină (650 mg la 6–8 ore p.o.) *plus* Se va lua în calcul exsangvinotransfuzia	Clindamicină (7–10 mg/kg la 6–8 ore i.v. sau 7–10 mg/kg la 6–8 ore p.o.; maxim 600 mg/doză) *plus* Chinină (8 mg/kg la 8 ore p.o.; maximum 650 mg/doză) *plus* Se va lua în calcul exsangvinotransfuzia
B. divergens[b]		Exsangvinotransfuzie imediată *plus* Clindamicină (600 mg la 6–8 ore i.v.) *plus* Chinină (650 mg la 8 ore p.o.)	Exsangvinotransfuzie imediată *plus* Clindamicină (7–10 mg/kg la 6–8 ore i.v.; maximum 600 mg/doză) *plus* Chinină (8 mg/kg la 8 ore p.o.; maximum 650 mg/doză)

[a] Tratament timp de 7-10 zile. La indivizii asplenici și la cei imunodeprimați, tratamentul ar trebui să dureze cel puțin 6 săptămâni, inclusiv două săptămâni după ce paraziții nu mai sunt detectați pe frotiul sangvin.
[b] Tratament timp de 7-10 zile, dar durata poate varia.

tomie, HIV/SIDA, malignitate sau terapie imunosupresivă, inclusiv terapie cu rituximab (anti-CD20) pentru limfoamele cu celule B. La acești pacienți, vindecarea este mai probabilă dacă tratamentul este administrat timp de cel puțin 6 săptămâni, incluzând două săptămâni după ce paraziții nu mai sunt evidenţiaţi pe frotiul sangvin. La pacienţii imunodeprimaţi cu babesioză recidivantă, a doua cură de atovaquonă plus azitromicină poate să nu ducă la vindecare, în ciuda a peste 28 de zile de terapie continuă. În contextul afectării severe, trebuie luate în calcul boala Lyme intercurentă sau anaplasmoza granulocitară umană împreună cu tratamentul empiric al acestor infestații, până când sunt excluse.

Dacă tratamentul cu clindamicină plus chinină nu elimină *B. microti* sau când trebuie oprită chinina, au avut succes alte scheme, conform unor raportări anecdotice. Aceste terapii empirice au constat în combinații de două sau trei medicamente, cum ar fi azitromicină plus chinină și clindamicină plus azitromicină, adăugate la doxiciclină. La un pacient imunodeprimat, *B. microti* a fost eliminată după administrarea unei cure de cinci medicamente care cuprindea clindamicină, chinină, azitromicină, atovaquonă și combinația atovaquonă-proguanil.

ALTE INFESTAȚII CU *BABESIA* Schema pentru infestațiile cu *B. duncani* constau în mod tipic în clindamicină i.v. (600 mg de trei sau patru ori pe zi sau 1200 mg de două ori pe zi) plus chinină p.o. (600-650 mg de trei ori pe zi), timp de 7-10 zile. O recădere a fost vindecată cu clindamicină i.v. (1200 mg de trei ori pe zi) timp de 10 zile. Un caz pediatric a fost tratat cu succes cu clindamicină i.v. (40 mg/kgc/zi) plus chinină p.o. (25 mg/kgc/zi) timp de 15 zile. Schema pentru infestațiile cu microorganisme asemănătoare *B. divergens* cuprinde, în mod tipic, clindamicină i.v. (600 mg de trei sau patru ori pe zi, 900 mg de trei ori pe zi sau 1200 mg de două ori pe zi) plus chinină sau chinidină p.o. (650 mg de trei ori pe zi).

PROFILAXIE

Nu este disponibil un vaccin pentru uz uman. Profilaxia antibiotică nu este justificată. Indivizii care locuiesc sau călătoresc în zone endemice, mai ales cei cu risc de babesioză severă, ar trebui să poarte haine care acoperă partea inferioară a corpului, să aplice repelente anti-căpușe (cum ar fi DEET) pe îmbrăcăminte și să limiteze activitățile în aer liber din mai până în septembrie. Trebuie efectuată examinarea riguroasă a pielii după activitățile în aer liber, iar căpușele trebuie eliminate utilizând penseta. Indivizii cu istoric de babesioză simptomatică sau cu titruri de anticorpi pozitive au interdicție de a dona sânge pe termen nedefinit.



CONSIDERAȚII GLOBALE

Europa



Aproximtiv 30 de cazuri de babesioză au fost atribuite *B. divergens*, un patogen al bovinelor. Majoritatea cazurilor au apărut în Franța, Irlanda și Marea Britanie. Cazuri sporadice au fost raportate în Croația (cazul inițial), Spania, Portugalia și Suedia. Trei cazuri – în Italia, Austria, respectiv Germania – au fost determinate de *Babesia* EU1, un parazit al cerbului lopătar. Ambii paraziți sunt transmiși de căpușa oii, *Ixodes ricinus*. Singurul caz raportat de infestație cu *B. microti* a fost dobândit, probabil, prin transfuzia unui concentrat trombocitar contaminat.

Asplenia este un factor de risc major pentru infestația simptomatică cu *B. divergens*. Perioada de incubație este de 1-3 săptămâni. Debutul hemoglobinuriei și icterului este brusc. Alte simptome includ febră persistentă (>41°C), frisoane, transpirații profuze, cefalee, mialgii și durere lombară sau abdominală. Se poate observa hepatomegalie ușoară. Dacă infestația nu este tratată rapid, starea pacientului se deteriorează, cu edem pulmonar și insuficiență renală. În trecut, majoritatea pacienților cu boală severă au decedat. De când exsangvinotransfuzia a fost combinată cu chimioterapia, cazurile fatale au fost mai rare. Mortalitatea generală rămâne ~40%. Toți pacienții infestați cu *Babesia* EU1 erau splenectomizați, dar afectarea a variat de la ușoară la severă; niciunul nu a decedat.

Din cauza faptului că infestațiile cu *B. divergens* sunt fulminante, parazitul este identificat prompt pe frotiurile sangvine. Nivelul parazitemiei poate atinge 80%. Serologia nu este utilă, deoarece simptomatologia apare înaintea creșterii nivelului de anticorpi. În infestația cu *Babesia* EU1, nivelul parazitemiei variază între 1% și 30%. Nu este diponibil niciun test serologic specific pentru *Babesia* EU1, dar serurile de la pacienții infestați cu *Babesia* EU1 reacționează cu antigenul *B. divergens*.

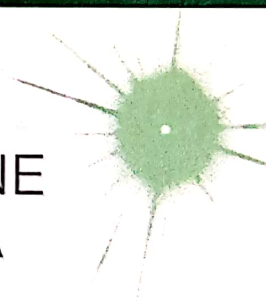
Babesioza determinată de *B. divergens* este o urgență medicală. Tratamentul recomandat constă în exsangvinotransfuzie imediată și terapie cu clindamicină i.v. plus chinină p.o. sau chinidină i.v. În unele cazuri, vindecarea a fost obținută prin transfuzie și monoterapie cu clindamicină. Deși prin exsangvinotransfuzie sunt introduse hematii neinfestate, anemia poate persista peste o lună. În acest caz, este necesară transfuzie suplimentară. Un caz ușor a fost vindecat cu pentamidină i.v. plus trimetoprim-sulfametoxazol p.o. Infestațiile cu *Babesia* EU1 au fost tratate cu clindamicină i.v. sau p.o. (600 mg de trei ori pe zi) singură sau în combinație cu chinină p.o. (650 mg de trei ori pe zi). Un pacient care a devenit intolerant la chinină a fost tratat cu atovaquonă (750 mg de două ori pe zi) plus azitromicină p.o. (500 mg/zi).

Restul globului

Un caz de infestație cu un microorganism asemănător *B. divergens* a fost identificat în Insulele Canare, iar cazuri izolate au fost raportate în Africa de Sud, Mozambic, Egipt și India. Două cazuri de infestație cu microorganisme asemănătoare *B. microti* au fost raportate în Taiwan și altul în Japonia. Un pacient din Coreea de Sud a fost infestat cu o specie de *Babesia* (KO1) înrudită cu specii întâlnite la ovine. Infestații asimptomatice au fost identificate în Mexic (*B. bigemina*, *B. canis*) și Columbia (*B. bigemina*, *B. bovis*). Un caz de infestație cu *B. microti* diagnosticat în Polonia a fost, cel mai probabil, importat din Brazilia.

CAPITOLUL 121

ATLAS DE FROTIURI SANGVINE DIN MALARIE ȘI BABESIOZĂ



Nicholas J. White ■ Joel G. Breman

Cinci specii de paraziți protozoare sangvine determină malaria la om: *Plasmodium falciparum*, potențial letal și adesea rezistent la antimalarice; *P. vivax* și *P. ovale*, care determină recăderi; *P. malariae*, care poate persista ani, la densități mici; și *P. knowlesi*, un parazit al maimuței, care determină infestații ocazionale la om în pădurile tropicale din Asia de sud-est. *P. knowlesi* se aseamănă microscopic cu *P. falciparum* și *P. malariae*, dar este identificat în mod sigur prin metode moleculare (vezi **Tabelul 121-1**, nota de subsol *a*).

TABELUL 121-1

CARACTERISTICILE MORFOLOGICE ALE PARAZIŢILOR MALARIEI LA OM[a]

	P. falciparum	*P. vivax*	*P. ovale*	*P. malariae*
Paraziţi asexuaţi	Se observă, de obicei, doar forme inelare fine albastre (unele asemănătoare căştilor audio stereo). Nivelul parazitemiei poate depăşi 2%.	Inelele neregulate, mari, relativ groase devin pleiomorfe, pe măsură ce parazitul creşte. Nivelul parazitemiei este mic.	Inelul regulat, dens se măreşte şi se transformă într-un trofozoit matur, compact, albastru (rectangular sau în formă de bandă). Nivelul parazitemiei este mic.	Inelele dense, groase se maturează în trofozoiţi denşi, rotunzi. Nivelul parazitemiei este mic.
Schizonţi	Rari în sângele periferic, 8-32 merozoiţi, pigment maroniu închis- negru	Frecvenţi; 12-18 merozoiţi, pigment portocaliu-brun	8-14 merozoiţi, pigment brun sau negru	8-10 merozoiţi, pigment brun sau negru
Gametociţi	Formă de banană; masculini: albastru deschis; feminini: albastru mai închis; în citoplasmă, câteva granule disipate cu pigment albastru-negru	Rotunzi sau ovali; masculini: rotunzi, albastru deschis; feminini: ovali, albastru închis; nucleu triunghiular, câteva granule pigmentare portocalii	Mari, rotunzi, denşi şi albaştri (ca *P. malariae*), dar cu pete James proeminente; pigment brun	Mari, ovali; masculini: albastru deschis; feminini: albastru intens; granule pigmentare mari, negre
Modificări eritrocitare	Hematii de mărime normală. Pe măsură ce parazitul se maturează, citoplasma hematiilor devine mai palidă, celulele se crenelează, iar în citoplasmă apar câteva pete mici, roşii (fante Maurer).	Hematiile sunt mărite. Numărul petelor roşu deschis Schüffner creşte, pe măsură ce parazitul se maturează.	Hematiile devin ovale cu capete cu protuberanţe. Sunt evidente petele roşii James.	Hematiile au formă şi mărime normale. Nu se observă pete roşii.

[a] Trofozoiţii tineri de *P. knowlesi* se aseamănă cu cei ai *P. falciparum*. Trofozoiţii tardivi şi maturi, schizonţii şi gametociţii *P. knowlesi* se aseamănă mult cu cei ai *P. malariae*; diferenţele constau în faptul că trofozoiţii *P. knowlesi* pot avea pete de cromatină duble şi doi-trei paraziţi per hematie, iar schizonţii *P. knowlesi* maturi au 16 merozoiţi, faţă de 8-10 în *P. malariae*.

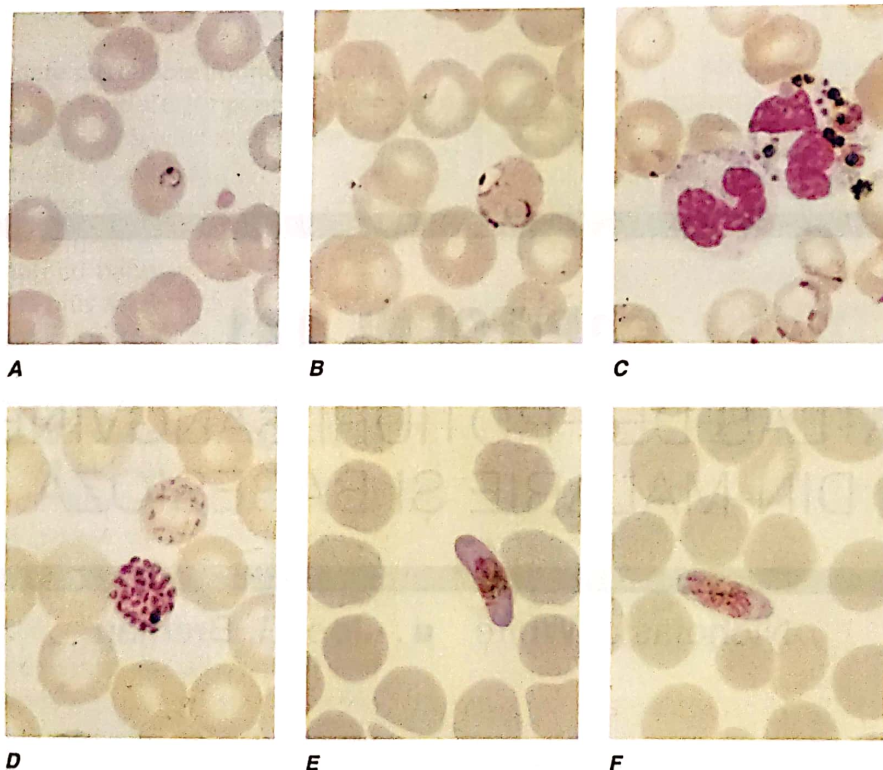


FIGURA 121-1
Frotiuri sanguine cu *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoiţi tineri. ***B.*** Trofozoiţi îmbătrâniţi. ***C.*** Pigment în celulele polimorfonucleare şi trofozoiţi. ***D.*** Schizonţi maturi. ***E.*** Gametociţi feminini. ***F.*** Gametociţi masculini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.*)

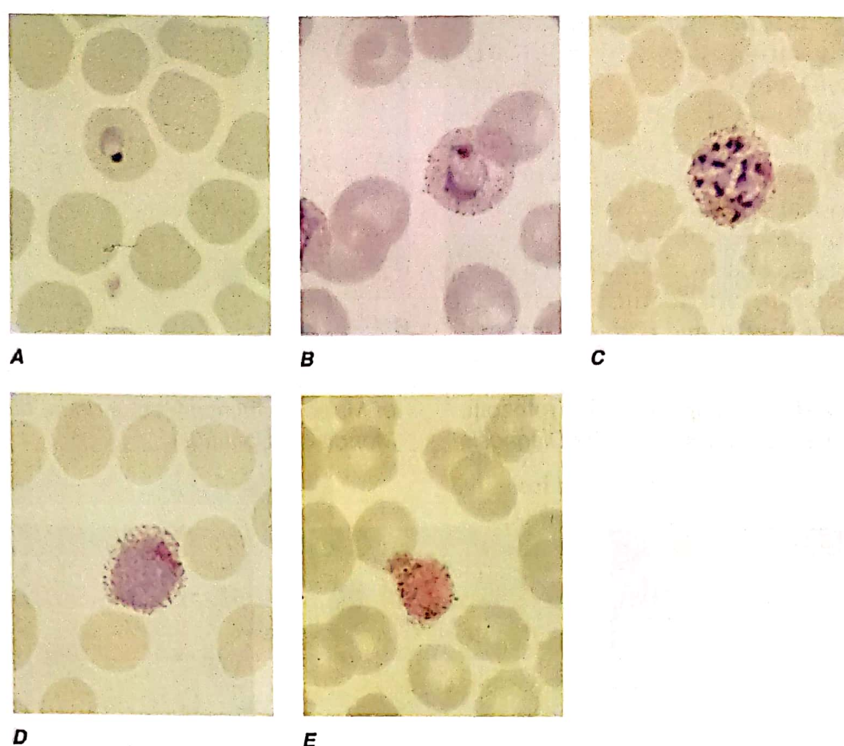


FIGURA 121-2
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoiți tineri. ***B.*** Trofozoiți îmbătrâniți. ***C.*** Schizonți maturi. ***D.*** Gametociți feminini. ***E.*** Gametociți masculini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).

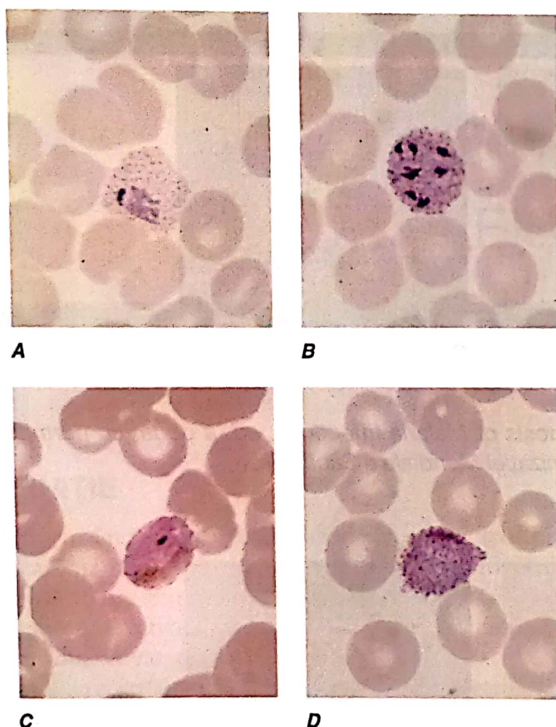


FIGURA 121-3
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoiți îmbătrâniți. ***B.*** Schizonți maturi. ***C.*** Gametociți masculini. ***D.*** Gametociți feminini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).

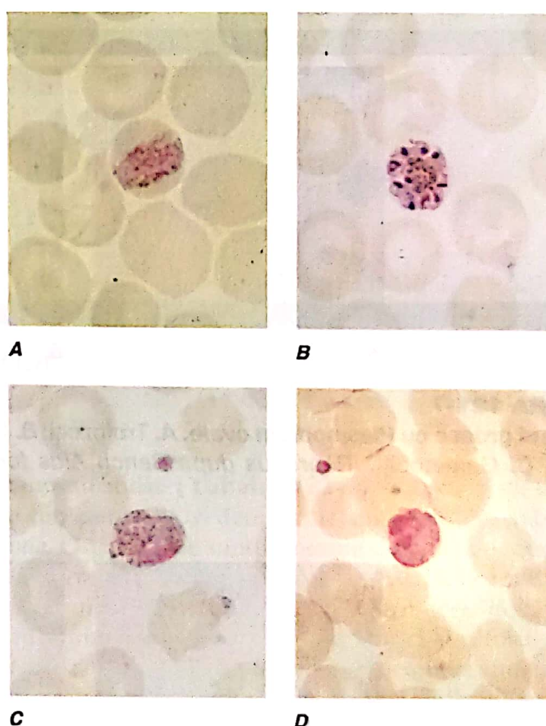
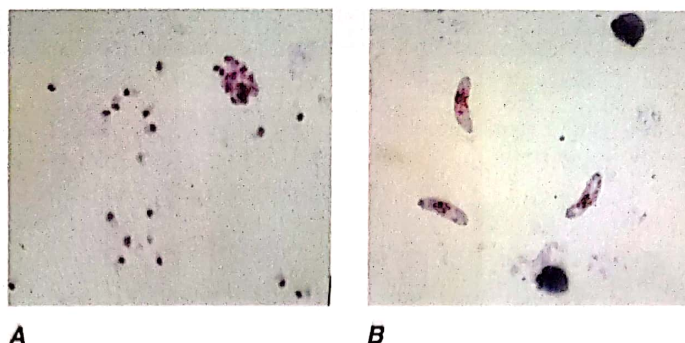


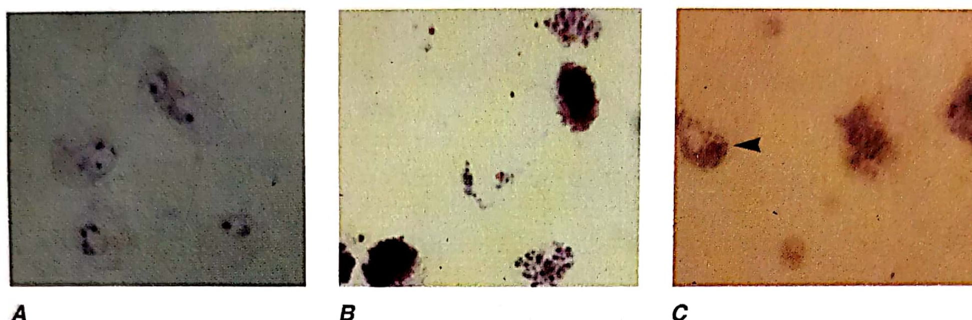
FIGURA 121-4
Frotiuri sangvine cu *Plasmodium malariae*. *A.*Trofozoiți îmbătrâniți. ***B.*** Schizonți maturi. ***C.*** Gametociți masculini. ***D.*** Gametociți feminini. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).



A B

FIGURA 121-5

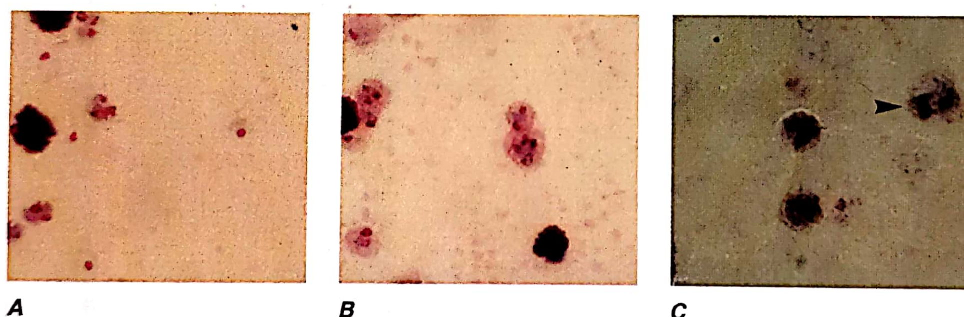
Picături groase cu ***Plasmodium falciparum***. ***A.*** Trofozoiți. ***B.*** Gametociți. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).



A B C

FIGURA 121-6

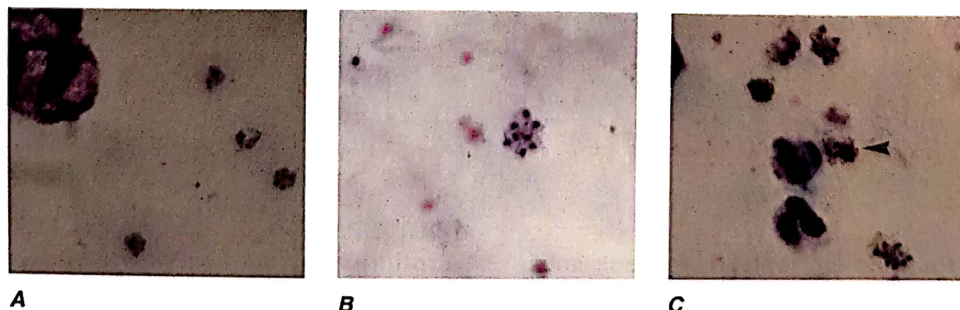
Picături groase cu ***Plasmodium vivax***. ***A.*** Trofozoiți. ***B.*** Schizonți. ***C.*** Gametociți. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).



A B C

FIGURA 121-7

Picături groase cu ***Plasmodium ovale***. ***A.*** Trofozoiți. ***B.*** Schizonți. ***C.*** Gametociți. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).



A B C

FIGURA 121-8

Picături groase cu ***Plasmodium malariae***. ***A.*** Trofozoiți. ***B.*** Schizonți. ***C.*** Gametociți. (*Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății*).

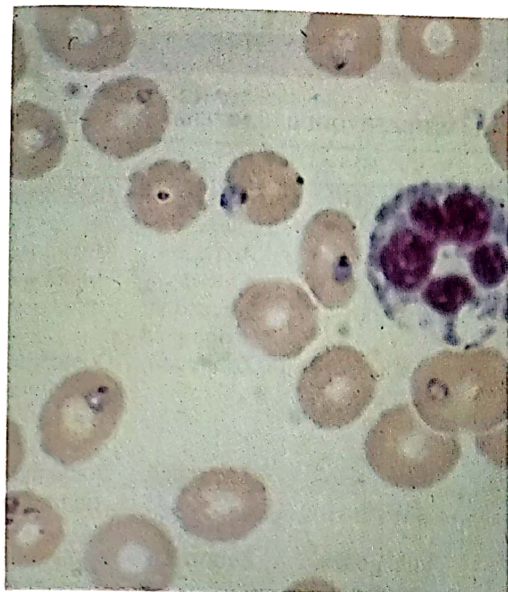
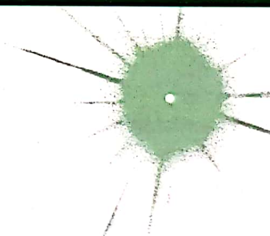


FIGURA 121-9
Frotiu sangvin cu trofozoiți de *Babesia*. *(Reprodus după Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, ed. a doua, cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății).*

Paraziții malariei sunt ușor de observat la microscop (1000×) pe frotiurile sangvine și picăturile groase cu coloranți supravitali (de exemplu, Giemsa, Field, Wright, Leishman). Caracteristicile morfologice ale parazitului sunt rezumate în Tabelul 121-1. În picătura groasă, apa lizează hematiile, dar nu și leucocitele și paraziții colorați, permițând detectarea la densități mai mici de 50 de paraziți/μL. Acest grad de sensibilitate este de până la 100 de ori mai mare decât cel al frotiurilor sangvine, în care hematiile sunt fixate și paraziții malariei sunt observați intracelular. Frotiul sangvin este mai bun pentru identificarea speciei și furnizează informații prognostice utile în malaria sevră cu *P. falciparum*. Câteva constatări sunt asociate cu creșterea riscului de mortalitate: numărul mare de paraziți, mai mulți paraziți maturi (>20% conținând pigment malaric vizibil) și pigmentul malaric fagocitat în >5% din neutrofile.

Babesia microti are formă de inel mic, asemănătoare *P. falciparum*. Spre deosebire de *Plasmodium*, *Babesia* nu determină producerea de pigment în paraziți, nici nu formează schizonți sau gametociți.

CAPITOLUL 122
LEISHMANIOZA



Shyam Sundar

DEFINIȚIE

Cuprinzând un grup complex de afecțiuni, leishmanioza este cauzată de un protozoar unicelular, eucariot, obligatoriu intracelular din genul *Leishmania* și afectează în primul rând sistemul reticuloendotelial al gazdei. Speciile *Leishmania* produc o varietate de sindroame clinice, care variază de la ulcere cutanate care se vindecă fără terapie la boală viscerală fatală. Aceste sindroame se împart în trei categorii: leishmanioză viscerală (LV), leishmanioză cutanată (LC) și leishmanioză mucoasă (LM).

ETIOLOGIA ȘI CICLUL VITAL

Leishmanioza este cauzată de aproximativ 20 de specii din genul *Leishmania*, ordinul Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae **(Tabelul 122-1)**. Câteva specii importante din punct de vedere clinic sunt cele din subspecia *Viannia*. Organismele sunt transmise de musca de nisip din genul *Phlebotomus* în „Lumea Veche" (Asia, Africa și Europa) și din genul *Lutzomyia* în „Lumea Nouă" (cele două Americi). Transmiterea poate fi antroponotică (vectorul transmite infestația de la oamenii infestați la oameni sănătoși) sau zoonotică (vectorul transmite infestația de la un rezervor animal la om). Transmiterea interumană prin ace infestate a fost documentată la utilizatorii de droguri i.v. în regiunea mediteraneană. Rareori a fost raportată transmiterea la făt *in utero*.

Microorganismele *Leishmania* există sub două forme: promastigote flagelate extracelulare (lungime 10-20 μm) în vectorul musca de nisip (*flebotom*) și amastigote neflagelate intracelulare (lungime 2-4 μm; **Fig 122-1**) în gazdele vertebrate,

TABELUL 122-1

DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ ȘI CARACTERISTICILE EPIDEMIOLOGICE ALE LEISHMANIOZELOR

MICROORGANISMUL, REGIUNEA ENDEMICĂ	SINDROMUL CLINIC	SPECIILE	VECTORUL	REZERVORUL	TRANSMITEREA	CONTEXTUL
Complexul L. donovani						
Asia de Sud	LV, LDPK	*L. donovani*	*Phlebotomus argentipes*	Om	Antroponotică	Rural, domestic
Sudan, Somalia, Etiopia, Kenya, Uganda	LV, LDPK	*L. donovani*	*P. orientalis, P. martini*	Om, rozătoare în Sudan, canine	Antroponotică, ocazional zoonotică	Majoritar peridomestic, ocazional silvic
Bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, China	LV, LC	*L. infantum*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Câini, vulpi, șacali	Zoonotică	Domestic, peridomestic
Orientul Mijlociu, Arabia Saudită, Yemen	LV	*L. donovani*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Câini, vulpi, șacali	Zoonotică	Domestic, peridomestic
America Centrală și de Sud	LV, LC	*L. infantum*	*Lutzomyia longipalpis*	Vulpi, câini, oposumi	Zoonotică	Domestic, peridomestic, periurban
Azerbaidjan, Armenia, Georgia, Kazahstan, Kârgâzstan, Tadjikistan, Turkmenistan, Uzbekistan	LV	*L. infantum*	*P. turanicus*	Om, câini, vulpi	Antroponotică, zoonotică	Domestic
L. tropica						
Vestul Indiei până la Turcia, părți din Africa de Est și Nord	LC, leishmanioză recidivantă	*L. tropica*	*P. sergenti*	Om	Antroponotică	Domestic urban, peridomestic
L. major						
Asia de Vest și Centrală, Africa subsahariană și de Nord	LC	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Șobolanii de Nil, rozătoare	Zoonotică	Silvic, peridomestic
Kazahstan, Turkmenistan și Uzbekistan	LC	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Gerbili	Zoonotică	Rural
L. aethiopica						
Etiopia, Uganda, Kenya	LC, LCD	*L. aethiopica*	*P. longipes, P. pedifer*	Hiracși	Zoonotică	Silvic, peridomestic
Subspecia *Viannia*						
Peru, Ecuador	LC, LM	*L. (V.) peruviana*	*Lutzomyia verrucarum, L. peruensis*	Rozătoare sălbatice	Zoonotică	Văile Anzilor
Guyana, Surinam, Guyana Franceză, Ecuador, Brazilia, Columbia, Bolivia	LC, LM	*L. (V.) guyanensis*	*L. umbratilis*	Leneși, furnicari arboricoli, oposumi	Zoonotică	Pădurile tropicale
America Centrală, Ecuador, Columbia	LC, LM	*L. (V.) panamensis*	*L. trapidoi*	Leneși	Zoonotic	Pădurea tropicală și zonele despădurite
America Centrală și de Sud	LC, LM	*L. (V.) braziliensis*	*Lutzomyia spp., L. umbratilis, Psychodopygus wellcomei*	Rozătoare de pădure, animale peridomestice	Zoonotică	Pădurea tropicală și zonele despădurite

(continuare)

TABELUL 122-1

DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ ȘI CARACTERISTICILE EPIDEMIOLOGICE ALE LEISHMANIOZELOR (*CONTINUARE*)

MICROORGANISMUL, REGIUNEA ENDEMICĂ	SINDROMUL CLINIC	SPECIILE	VECTORUL	REZERVORUL	TRANS-MITEREA	CONTEXTUL
Complexul L. mexicana						
America Centrală și părțile nordice ale Americii de Sud	LC, LM, LCD	*L. amazonensis*	*L. flaviscutellata*	Rozătoare de pădure	Zoonotică	Pădurea tropicală și zonele despădurite
	LC, LM, LCD	*L. mexicana*	*L. olmeca*	O varietate de rozătoare de pădure și marsupiale	Zoonotică	
	LC, LCD	*L. pifanoi*	*L. olmeca*	O varietate de rozătoare de pădure și marsupiale	Zoonotică	Pădurea tropicală și zonele despădurite

Abrevieri: LC, leishmanioză cutanată; LCD, leishmanioză cutanată difuză; LM, leishmanioză mucoasă; LDPK, leishmanioză dermică post-kala-azar; LV, leishmanioză viscerală.

inclusiv om. Formele promastigote sunt introduse prin proboscisul flebotomului femelă în pielea gazdei vertebrate. Neutrofilele sunt celulele predominante ale gazdei care întâlnesc primele și preiau promastigotele de la locul inoculării. Neutrofilele infestate pot suferi apoptoză și elibera paraziții viabili, care sunt preluați de macrofage, sau celulele apoptotice pot ele însele să fie preluate de macrofage și de celulele dendritice. Paraziții se înmulțesc ca forme amastigote în interiorul macrofagelor, cauzând ruptura celulară cu invazia ulterioară a altor macrofage. În timp ce se hrănesc cu sânge de la gazdele infestate, muștele de nisip preiau amastigotele, care se transformă în forma flagelată în partea posterioară a intestinului mijlociu și se multiplică prin diviziune binară; ulterior, formele promastigote migrează către zona anterioară a intestinului mijlociu și pot infesta o nouă gazdă când musculițele se hrănesc din nou cu sânge.

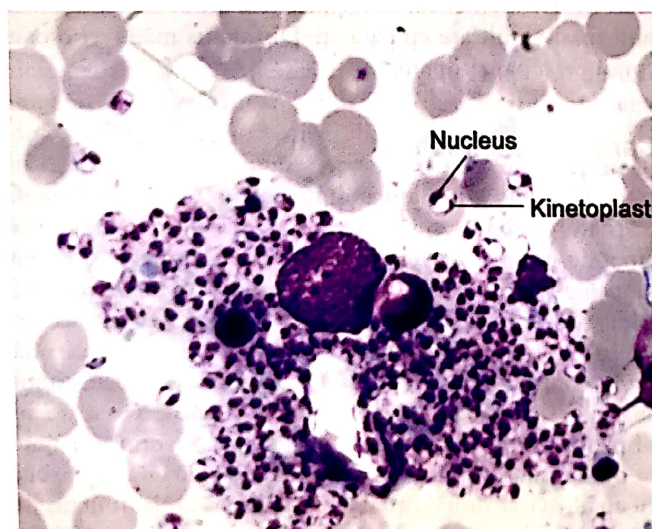


FIGURA 122-1
Un macrofag cu numeroase forme amastigote intracelulare (2-4 μm) pe un frotiu splenic colorat Giemsa, de la un pacient cu leishmanioză viscerală. Fiecare amastigot conține un nucleu și un kinetoplast caracteristic, care conține copii multiple de ADN mitocondrial. Sunt vizibili și câțiva paraziți extracelulari.

EPIDEMIOLOGIE



Leishmanioza se întâlnește în 98 de țări – majoritatea în curs de dezvoltare – în regiunile tropicale și temperate (**Fig. 122-2**). Anual apar două milioane de cazuri, dintre care 1-1,5 milioane sunt LC (și variațiile sale) și 500 000 sunt LV. Mai mult de 350 de milioane de persoane sunt cu risc, cu o prevalență generală de 12 milioane. Deși distribuția *Leishmaniei* este limitată de distribuția vectorilor flebotomi, leishmanioza la om este în expansiune globală.

LEISHMANIOZA VISCERALĂ

LV (cunoscută și sub numele de *kala-azar*, un termen hindus care înseamnă „febra neagră") este cauzată de complexul *L. donovani*, care include *L. donovani* și *L. infantum* (ultima denumită *L. chagasi* în Lumea Nouă); aceste specii se transmit antroponotic, respectiv zoonotic. India și vecinii săi Nepal, Bangladesh, Sudan și Brazilia reprezintă cele mai mari patru focare de LV și găzduiesc 90% dintre LV din lume, India fiind cea mai afectată. LV zoonotică este raportată de toate țările din Orientul Mijlociu, Pakistan și alte țări din Asia de Vest până în China. Există focare endemice și în statele independente din Fosta Uniune Sovietică, mai ales Georgia și Azerbaidjan. În Cornul Africii, Sudan, Etiopia, Kenya, Uganda și Somalia s-a raportat LV. În Sudan, focare epidemice mari au fost considerate antroponotice, deși are loc și transmiterea zoonotică. LV este rară în Africa de Vest și subsahariană.

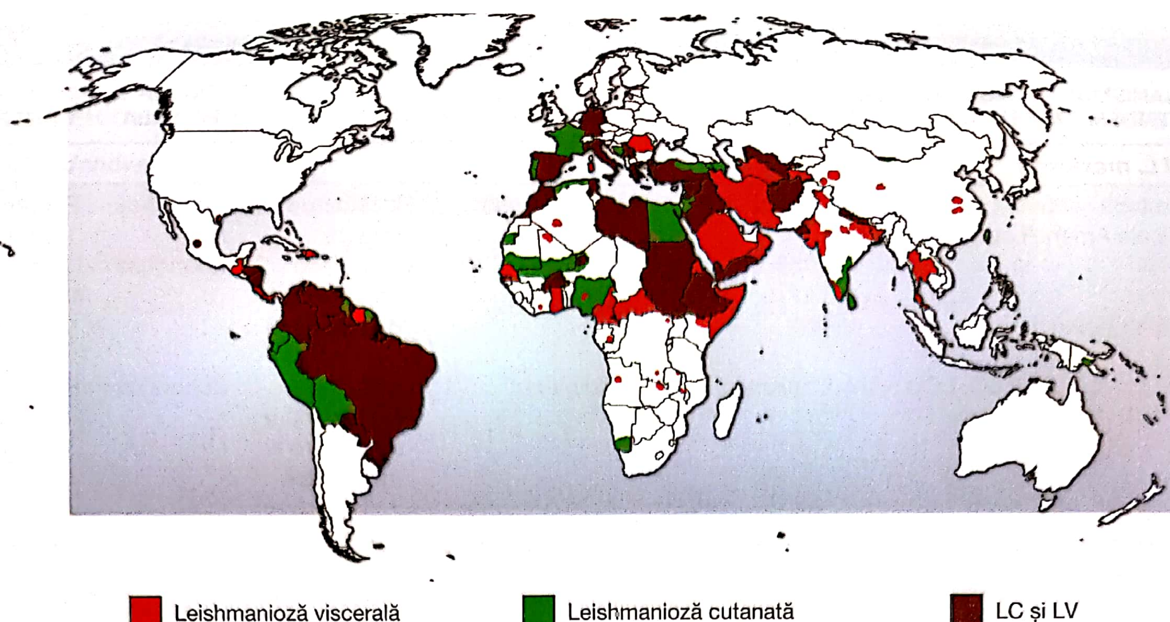


FIGURA 122-2
Distribuția globală a leishmaniozei la om.

LV mediteraneană, o afecțiune endemică observată de mult, cauzată de *L. infantum*, are un rezervor canin mare și a fost diagnosticată inițial la copii, înainte de apariția HIV. În zona mediteraneană a Europei, 70% dintre cazurile de LV la adult sunt asociate cu coinfecția cu HIV. Combinația este letală din cauza impactului celor două afecțiuni asupra sistemului imun. Utilizatorii de droguri i.v. au risc crescut. Și alte forme de imunodepresie (de exemplu, cea asociată cu transplantul de organ) predispun la LV. În cele două Americi, boala cauzată de *L. infantum* este endemică din Mexic până în Argentina, dar 90% dintre cazurile din Lumea Nouă sunt raportate din Brazilia de Nord-Est.

Imunopatogeneză

Majoritatea indivizilor infestați cu *L. donovani* sau *L. infantum* au un răspuns imun de succes și controlează infestația, fără a dezvolta vreodată boală simptomatică. La 48 de ore după inocularea intradermică a formelor promastigote ucise, acești indivizi manifestă hipersensibilitate de tip întârziat (HTÎ) la antigenii *Leishmaniei* la testul cutanat (denumit și testul cutanat Muntenegru). Rezultatele pe modele de șoareci indică faptul că apariția rezistenței dobândite la infestația cu *Leishmania* este controlată de producția de interleukină (IL) 12 de celulele prezentatoare de antigen și secreția ulterioară de interferon (IFN) γ, factor de necroză tumorală (TNF) α și de alte citokine proinflamatoare secretate de limfocitele T helper 1 (T_H1). Răspunsul imun la pacienții care dezvoltă LV activă este complex; pe lângă producerea de multiple citokine proinflamatoare și chemokine, pacienții cu boala activă au niveluri marcat ridicate de IL-10 în ser, precum și expresia crescută a ARNm al IL-10 în țesuturile lezate. Principala activitate a IL-10 care întreține boala în LV este posibil să fie adaptarea macrofagelor gazdei pentru a stimula supraviețuirea și creșterea parazitului. IL-10 poate face macrofagele indiferente la semnalele de activare și poate inhiba distrugerea amastigotelor prin subreglarea producției de TNF-α și oxid nitric. De asemenea, IL-10 suprimă multiple funcții de prezentare antigenică ale celulelor dendritice și macrofagelor. Pacienții cu astfel de supresie nu au teste cutantate pozitive pentru leishmanioză, nici mononucleare periferice care să răspundă la antigenele *Leishmania in vitro*. În principal sunt afectate organele sistemului reticuloendotelial, cu splenomegalie, hepatomegalie și adenomegalie (în unele zone) marcate. De asemenea, amigdalele și submucoasa intestinală sunt masiv infiltrate cu paraziți. Disfuncția măduvei osoase conduce la pancitopenie.

Caracteristici clinice

Pe subcontinentul indian și în Cornul Africii, persoanele de toate vârstele sunt afectate de LV. În zonele endemice din cele două Americi și bazinul mediteranean, frecvent sunt afectați în mod special sugarii imunocompetenți, copiii mici și adulții imunodeprimați. Cea mai frecventă prezentare a LV este debutul brusc cu febră moderată sau înaltă, asociată cu rigiditate musculară și frison. Febra poate continua timp de câteva săptămâni, cu intensitate descrescătoare, iar pacientul poate deveni afebril pentru scurt timp, înainte de a prezenta un alt episod febril. Splina poate fi palpabilă începând cu a doua săptămână de boală și, în funcție de durata afecțiunii, poate deveni foarte mare (Fig. 122-3). Hepatomegalia (de obicei moderată) o urmează la scurt timp. Limfadenopatia este frecventă în majoritatea zonelor endemice, cu excepția subcontinentului indian, unde este rară. Pacienții slăbesc și au astenie, iar pielea lor se închide la culoare treptat din cauza hiperpigmentării, care este mai ușor de observat la persoanele mulatre. În stadiile avansate ale bolii, hipoalbuminemia se poate manifesta prin



FIGURA 122-3
Un pacient cu leishmanioză viscerală are splenomegalie enormă, vizibilă la suprafața abdomenului. Splenomegalia este cea mai importantă caracteristică a leishmaniozei viscerale.

edem pedal și ascită. Anemia apare precoce și poate deveni suficient de severă încât să producă insuficiență cardiacă congestivă. Epistaxisul, hemoragiile retiniene și gastrointestinale se asociază cu trombocitopenia. Sunt frecvente infecțiile secundare, precum rujeola, pneumonia, tuberculoza, dizenteria bacilară sau amibiană și gastroenterita. Pot apărea și herpes zoster, varicelă, furuncule și scabie. Netratată, boala este fatală la majoritatea pacienților, incluzându-i pe toți cei coinfectați cu HIV.

Leucopenia și anemia apar precoce și sunt urmate de trombocitopenie. Există o creștere marcată a imunoglobulinelor serice policlonale. Nivelul seric al aminotransferazelor hepatice este crescut la o proporție semnificativă de pacienți, iar nivelurile bilirubinei serice sunt crescute ocazional. Disfuncția renală este rară.

Diagnostic de laborator

Identificarea formelor amastigote pe frotiurile de aspirat tisular este standardul de aur pentru diagnosticul LV (Fig. 122-1). Sensibilitatea frotiurilor splenice este >95%, în timp ce frotiurile din aspiratele din măduva osoasă (60–85%) și ganglionii limfatici (50%) sunt mai puțin sensibile. Cultura din aspiratele tisulare crește sensibilitatea. Puncția aspirativă splenică este invazivă și poate fi periculoasă dacă este efectuată de personal fără experiență. Sunt disponibile câteva tehnici serologice de detectare a anticorpilor anti-*Leishmania*. Analiza imunoenzimatică ELISA și testul de imunofluorescență indirectă pentru identificarea anticorpilor (IFAT) sunt utilizate în laboratoarele sofisticate. Pe teren, însă, pretutindeni se folosește un test imunocromatografic rapid bazat pe detectarea anticorpilor produși împotriva unui antigen recombinat (rK39), constituit din 39 de aminoacizi conservați în regiunea kinezină a *L. infantum*. Testul necesită doar o picătură de sânge capilar din deget sau ser, iar rezultatul poate fi citit în 15 minute. Cu excepția Asiei de Est (unde atât sensibilitatea, cât și specificitatea sunt mici), sensibilitatea testului diagnostic rapid rK39 la indivizii imunocompetenți este de ~98%, iar specificitatea sa de 90%. Determinarea calitativă a acidului nucleic de *Leishmania* prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) și determinarea cantitativă prin PCR în timp real sunt rezervate laboratoarelor specializate și nu au fost folosite încă pentru diagnosticul de rutină al LV în zonele endemice. PCR poate distinge speciile majore de *Leishmania* care afectează omul.

Diagnostic diferențial

LV poate fi confundată ușor cu malaria. Alte boli febrile care mimează LV includ febra tifoidă, tuberculoza, bruceloza, schistosomiaza și histoplasmoza. Splenomegalia datorată hipertensiunii portale, leucemiei mieloide cronice, sindromului de splenomegalie tropicală și (în Africa) schistosomiazei poate, de asemenea, să fie confundată cu LV. Febra cu neutropenie sau pancitopenie la pacienții din regiunile endemice sugerează puternic diagnosticul de LV; hipergamaglobulinemia la pacienții cu boală îndelungată întărește diagnosticul. În țările non-endemice, este esențială determinarea istoricului de călătorii la pacienții cu febră.

TRATAMENT Leishmanioza viscerală

CONSIDERAȚII GENERALE Anemia severă trebuie corectată prin transfuzie sangvină, iar alte comorbidități trebuie tratate rapid. Tratamentul LV este complex, având în vedere că medicamentul optim, dozele și durata terapiei variază în funcție de regiunea endemică. În ciuda efectuării complete a tratamentului recomandat, unii pacienți prezintă recădere (cel mai frecvent în primele 6 luni) și este recomandată urmărirea pe termen lung. Medicamentul de elecție în majoritatea regiunilor endemice este un compus de antimoniu pentavalent, dar există rezistență la antimoniu larg răspândită în statul indian Bihar, unde se preferă amfotericina B (AmB) dezoxicolat sau miltefosina. Dozele necesare de AmB sunt mai mici în India decât în Americi, Africa sau regiunea mediteraneană. În țările mediteraneene, unde prețul este arareori o problemă, medicamentul de elecție este AmB lipozomală. La pacienții imunocompetenți, recăderile sunt rare după tratamentul cu AmB în formu-



FIGURA 122-3
Un pacient cu leishmanioză viscerală are splenomegalie enormă, vizibilă la suprafața abdomenului. Splenomegalia este cea mai importantă caracteristică a leishmaniozei viscerale.

edem pedal și ascită. Anemia apare precoce și poate deveni suficient de severă încât să producă insuficiență cardiacă congestivă. Epistaxisul, hemoragiile retiniene și gastrointestinale se asociază cu trombocitopenia. Sunt frecvente infecțiile secundare, precum rujeola, pneumonia, tuberculoza, dizenteria bacilară sau amibiană și gastroenterita. Pot apărea și herpes zoster, varicelă, furuncule și scabie. Netratată, boala este fatală la majoritatea pacienților, incluzându-i pe toți cei coinfectați cu HIV.

Leucopenia și anemia apar precoce și sunt urmate de trombocitopenie. Există o creștere marcată a imunoglobulinelor serice policlonale. Nivelul seric al aminotransferazelor hepatice este crescut la o proporție semnificativă de pacienți, iar nivelurile bilirubinei serice sunt crescute ocazional. Disfuncția renală este rară.

Diagnostic de laborator

Identificarea formelor amastigote pe frotiurile de aspirat tisular este standardul de aur pentru diagnosticul LV (Fig. 122-1). Sensibilitatea frotiurilor splenice este >95%, în timp ce frotiurile din aspiratele din măduva osoasă (60-85%) și ganglionii limfatici (50%) sunt mai puțin sensibile. Cultura din aspiratele tisulare crește sensibilitatea. Puncția aspirativă splenică este invazivă și poate fi periculoasă dacă este efectuată de personal fără experiență. Sunt disponibile câteva tehnici serologice de detectare a anticorpilor anti-*Leishmania*. Analiza imunoenzimatică ELISA și testul de imunofluorescență indirectă pentru identificarea anticorpilor (IFAT) sunt utilizate în laboratoarele sofisticate. Pe teren, însă, pretutindeni se folosește un test imunocromatografic rapid bazat pe detectarea anticorpilor produși împotriva unui antigen recombinat (rK39), constituit din 39 de aminoacizi conservați în regiunea kinezină a *L. infantum*. Testul necesită doar o picătură de sânge capilar din deget sau ser, iar rezultatul poate fi citit în 15 minute. Cu excepția Asiei de Est (unde atât sensibilitatea, cât și specificitatea sunt mici), sensibilitatea testului diagnostic rapid rK39 la indivizii imunocompetenți este de ~98%, iar specificitatea sa de 90%. Determinarea calitativă a acidului nucleic de *Leishmania* prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) și determinarea cantitativă prin PCR în timp real sunt rezervate laboratoarelor specializate și nu au fost folosite încă pentru diagnosticul de rutină al LV în zonele endemice. PCR poate distinge speciile majore de *Leishmania* care afectează omul.

Diagnostic diferențial

LV poate fi confundată ușor cu malaria. Alte boli febrile care mimează LV includ febra tifoidă, tuberculoza, bruceloza, schistosomiaza și histoplasmoza. Splenomegalia datorată hipertensiunii portale, leucemiei mieloide cronice, sindromului de splenomegalie tropicală și (în Africa) schistosomiazei poate, de asemenea, să fie confundată cu LV. Febra cu neutropenie sau pancitopenie la pacienții din regiunile endemice sugerează puternic diagnosticul de LV; hipergamaglobulinemia la pacienții cu boală îndelungată întărește diagnosticul. În țările non-endemice, este esențială determinarea istoricului de călătorii la pacienții cu febră.

TRATAMENT Leishmanioza viscerală

CONSIDERAȚII GENERALE Anemia severă trebuie corectată prin transfuzie sangvină, iar alte comorbidități trebuie tratate rapid. Tratamentul LV este complex, având în vedere că medicamentul optim, dozele și durata terapiei variază în funcție de regiunea endemică. În ciuda efectuării complete a tratamentului recomandat, unii pacienți prezintă recădere (cel mai frecvent în primele 6 luni) și este recomandată urmărirea pe termen lung. Medicamentul de elecție în majoritatea regiunilor endemice este un compus de antimoniu pentavalent, dar există rezistență la antimoniu larg răspândită în statul indian Bihar, unde se preferă amfotericina B (AmB) dezoxicolat sau miltefosina. Dozele necesare de AmB sunt mai mici în India decât în Americi, Africa sau regiunea mediteraneană. În țările mediteraneene, unde prețul este arareori o problemă, medicamentul de elecție este AmB lipozomală. La pacienții imunocompetenți, recăderile sunt rare după tratamentul cu AmB în formu-

lările dezoxicolat sau lipidică. Terapia anti-*Leishmania* a evoluat recent, pe măsură ce au devenit disponibile noi medicamente şi sisteme de livrare şi au apărut rezistenţe la compuşii de antimoniu.

Cu excepţia AmB (în formulările dezoxicolat sau lipidică), medicamentele anti-*Leishmania* sunt disponibile în SUA doar de la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC).

COMPUŞII DE ANTIMONIU PENTAVALENT Sunt disponibili doi compuşi de antimoniu pentavalent (Sb^V): stibogluconat de sodiu (100 mg de Sb^V/mL) şi antimoniat de meglumină (85 mg de Sb^V/mL). Doza zilnică este de 20 mg/kgc administrată rapid i.v. sau i.m., iar terapia durează 28-30 de zile. Rata de vindecare depăşeşte 90% în Africa, Americi şi majoritatea Lumii Vechi, dar este sub 50% în Bihar, India, ca rezultat al rezistenţei. Reacţiile adverse ale terapiei cu Sb^V sunt frecvente şi includ artralgii, mialgii şi creşteri ale nivelului seric al aminotransferazelor. Modificările electrocardiografice sunt frecvente. Supradenivelarea concavă a segmentului ST nu este semnificativă, dar prelungirea QT_c >0,5 s poate determina aritmie ventriculară şi moarte subită. Pancreatita chimică este frecventă, dar de obicei nu necesită oprirea tratamentului; la pacienţii imunodeprimaţi poate apărea pancreatita severă.

AMFOTERICINA B AmB este folosită în prezent ca medicament de primă linie în Bihar. În alte părţi ale lumii este utilizată când tratamentul iniţial cu antimoniu eşuează. AmB dezoxicolat convenţională se administrează în doze de 0,75-1 mg/kg în zile alternative, cu un total de 15 perfuzii. Febra cu frison este o reacţie adversă întâlnită aproape întotdeauna după perfuzarea AmB. Greaţa şi vărsăturile sunt de asemenea frecvente, ca şi tromboflebita în venele în care s-a administrat. Toxicitatea acută poate fi minimizată prin administrarea de antihistaminice, cum ar fi clorfeniramină, şi agenţi antipiretici, precum paracetamol, înainte de fiecare administrare. AmB poate cauza disfuncţie renală şi hipokaliemie şi, rareori, reacţii de hipersensibilitate, supresie medulară şi miocardită, toate putând fi fatale.

Formulările lipidice de AmB dezvoltate pentru a înlocui formularea dezoxicolat sunt preluate preferenţial de ţesuturile reticuloendoteliale. Deoarece este disponibilă o cantitate mică de medicament liber, care poate cauza toxicitate, se poate administra o cantitate mare de medicament într-o perioadă scurtă. AmB lipozomală a fost utilizată pe scară largă pentru a trata LV în toate zonele lumii. Cu un timp de înjumătăţire de ~150 ore, AmB lipozomală poate fi detectată în ficatul şi splina animalelor timp de câteva săptămâni după o singură doză. Acesta este singurul medicament aprobat de FDA din SUA pentru tratamentul LV; regimul este de 3 mg/kgc zilnic în zilele 1-5, 14 şi 21 (doza totală, 21 mg/kgc). Totuşi, doza totală necesară pentru diversele zone ale lumii variază mult. În Asia, este de 10-15 mg/kgc; în Africa, 18 mg/kgc; în regiunile mediteraneană/americană, nu mai puţin de 20 mg/kgc. Doza zilnică este flexibilă (1-10 mg/kgc). Într-un studiu din India, o doză unică de 10 mg/kgc a vindecat infestaţia la 96% dintre pacienţi. Reacţiile adverse ale AmB lipozomale sunt de obicei uşoare şi includ reacţii alergice la perfuzare, dorsalgie şi, ocazional, nefrotoxicitate reversibilă.

PAROMOMICINA Paromomicina (aminozidina) este un antibiotic aminociclitol-aminoglicozid cu activitate anti-*Leishmania*. Mecanismul de acţiune împotriva *Leishmania* nu a fost stabilit încă. Paromomicina este aprobată în India pentru tratamentul LV, la o doză i.m. de 11 mg de bază/kgc zilnic, timp de 21 zile; acest regim produce o rată de vindecare de 95%. Totuşi, în alte regiuni endemice nu a fost stabilită doza optimă. Paromomicina este un medicament relativ sigur, dar unii pacienţi dezvoltă hepatotoxicitate, ototoxicitate reversibilă şi (în cazuri rare) nefrotoxicitate şi tetanie.

MILTEFOSINA Miltefosina, o alchilfosfocolină, este primul compus oral aprobat pentru tratamentul leishmaniozei. Acest medicament are un timp de înjumătăţire mare (150-200 ore); mecanismul său de acţiune nu este pe deplin înţeles. Schemele terapeutice recomandate pentru pacienţii din subcontinentul indian sunt cu o doză zilnică de 50 mg timp de 28 de zile pentru pacienţii cu greutate <25 kg, două doze de 50 mg pe zi timp de 28 de zile la cei cu greutate >25 kg şi 2,5 mg/kgc timp de 28 de zile la copiii cu vârsta de 2-11 ani. Aceste regimuri de tratament duc la o rată de vindecare de 94% în India. Rămâne să fie stabilite dozele pentru alte regiuni. Din cauza timpului său mare de înjumătăţire, miltefosina predispune la dezvoltarea rezistenţei *Leishmaniei*. Efectele sale adverse includ vărsături uşoare-moderate şi diaree la 40% şi respectiv 20%; de obicei, aceste reacţii se remit spontan după câteva zile. Au fost raportate cazuri rare de dermatită alergică severă, hepatotoxicitate şi nefrotoxicitate. Din cauza faptului că miltefosina este scumpă şi asociată cu reacţii adverse semnificative, se administrează optim sub directă observaţie, pentru a asigura finalizarea tratamentului şi a minimiza riscul de apariţie a rezistenţei. Utilizarea miltefosinei este contraindicată în sarcină şi (dacă nu se respectă măsuri contraceptive stricte timp de cel puţin 3 luni după tratament) la femeile aflate la vârsta procreării, deoarece este teratogenă la şoareci.

TERAPIA POLIMEDICAMENTOASĂ Cel mai probabil, terapia polimedicamentoasă pentru leishmanioză va fi preferată în viitor. Potenţialele sale avantaje în LV includ (1) complianţă mai bună şi costuri mai mici asociate cu durata mai mică a tratamentului şi a spitalizării, (2) toxicitate mai mică datorită dozelor mai mici şi/sau scurtării duratei terapiei şi (3) scăderea probabilităţii apariţiei rezistenţei la oricare dintre medicamente. În Asia şi Africa sunt în desfăşurare studii privind acest tip de terapie.

PROGNOSTICUL PACIENŢILOR CU LV TRATAŢI Vindecarea după LV este rapidă. În prima



săptămână de la debutul tratamentului se observă cu ușurință defervescența, regresia splenomegaliei, creșterea ponderală și normalizarea parametrilor hematologici. Cu tratament eficient, nu se mai identifică paraziți din aspiratele tisulare la evaluarea postterapeutică. Continuarea ameliorării clinice pe parcursul următoarelor 6-12 luni sugerează vindecarea. Un procentaj mic de pacienți (numărul exact depinde de schema terapeutică utilizată) are recăderi, dar răspunde bine la tratamentul cu AmB dezoxicolat sau formulări lipidice.

LV LA GAZDA IMUNODEPRIMATĂ Coinfecția HIV/LV a fost raportată în 35 de țări. LV se comportă ca o infecție oportunistă la pacienții infectați cu HIV-1, în zonele în care ambele infecții sunt endemice. Infecția cu HIV poate crește riscul de LV de câteva ori în zonele endemice. Pacienții coinfectați au, de obicei, semnele clasice de LV, dar pot exista și caracteristici atipice, din cauza pierderii imunității și implicării unor structuri anatomice neobișnuite, cu, de exemplu, infiltrarea pielii, a mucoasei bucale, a tractului gastrointestinal, a plămânilor și a altor organe. Frecvent, testele serodiagnostice sunt negative. Paraziții pot fi identificați in locuri neobișnuite, cum ar fi lichidul de lavaj bronho-alveolar și supernatantul leucocitar. AmB lipozomală este medicamentul de elecție pentru coinfecția HIV/LV, atât pentru tratamentul inițial, cât și pentru cel al recăderilor. O doză totală de 40 mg/kgc, administrată ca 4 mg/kgc în zilele 1-5, 10, 17, 24, 31 și 38, este considerată optimă și este aprobată de FDA, dar majoritatea pacienților au recăderi în primul an. Acolo unde AmB lipozomală nu este disponibilă, pot fi utilizați și compușii de antimoniu pentavalent și AmB dezoxicolat. Reconstrucția imunității pacienților prin terapia antiretrovirală a dus la un declin marcat al incidenței coinfecției în bazinul mediteranean. În schimb, aceasta este în creștere în țările africane și asiatice. Etiopia este cea mai afectată: până la 30% dintre pacienții cu LV sunt infectați și cu HIV. Deoarece creșterea numărului de limfocite T CD4+ >200/μL scade frecvența recăderilor, terapia antiretrovirală (alături de terapia anti-*Leishmania*) este deosebit de importantă pentru managementul coinfecției HIV/LV. S-a arătat că profilaxia secundară cu AmB lipozomală întârzie recăderile, dar nu s-a stabilit schema terapeutică optimă.

LEISHMANIOZA DERMICĂ POST-KALA-AZAR

Pe subcontinentul indian și în Sudan și alte țări africane, 2-50% dintre pacienți dezvoltă leziuni cutanate în același timp cu sau după vindecarea LV. Cele mai frecvente sunt maculele hipopigmentate, papulele și/sau nodulii sau infiltratele difuze în tegument și uneori în mucoasa orală. Boala africană diferă de cea indiană din câteva puncte de vedere; caracteristicile importante ale leishmaniozei dermice post-kala-azar (LDPK) în aceste două regiuni sunt enumerate în Tabelul 122-2, iar boala la un pacient indian este înfățișată în Fig. 122-4.

În LDPK, paraziții se observă în număr mic în maculele hipopigmentate, dar pot fi identificați și cultivați mai ușor din leziunile nodulare. Infiltratele celulare sunt mai abundente în noduli decât în macule. Limfocitele sunt celulele dominante; următoarele ca frecvență sunt histiocitele și plasmocitele. În aproape jumătate din cazuri se observă celulele epitelioide – răspândite individual sau formând granuloame compacte. Diagnosticul se bazează pe istoric și observațiile clinice, dar rK39 și alte teste serologice sunt pozitive în majoritatea cazurilor. LDPK indiană se tratează cu compuși de antimoniu pentavalent timp de 60-120 de zile. Această cură prelungită conduce adesea la noncomplianță. Alternativa – câteva cure de AmB pe parcursul câtorva luni – este scumpă și inacceptabilă pentru majoritatea pacienților. În Africa de Est, majoritatea pacienților se vindecă spontan. La cei cu leziuni persistente, răspunsul la tratamentul cu un compus de antimoniu pentavalent, timp de 60 de zile, este bun.

LEISHMANIOZA CUTANATĂ

LC poate fi împărțită în două forme: din Lumea Veche și din Lumea Nouă. LC din Lumea Veche, cauzată de *L. tropica*, este antroponotică și limitată la zonele urbane

TABELUL 122-2
CARACTERISTICILE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ALE LEISHMANIOZEI DERMICE POST-KALA-AZAR: AFRICA DE EST ȘI SUBCONTINENTUL INDIAN

CARACTERISTICA	AFRICA DE EST	SUBCONTINENTUL INDIAN
Cea mai afectată țară	Sudan	Bangladesh
Incidența la pacienții cu LV	~50%	~2%
Intervalul dintre LV și LDPK	În timpul LV – până la 6 luni după	6 luni până la 3 ani
Distribuția pe vârste	Mai ales copii	Orice vârstă
Istoric de LV în antecedente	Da	Nu neapărat
Erupții de LDPK în prezența LV active	Da	Nu
Tratament cu stibogluconat de sodiu	2-3 luni	2-4 luni
Evoluția naturală	Vindecare spontană la majoritatea pacienților	Nu s-a raportat vindecare spontană

Abrevieri: LDPK, leishmanioză dermică post-kala-azar, LV, leishmanioză viscerală.



FIGURA 122-4
Leishmanioză dermică post-kala-azar la un pacient indian. Observați noduli de diverse dimensiuni pe întreaga față. Fața este eritematoasă, iar suprafața unora dintre noduli este decolorată.

sau suburbane. LC zoonotică este datorată mai frecvent *L. major*, care parazitează natural câteva specii de rozătoare din deșert, ce sunt rezervoare pe arii extinse din Orientul Mijlociu, Africa și Asia centrală și sudică. Focarele epidemice locale de boală la om sunt frecvente. Majoritatea afectează în prezent Afganistanul și Pakistanul, ca rezultat al mișcării populației și al refugiaților. LC este întâlnită din ce în ce mai mult la turiștii și personalul militar în misiune din regiunile endemice pentru LC din țări ca Afganistan sau Irak și drept coinfecție la pacienții cu HIV. *L. aethiopica* este limitată la zonele cu altitudine mare din Etiopia, Kenya și Uganda, unde este parazit natural al rozătoarelor hirax. LC din Lumea Nouă este, în principal, zoonotică și cel mai frecvent este cauzată de *L. mexicana*, *L. (V.) panamensis* și *L. amazonensis*. O gamă largă de animale de pădure au rol de rezervoare, iar infestațiile umane cu aceste specii sunt predominant rurale. Ca rezultat al urbanizării extinse și defrișărilor, *L. (V.) braziliensis* s-a adaptat la animalele peridomestice și urbane, iar LC cauzată de acest microorganism devine treptat o boală urbană. În SUA, câteva cazuri de LC au fost dobândite indigen în Texas.

Imunopatogeneză

Ca și în LV, în LC răspunsul proinflamator (T_H1) poate avea ca rezultat infestația asimptomatică sau subclinică. Totuși, la unii indivizi, răspunsul imun determină leziuni cutanate ulcerative, dintre care majoritatea se vor vindeca spontan, lăsând o cicatrice. Vindecarea este urmată, în general, de imunitate la reinfestarea cu acea specie de parazit.

Caracteristici clinice

La câteva zile sau săptămâni după mușcătura unei muște de nisip, se dezvoltă o papulă, care se transformă în nodul, ce ulcerează în câteva săptămâni sau luni. Baza ulcerului, care este de obicei nedureros, este formată din țesut necrozat și cruste seroase, dar uneori se produce suprainfecție bacteriană. Marginile ulcerului sunt ridicate și indurate. Leziunile pot fi unice sau multiple și variază ca dimensiuni de la 0,5 la >3 cm (**Fig. 122-5**). Răspândirea limfatică și afectarea ganglionilor limfatici poate fi evidențiată prin palpare și poate precede apariția leziunilor cutanate. Pot exista leziuni satelit, mai ales în infestațiile cu *L. major* și *L. tropica*. Leziunile se vindecă spontan de obicei, după 2-15 luni. Leziunile datorate *L. major* și *L. mexicana* au tendința de vindecare rapidă, în timp ce acelea cauzate de *L. tropica* și paraziții subspeciei *Viannia* se vindecă mai lent. În LC cauzată de *L. tropica*, în centrul sau la periferia leziunilor vindecate apar noi leziuni – de obicei noduli și papule scuamoase, eritematoase –, afecțiune numită *leishmanioză recidivantă*. Leziunile produse de *L. mexicana* și *L. (V.) peruviana* se aseamănă mult cu cele observate în Lumea Veche; totuși, în primele menționate, leziunile de la nivelul pavilionului urechii sunt frecvente, cronice și distructive. *L. mexicana* este responsabilă de ulcerul *chiclero*, așa-zisa leziune autolimitată din Mexic. Leziunile din LC de pe zonele expuse (de exemplu, față și mâini), formarea de cicatrici permanente și stigmatizarea socială pot cauza anxietate și depresie și pot afecta calitatea vieții pacienților cu LC.



FIGURA 122-5
Leishmanioză cutantă la un copil bolivian. Se observă ulcere multiple, rezultat al mușcăturilor flebotomului. Marginile ulcerelor sunt reliefate. *(Prin amabilitatea lui P. Desjeux.)*



FIGURA 122-4
Leishmanioză dermică post-kala-azar la un pacient indian. Observați noduli de diverse dimensiuni pe întreaga față. Fața este eritematoasă, iar suprafața unora dintre noduli este decolorată.

sau suburbane. LC zoonotică este datorată mai frecvent *L. major*, care parazitează natural câteva specii de rozătoare din deșert, ce sunt rezervoare pe arii extinse din Orientul Mijlociu, Africa și Asia centrală și sudică. Focarele epidemice locale de boală la om sunt frecvente. Majoritatea afectează în prezent Afganistanul și Pakistanul, ca rezultat al mișcării populației și al refugiaților. LC este întâlnită din ce în ce mai mult la turiștii și personalul militar în misiune din regiunile endemice pentru LC din țări ca Afganistan sau Irak și drept coinfecție la pacienții cu HIV. *L. aethiopica* este limitată la zonele cu altitudine mare din Etiopia, Kenya și Uganda, unde este parazit natural al rozătoarelor hirax. LC din Lumea Nouă este, în principal, zoonotică și cel mai frecvent este cauzată de *L. mexicana*, *L. (V.) panamensis* și *L. amazonensis*. O gamă largă de animale de pădure au rol de rezervoare, iar infestațiile umane cu aceste specii sunt predominant rurale. Ca rezultat al urbanizării extinse și defrișărilor, *L. (V.) braziliensis* s-a adaptat la animalele peridomestice și urbane, iar LC cauzată de acest microorganism devine treptat o boală urbană. În SUA, câteva cazuri de LC au fost dobândite indigen în Texas.

Imunopatogeneză

Ca și în LV, în LC răspunsul proinflamator (T_H1) poate avea ca rezultat infestația asimptomatică sau subclinică. Totuși, la unii indivizi, răspunsul imun determină leziuni cutantate ulcerative, dintre care majoritatea se vor vindeca spontan, lăsând o cicatrice. Vindecarea este urmată, în general, de imunitate la reinfestarea cu acea specie de parazit.

Caracteristici clinice

La câteva zile sau săptămâni după mușcătura unei muște de nisip, se dezvoltă o papulă, care se transformă în nodul, ce ulcerează în câteva săptămâni sau luni. Baza ulcerului, care este de obicei nedureros, este formată din țesut necrozat și cruste seroase, dar uneori se produce suprainfecție bacteriană. Marginile ulcerului sunt ridicate și indurate. Leziunile pot fi unice sau multiple și variază ca dimensiuni de la 0,5 la >3 cm (**Fig. 122-5**). Răspândirea limfatică și afectarea ganglionilor limfatici poate fi evidențiată prin palpare și poate precede apariția leziunilor cutanate. Pot exista leziuni satelit, mai ales în infestațiile cu *L. major* și *L. tropica*. Leziunile se vindecă spontan de obicei, după 2-15 luni. Leziunile datorate *L. major* și *L. mexicana* au tendința de vindecare rapidă, în timp ce acelea cauzate de *L. tropica* și paraziții subspeciei *Viannia* se vindecă mai lent. În LC cauzată de *L. tropica*, în centrul sau la periferia leziunilor vindecate apar noi leziuni – de obicei noduli și papule scuamoase, eritematoase –, afecțiune numită *leishmanioză recidivantă*. Leziunile produse de *L. mexicana* și *L. (V.) peruviana* se aseamănă mult cu cele observate în Lumea Veche; totuși, în primele menționate, leziunile de la nivelul pavilionului urechii sunt frecvente, cronice și distructive. *L. mexicana* este responsabilă de ulcerul *chiclero*, așa-zisa leziune autolimitată din Mexic. Leziunile din LC de pe zonele expuse (de exemplu, față și mâini), formarea de cicatrici permanente și stigmatizarea socială pot cauza anxietate și depresie și pot afecta calitatea vieții pacienților cu LC.



FIGURA 122-5
Leishmanioză cutantă la un copil bolivian. Se observă ulcere multiple, rezultat al mușcăturilor flebotomului. Marginile ulcerelor sunt reliefate. *(Prin amabilitatea lui P. Desjeux.)*

Diagnostic diferențial

Un istoric tipic (mușcătură de insectă urmată de evenimentele care conduc la ulcerație) la un locuitor sau călător dintr-un focar endemic sugerează puternic LC. Tuberculoza cutanată, infestațiile fungice, lepra, sarcoidoza și ulcerele maligne sunt confundate uneori cu LC.

Diagnostic de laborator

Identificarea formelor amastigote într-o probă obținută dintr-o leziune rămâne standardul de aur pentru diagnostic. Examinarea microscopică a frotiurilor obținute din incizii ale pielii, aspirate sau biopsii ale leziunilor este utilizată pentru identificarea paraziților. Cultura frotiului sau materialului bioptic poate identifica *Leishmania*. Testul PCR este mai sensibil decât microscopia și cultura și permite identificarea *Leishmania* la nivel de specie. Această informație este importantă în decizia privind terapia, deoarece răspunsul la tratament poate varia de la specie la specie. Profilul izoenzimatic este utilizat pentru determinarea speciei în scop de cercetare.

TRATAMENT Leishmanioza cutanată

Deși leziunile se vindecă spontan în majoritatea cazurilor, răspândirea sau persistența lor indică necesitatea terapiei. Una sau câteva leziuni mici determinate de „speciile autolimitate" pot fi tratate cu agenți topici. Tratamentul sistemic este necesar pentru: leziunile de pe față, mâini sau articulații; leziunile multiple; ulcerele mari; diseminarea limfatică; LC din Lumea Nouă cu potențial de dezvoltare a LM; și LC la pacienții coinfectați cu HIV.

Un compus de antimoniu pentavalent este medicamentul de primă linie pentru toate formele de LC și este utilizată o doză de 20 mg/kgc timp de 20 de zile, ca și în LV. Excepțiile de la aceste reguli sunt LC cauzată de *L. (V.) guyanensis*, pentru care isetionatul de pentamidină este medicamentul de elecție (două injecții de 4 mg de sare/kgc, la interval de 48 de ore) și LC determinată de *L. aethiopica*, ce răspunde la paromomicină (16 mg/kgc zilnic), dar nu și la compușii de antimoniu. Recăderile răspund de obicei la a doua cură de tratament. În Peru, s-a demonstrat că imiquimod (5-7,5%) local plus compuși de antimoniu parenteral vindecă LC mai rapid decât compușii de antimoniu singuri. Azolii și triazolii au fost utilizați cu răspunsuri mixte în CL atât din Lumea Veche, cât și din Lumea Nouă, dar nu au fost testați suficient în studii clinice pentru această indicație. În cazul infestației cu *L. major*, fluconazolul oral (200 mg/zi timp de 6 săptămâni) a avut drept rezultat o rată mai mare de vindecare decât placebo (79% versus 34%) și a vindecat infestația mai rapid. Reacțiile adverse includ simptome gastrointestinale și hepatotoxicitate. Ketoconazolul (600 mg/zi timp de 28 de zile) este eficient în 76-90% dintre cazurile de LC datorate *L. (V.) panamensis* și *L. mexicana* în Panama și Guatemala. Miltefosina a fost utilizată în LC în doze de 2,5 mg/kgc timp de 28 de zile. Acest agent este eficient împotriva infestațiilor cu *L. major*. În Columbia, unde LC este cauzată de *L. (V.) panamensis*, miltefosina a fost, de asemenea, eficientă, cu o rată de vindecare de 91%. Pentru infestațiile cu *L. (V.) braziliensis*, totuși, rezultatele miltefosinei sunt mai puțin consistente. Alte medicamente, precum dapsona, alopurinolul, rifampicina, azitromicina și pentoxifilina, au fost utilizate singure sau în combinații, dar majoritatea studiilor relevante au fost limitate și nu au adus informații demne de luat în seamă.

Leziunile mici (diametrul ≥3 cm) pot fi tratate, convenabil, săptămânal până la vindecare cu un compus de antimoniu pentavalent, injectat intralezional în doză adecvată pentru a decolora leziunea (0,2-2 mL). Un unguent care conține sulfat de paromomicină 15% plus clorură de metilbenzoniu 12% vindecă 70% dintre leziunile datorate *L. major* în 20 de zile și poate fi indicat pentru leziunile cauzate de alte specii. Au fost utilizate cu succes terapia termică cu un generator de radiofrecvență aprobat de FDA și crioterapia cu azot lichid.

Leishmanioza cutanată difuză (LCD)

LCD este o formă rară de leishmanioză cauzată de *L. amazonensis* și *L. mexicana* în America de Sud și Centrală și de *L. aethiopica* în Etiopia și Kenya. LCD este caracterizată de lipsa răspunsului mediat celular față de parazit, a cărui multiplicare continuă nestăvilită. Reacția de HTÎ este negativă, iar limfocitele nu răspund la antigenii leishmaniei *in vitro*. Pacienții cu LCD au un răspuns imun polarizat cu niveluri înalte de citokine imunosupresive, incluzând IL-10, factorul de creștere transformator (TGH) β și IL-4, și concentrații mici de IFN-γ. Imunodepresia severă conduce la afectare cutanată diseminată. Inițial, leziunile pot fi limitate la față sau un membru, dar se răspândesc pe parcursul lunilor sau anilor către alte zone cutanate. Acestea pot fi distribuite simetric sau asimetric și includ papule, noduli, plăci și arii de infiltrare difuză. Aceste leziuni nu ulcerează. Tegumentul supraiacent este de obicei eritematos la pacienții cu pielea deschisă la culoare. Leziunile conțin paraziți din abundență, care sunt ușor de identificat. LCD nu se vindecă spontan și este dificil de tratat. Pentru a preveni recăderea sau rezistența la medicamente, tratamentul trebuie continuat și după ce leziunile s-au vindecat și paraziții nu mai pot fi izolați. În Lumea Nouă, se administrează cure repetate de compuși de antimoniu pentavalent de 20 de zile, cu o perioadă fără tratament de 10 zile între ele. Miltefosina a fost utilizată timp de câteva luni cu un răspuns inițial bun. Trebuie încercate combinații. În Etiopia, combinația de paromomicină (14 mg/kgc pe zi) și stibogluconat de sodiu (10 mg/kgc pe zi) este eficientă.

LEISHMANIOZA MUCOASĂ

Subgenul *Viannia* este răspândit din bazinul Amazonului până în Paraguay și Costa Rica și este responsabil de leziuni profunde și de LM (Tabelul 122-1). În

infestațiile cu *L. (V.) braziliensis*, leziunile cutanate pot fi însoțite simultan de afectare mucoasă sau pot fi urmate de răspândire după câțiva ani. LM este cauzată în mod tipic de *L. (V.) braziliensis* și rar de *L. amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* și *L. (V.) panamensis*. Bărbații tineri cu leziuni cronice de LC se află în mod particular la risc. În total, 3% dintre persoanele infestate dezvoltă LM. Nu toți pacienții cu LM au istoric de LC în antecedente. LM este aproape în întregime limitată la cele două Americi. În cazuri rare, LM poate fi cauzată de speciile din Lumea Veche, precum *L. major*, *L. infantum* sau *L. donovani*.

Imunopatogeneză și caracteristici clinice

Reacția imună este polarizată către un răspuns T_H1, cu creșterea marcată a IFN-γ și TNF-α și niveluri variabile de citokine T_H2 (IL-10 și TGF-β). Pacienții au reacție de HTÎ mai importantă în LM decât în LC, iar celulele mononucleare din sângele periferic răspund puternic la antigenele leishmaniene. Parazitul se răspândește pe calea limfaticelor sau a torentului sangvin către mucoasele tractului respirator. Inflamația intensă conduce la distrugere și apare dizabilitate severă. Leziunile din nas sau gură sau din jurul acestora (espundia; **Fig. 122-6**) constituie manifestarea clasică a LM. Pacienții au de obicei un istoric de LC autovindecată, care precede LM cu 1-5 ani. Tipic, LM se manifestă prin congestie și sângerare nazale, urmate de distrugerea cartilajului nazal, perforația septului nazal și colapsul oaselor nazale. Afectarea ulterioară a faringelui și laringelui conduc la disfagie și disfonie. Buzele, obrajii și palatul moale pot fi afectate, de asemenea. Infecția bacteriană secundară este frecventă, iar pneumonia de aspirație poate fi fatală. În ciuda gradului înalt al imunității T_H1 și a reacției intense de HTÎ, LM nu se vindecă spontan.

Diagnostic de laborator

Biopsia tisulară este esențială pentru identificarea paraziților, dar rata de detecție este mică dacă nu sunt folosite tehnicile PCR. Reacția de HTÎ intens pozitivă nu reușește să identifice diferența dintre infestația trecută și cea prezentă.

TRATAMENT **Leishmanioza mucoasă**

Schema de elecție este un compus de antimoniu pentavalent administrat în doză de 20 mg de Sb^V/kgc timp de 30 de zile. Pacienții cu LM necesită urmărire pe termen lung, cu examinarea repetată a orofaringelui și cavității nazale. În cazul eșecului terapiei sau recăderii, pacienții pot primi o altă cură cu un compus de antimoniu, dar pot deveni neresponsivi, probabil din cauza rezistenței parazitului. În această situație, trebuie utilizată AmB. Este potrivită o doză totalizând 25-45 mg/kgc de AmB dezoxicolat. Nu există studii controlate pentru AmB lipozomală, dar administrarea de 2-3 mg/kgc timp de 20 de zile este considerată adecvată. Miltefosina (2,5 mg/kgc timp de 28 de zile) a vindecat 71% dintre pacienții cu LM în Bolivia. Cu cât este mai extinsă boala, cu atât mai prost este prognosticul; așadar, tratamentul prompt și eficient și urmărirea regulată sunt esențiale.



FIGURA 122-6
Leishmanioză mucoasă la un pacient brazilian. Există inflamație extinsă în jurul nasului și gurii, distrugerea mucoasei nazale, ulcerația buzei superioare și a nasului și distrugerea septului nazal. (*Prin amabilitatea lui R. Dietz.*)

PREVENIREA LEISHMANIOZEI

Nu este disponibil niciun vaccin pentru niciuna dintre formele de leishmanioză. Inocularea cu *L. major* vii („leishmanizare") este practicată în Iran. Leishmanioza antroponotică este controlată prin descoperirea cazurilor, tratament și controlul vectorilor cu plase de pat și perdele impregnate cu insecticid și pulverizarea cu insecticid rezidual. Combaterea leishmaniozei zoonotice este mai dificilă. Utilizarea gulerelor impregnate cu insecticide pentru câini, tratamentul câinilor domestici infestați și eutanasierea câinilor maidanezi sunt măsuri care au fost utilizate cu eficiență incertă pentru prevenirea transmiterii *L. infantum*. Profilaxia personală cu plase de pat și repelenți poate reduce riscul de infestații cu LC în Lumea Nouă.

CAPITOLUL 123

BOALA CHAGAS ȘI TRIPANOZOMIAZA

Louis V. Kirchhoff ■ Anis Rassi jr.

Deși genul *Trypanosoma* conține multe specii de protozoare, doar *T. cruzi*, *T. brucei gambiense* și *T. brucei rhodesiense* determină boală la om. *T. cruzi* este agentul etiologic al bolii Chagas în cele două Americi; *T. b. gambiense* și *T. b. rhodesiense* determină tripanozomiaza africană.

BOALA CHAGAS

DEFINIȚIE

Boala Chagas, sau tripanozomiaza americană, este o zoonoză produsă de parazitul protozoar *Trypanosoma cruzi*. Boala Chagas acută este, în general, o afecțiune febrilă ușoară, rezultatul infestației inițiale cu microorganismul. După rezoluția spontană a bolii acute, majoritatea pacienților infestați rămân pe parcursul vieții în faza nedeterminată a bolii Chagas cronice, caracterizată prin parazitemie subpatentă, anticorpi anti-*T. cruzi* ușor detectabili și lipsa semnelor și simptomelor asociate. La 10-30% dintre pacienții infestați cronic se dezvoltă leziuni cardiace și/sau gastrointestinale, care pot determina morbiditate semnificativă și chiar deces.

CICLUL VITAL ȘI TRANSMITERE

T. cruzi este transmisă în rândul gazdelor mamifere de insectele hematofage *Triatominae*, clasa *Reduviidae*. Insectele se infestează prin sucțiunea sângelui de la animalele sau oamenii care prezintă paraziți circulanți. Microorganismele ingerate se multiplică în intestinul triatomelor, iar formele infestante sunt eliminate împreună cu excrementele în momentul prânzului hematogen ulterior. Transmiterea către a doua gazdă vertebrată are loc când leziunile cutanate, mucoase sau conjunctivale sunt contaminate cu excrementele conținând paraziți infestanți. *T. cruzi* poate fi transmisă și prin transfuzia de sânge donat de persoane infestate, prin transplantul de organ, de la mamă la făt, prin ingestia de alimente și apă contaminate și în urma accidentelor de laborator.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Infestația inițială de la locul inoculării parazitului este caracterizată prin modificări histologice locale care includ prezența paraziților în leucocite și în celulele din țesutul subcutanat și edem interstițial, infiltrat limfocitar și hiperplazia reactivă a ganglionilor limfatici adiacenți. După diseminarea microorganismelor pe cale limfatică și sangvină, în principal țesuturile musculare (inclusiv miocardul) **(Fig. 123-1)** și celulele ganglionare pot fi sever parazitate. Pseudochisturile caracteristice, observate în secțiunile din țesuturile infestate, sunt agregate intracelulare de paraziți care se înmulțesc.

Cordul este organul cel mai frecvent afectat la indivizii cu infestație cronică cu *T. cruzi* care dezvoltă manifestări clinice. Modificările cuprind subțierea pereților ventriculari, dilatare biventriculară, anevrisme apicale și trombusuri murale. Infiltratul limfocitar diseminat, fibroza interstițială difuză și atrofia celulelor miocardice sunt prezente deseori, dar paraziții sunt decelați rar în țesutul miocardic prin metodele histologice convenționale. Afectarea sistemului de conducere implică cel mai frecvent ramurile dreaptă și stângă anterioară ale fasciculului His. În boala Chagas cronică a tractului gastrointestinal (mega-boală), esofagul și

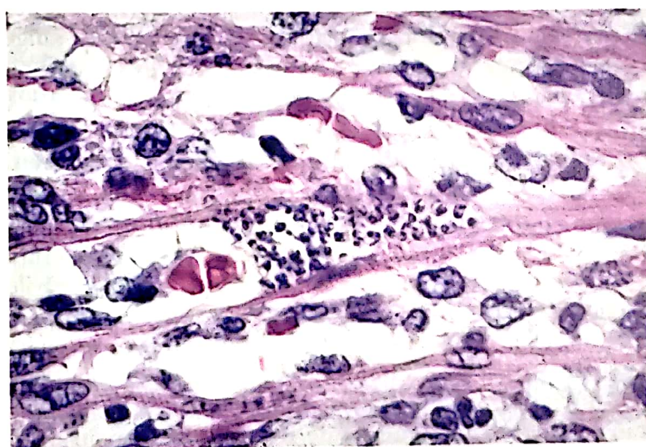


FIGURA 123-1
***Trypanosoma cruzi* în miocardul unui copil care a decedat din cauza miocarditei acute Chagas.** Un miocit infestat care conține câteva zeci de amastigote *T. cruzi* este reprezentat în centrul câmpului (hematoxilină-eozină, 900×).

colonul pot prezenta grade variate de dilatare. La examenul microscopic se observă leziuni inflamatorii focale cu infiltrat limfocitar, iar numărul neuronilor din plexul mienteric poate fi marcat redus. Dovezile acumulate implică persistența paraziților și inflamația cronică însoțitoare – mai degrabă decât mecanismele autoimune – drept fundamentul histopatologic la pacienții cu infestație cronică cu *T. cruzi*.

EPIDEMIOLOGIE



T. cruzi este întâlnită doar în cele două Americi. Mamiferele sălbatice și domestice care adăpostesc *T. cruzi* și triatominele infestate sunt distribuite sporadic din sudul Statelor Unite până în sudul Argentinei. Oamenii intervin în ciclul de transmitere atunci când vectorii infestați se cuibăresc în casele primitive din lemn, chirpici și piatră, întâlnite frecvent în mare parte din America Latină. Prin urmare, infestația omului cu *T. cruzi* este o problemă de sănătate în principal în zonele rurale sărace din Mexic, America Centrală și de Sud. Cele mai multe infestații noi cu *T. cruzi* din mediul rural apar la copii, dar incidența nu este cunoscută deoarece majoritatea cazurilor rămân nediagnosticate. În trecut, transmiterea *T. cruzi* asociată cu transfuziile a fost o problemă gravă de sănătate publică în multe țări endemice. Totuși, cu câteva excepții notabile, transmiterea pe această cale a fost eliminată în esență, după implementarea de programe eficiente de testare a sângelui donat. S-au descris câteva zeci de pacienți cu infecție cu HIV și infestație cronică cu *T. cruzi*, la care aceasta din urmă s-a reactivat. Aceștia s-au prezentat, de obicei, cu abcese cerebrale cu *T. cruzi*, manifestare a bolii care nu apare la persoanele imunocompetente. În prezent, se estimează că 8 milioane de persoane sunt infestate cronic cu *T. cruzi* și că anual se produc 14 000 de decese din cauza acestei boli. Morbiditatea și mortalitatea adiacente fac boala Chagas cea mai importantă afecțiune parazitară din America Latină.

În ultimii ani, rata transmiterii *T. cruzi* a scăzut marcat în câteva țări endemice ca rezultat al programelor de succes implicând controlul vectorilor, testarea băncilor de sânge și educarea populațiilor cu risc. Acest progres s-a datorat în principal unui program major, care a început în 1991 în țările din „conul de sud" al Americii de Sud (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brazilia, Chile și Argentina). Uruguay și Chile au fost declarate fără transmitere prin speciile de vectori principali (*Triatoma infestans*) la sfârșitul anilor 1990, iar Brazilia în 2006. Trasmiterea s-a redus marcat și în Argentina. Programe de control asemănătoare au fost inițiate în țările din nordul Americii de Sud și în cele din America Centrală.

Boala Chagas acută este rară în SUA. Au fost raportate cinci cazuri de transmitere autohtonă și cinci cazuri de transmitere prin transfuzii sanguine. În plus, *T. cruzi* a fost transmisă la cinci primitori de transplant de organ de la trei donatori infestați cu *T. cruzi*. Doi dintre primitori s-au infestat după transplant cardiac. Boala Chagas acută nu a fost raportată la turiștii care au revenit în SUA din America Latină, deși s-au raportat trei astfel de cazuri în Europa. În schimb, prevalența infestațiilor cronice cu *T. cruzi* a crescut considerabil în Statele Unite în ultimii ani. Se estimează că în SUA locuiesc în prezent 23 de milioane de imigranți din țări endemice pentru boala Chagas, dintre care 17 milioane sunt mexicani. Numărul total de persoane infestate cu *T. cruzi* care locuiesc în Statele Unite este estimat la 300 000. Testarea rezervei de sânge din SUA pentru infestarea cu *T. cruzi* a început în ianuarie 2007. Prevalența totală a infestației cu *T. cruzi* printre donatori este de aproximativ 1 la 29 000 și până la momentul actual au fost identificați peste 1 200 de donatori infestați, care au interdicție permanentă de a dona (vezi „Diagnostic").

EVOLUȚIE CLINICĂ

Primele semne ale bolii Chagas acute apar la cel puțin o săptămână după invazia paraziților. Atunci când microorganismul intră printr-o leziune cutanată, poate apărea o zonă tumefiată, eritematoasă și indurată (chagom), însoțită de limfadenopatie locală. *Semnul Romaña*, caracteristic pentru boala Chagas acută – edemul nedureros unilateral al țesuturilor palpebrale și perioculare – poate apărea când poarta de intrare este conjunctiva. Aceste semne locale inițiale pot fi urmate de stare generală alterată, febră, anorexie și edem al feței și al extremităților inferioare. Pot apărea limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie. Rareori se dezvoltă miocardita severă; majoritatea deceselor din boala Chagas acută sunt datorate insuficienței cardiace. Semnele neurologice nu sunt frecvente, dar meningoencefalita apare ocazional, mai ales la copiii cu vârsta sub 2 ani. De obicei, semnele și simptomele acute se remit spontan în 4–8 săptămâni la aproape toți pacienții, care după aceea intră în faza asimptomatică sau nedeterminată a infestației cronice cu *T. cruzi*.

Simptomatologia bolii Chagas cronice devine evidentă după ani sau chiar decenii de la infestația inițială. Cordul este frecvent interesat, iar simptomele sunt produse de tulburările de ritm, cardiomiopatia segmentară sau dilatativă și tromboembolie. Blocul de ramură dreaptă este anomalia electrocardiografică cea mai frecventă, dar deseori sunt întâlnite și alte tipuri de blocuri intraventriculare și atrioventriculare, extrasistole ventriculare și tahi- sau bradiaritmii. Cardiomiopatia are deseori ca rezultat insuficiență cardiacă biventriculară, cu predominanță dreaptă în stadiile avansate. Poate surveni embolizarea cerebrală sau a altor regiuni prin trombusuri murale. Moartea subită este principala cauză de deces în boala Chagas cardiacă. Pacienții cu megaesofag suferă de disfagie, odinofagie, durere toracică și regurgitații. Aspirația poate surveni (în special în timpul somnului) la pacienții cu disfuncție esofagiană severă, fiind frecvente episoadele repetate de pneumonie de aspirație. Pierderea ponderală, cașexia și infecția pulmonară pot duce la deces. Pacienții cu megacolon acuză dureri abdominale și constipație cronică, ce predispune la formarea de fecaloame. Megacolonul în stadiu avansat poate produce ocluzie, volvulus, septicemie și deces.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul bolii Chagas necesită detectarea paraziților. Examenul microscopic al sângelui anticoagulat proaspăt sau al supernatantului leuco-trombocitar este cea mai simplă



cale de a pune în evidență microorganismele mobile. Paraziții pot fi puși în evidență și în frotiul sangvin sau în picătura groasă colorate Giemsa. Tuburile de microhematocrit conținând portocaliu de acridină drept colorant pot fi utilizate în același scop. Când sunt utilizate de personal calificat, aceste metode au rezultat pozitiv la o proporție mare din cazurile de boală Chagas acută. Analizele serologice nu sunt utile în diagnosticarea bolii Chagas acute.

Diagnosticul bolii Chagas cronice se realizează prin detectarea anticorpilor IgG specifici, care se leagă de antigenii *T. cruzi*. Identificarea parazitului nu are o importanță foarte mare. În America Latină sunt disponibile în comerț aproximativ 30 de teste, inclusiv câteva bazate pe antigeni recombinați. Deși acestea au, de obicei, o sensibilitate bună și specificitate acceptabilă, pot apărea reacții fals-pozitive, în special în serurile pacienților cu alte boli parazitare sau autoimune. În plus, testele de confirmare au reprezentat o problemă persistentă. Din acest motiv, Organizația Mondială a Sănătății recomandă ca probele să fie testate prin cel puțin două metode și pentru fiecare test să existe pentru comparare seruri pozitive și negative de referință, bine caracterizate. Analiza prin precipitare radioimună (RIPA Chagas) este o metodă de confirmare foarte sensibilă și specifică pentru detectarea anticorpilor de *T. cruzi* (aprobată de Amendamentul pentru Îmbunătățirea Laboratorului Clinic și disponibilă în laboratorul autorilor). În decembrie 2006, FDA din SUA a aprobat un test pentru testarea donatorilor de sânge și organe pentru infestația cu *T. cruzi* (Sistemul de testare Ortho ELISA a *T. cruzi*, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). Din ianuarie 2007, marea majoritate a donatorilor de sânge din SUA au fost testați cu testul Ortho, iar unitățile pozitive au fost supuse testului de confirmare RIPA Chagas. Al doilea test pentru screeningul donatorilor a fost aprobat de FDA în aprilie 2010 (Testul Abbott PRISM® Chagas, Laboratoarele Abbott, Abbott Park, IL). A fost studiată intens utilizarea testului PCR în detecția ADN-ului *T. cruzi* la pacienții infestați cronic. Sensibilitatea acestei abordări nu s-a dovedit mult mai mare decât a serologiei și nu sunt disponibile în comerț teste PCR.

TRATAMENT Boala Chagas

Tratamentul bolii Chagas nu este satisfăcător încă. De mulți ani, doar două medicamente – nifurtimox și benznidazol – sunt disponibile în acest scop. Din păcate, ambele au eficacitate mică și pot cauza efecte adverse deranjante.

În boala Chagas acută, nifurtimox reduce semnificativ durata simptomelor și parazitemia și scade mortalitatea. Cu toate acestea, studii limitate au arătat că doar 70% dintre infestațiile acute sunt vindecate parazitologic printr-o cură completă de tratament. Reacțiile adverse frecvente ale nifurtimoxului includ anorexia, greața, vărsăturile, pierderea ponderală și durerile abdominale. Reacțiile neurologice la medicament pot include agitația, dezorientarea, insomnia, fasciculațiile, parestezIile, polinevrita și crizele convulsive. Aceste simptome dispar, de obicei, prin reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului. Doza recomandată este 8-10 mg/kgc pe zi pentru adulți, 12,5-15 mg/kgc pe zi pentru adolescenți și 15-20 mg/kgc pe zi pentru copiii cu vârsta între 1 și 10 ani. Medicamentul trebuie administrat oral, divizat în patru doze pe zi, iar tratamentul trebuie continuat timp de 90-120 de zile. Nifurtimox este disponibil la Serviciul pentru Medicamente, CDC, Atlanta (tel. 404-639-3670).

Eficacitatea benznidazolului este asemănătoare sau chiar superioară celei a nifurtimoxului. S-a raportat o rată de vindecare de 90% printre nou-născuții infestați congenital, tratați în primul an de viață. Efectele adverse cuprind erupție, neuropatie periferică și, rar, granulocitopenie. Dozajul oral recomandat este de 5 mg/kgc pe zi, timp de 60 zile, la adulți și 5-10 mg/kgc pe zi, timp de 60 de zile, la copii, cu administrare divizată în două-trei doze. Benznidazolul este considerat medicamentul de elecție în America Latină.



S-a dezbătut mult timp dacă adulții cu boala Chagas în faza nedeterminată sau simptomatică cronică ar trebui tratați cu nifurtimox sau benznidazol. În centrul controversei stă faptul că ratele de vindecare parazitologică la persoanele infestate cronic sunt mult inferioare celor ale pacienților cu infestație acută sau cronică recentă. Nu există dovezi convingătoare din studiile controlate randomizate care să indice că tratamentul cu nifurtimox sau benznidazol al adulților în fazele nedeterminată sau simptomatică cronică ar reduce apariția și progresia simptomelor sau rata mortalității. Pe baza rezultatelor unor studii observaționale, un grup de experți convocat de CDC în 2006 a recomandat ca adulții cu vârsta sub 50 de ani cu presupusă infestație cu *T. cruzi* nedeterminată, de lungă durată – sau chiar cu boală ușoară sau moderată – să primească tratament. Un studiu amplu, randomizat (studiul multicentric BENEFIT), proiectat să măsoare eficacitatea clinică și antiparazitară a benznidazolului la adulți (cu vârste de 18-75 de ani) cu boală cardiacă Chagas cronică (fără leziuni avansate) s-a desfășurat în Brazilia, Argentina, Columbia și Bolivia, primele rezultate fiind disponibile din 2012. Pe de altă parte, studii randomizate au arătat că tratamentul copiilor este util, iar consensul actual al autorităților din America Latină este că toate persoanele infestate cu *T. cruzi* cu vârsta de până la 18 ani și toți adulții cunoscuți ca fiind recent infestați trebuie să primească benznidazol sau nifurtimox.

Utilitatea azolilor antifungici în tratamentul bolii Chagas a fost studiat pe animalele de laborator și într-o măsură mai mică, pe oameni. Până în prezent, niciunul dintre aceste medicamente nu a avut activitate anti-*T. cruzi* care să justifice utilizarea la om. Câteva medicamente mai noi din această clasă par promițătoare în studiile pe animale și probabil vor fi supuse studiilor pe oameni în viitorul apropiat.

Pacienții care dezvoltă boală cardiacă și/sau gastrointestinală în asociere cu infestația cu *T. cruzi* trebuie îndru-

mați la specialiștii adecvați pentru evaluarea ulterioară și tratament. Transplantul cardiac este o opțiune pentru pacienții cu cardiomiopatie chagasică în stadiu terminal; în Brazilia și SUA s-au efectuat mai mult de 150 de asemenea transplanturi. Rata de supraviețuire printre primitorii de transplant cardiac în boala Chagas pare mai mare decât printre persoanele care primesc transplant din alte motive. Acest prognostic mai bun poate fi datorat faptului că leziunile sunt limitate la inimă la majoritatea pacienților cu boală Chagas cronică simptomatică.

PROFILAXIE

Deoarece tratamentul medicamentos are limitări și nu sunt disponibile vaccinuri, controlul transmiterii *T. cruzi* în țările endemice depinde de reducerea populațiilor de insecte vector din domiciliu, prin folosirea spray-urilor insecticide și ameliorarea condițiilor de locuit, și de educația persoanelor aflate la risc. După cum este menționat mai sus, aceste măsuri, combinate cu testarea serologică a donatorilor de sânge, au redus marcat transmiterea parazitului în multe țări endemice. Turiștii trebuie să evite dormitul în casele părăginite din regiunile rurale ale țărilor endemice. Plasele de țânțari și repelenții insectelor furnizează protecție suplimentară.



Din cauza potențialelor consecințe grave ale infestației cronice cu *T. cruzi*, este prudent ca toți imigranții din regiunile endemice, care locuiesc în SUA, să fie testați pentru aceasta. Identificarea pacienților purtători ai parazitului ar permite monitorizarea electrocardiografică, care poate fi importantă deoarece pacienții cu tulburări de ritm amenințătoare pot beneficia de pacemaker. Posibilitatea transmiterii congenitale este un alt motiv pentru screening. *T. cruzi* este clasificată drept agent de grup de risc 2 în SUA și 3 în unele țări europene. Personalul de laborator trebuie să poarte echipament de protecție în concordanță cu nivelul de risc din zonă, în timp ce lucrează cu parazitul sau cu vectorii infestați.

BOALA SOMNULUI

DEFINIȚIE

Boala somnului sau tripanozomiaza africană umană (TAU) este produsă de protozoarul flagelat aparținând complexului *T. brucei*, fiind transmisă la om de musca țețe. La pacienții netratați, tripanozomele produc inițial o boală febrilă, urmată după luni sau ani de afectare neurologică progresivă și deces.

PARAZIȚII ȘI TRANSMITEREA ACESTORA

Formele de boală a somnului din Africa de Est (*rhodesiense*) și din Africa de Vest (*gambiense*) sunt determinate de două subspecii de tripanozome, *T. brucei rhodesiense*, respectiv *T. brucei gambiense*. Aceste subspecii nu pot fi diferențiate din punct de vedere morfologic, dar produc boli care din punct de vedere epidemiologic și clinic sunt distincte (**Tabelul 123-1**). Paraziții sunt transmiși de muștele țețe hematofage din genul *Glossina*. Insectele devin infestate prin ingestia sângelui de la gazdele mamifere infestate. După mai multe cicluri de multiplicare în intestinul mijlociu al vectorului, paraziții migrează în glandele salivare. Transmiterea lor are loc prin inocularea acestora într-o gazdă mamifer cu ocazia prânzului hematogen ulterior. Tripanozomele injectate se multiplică în sânge (**Fig. 123-2**) și în alte spații extracelulare, reușind, prin variație antigenică, să eludeze mecanismele imune de distrugere ale gazdelor mamifere perioade îndelungate, acest proces producându-se prin modificarea periodică a structurii antigenice a glicoproteinelor de suprafață ale microorganismelor.

PATOGENEZĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

La aproximativ o săptămână sau mai mult după înțepătura muștei țețe infestate poate să apară o leziune inflamatorie autolimitată (șancru tripanozomial). Ulterior se dezvoltă o boală febrilă sistemică, pe măsură ce paraziții sunt diseminați în circulația limfatică și sangvină. Tripanozomiaza africană umană sistemică fără interesarea sistemului nervos central poartă în general denumirea de *boală în stadiul I*. În această etapă apare limfadenopatie diseminată și splenomegalie, reflectând proliferarea marcată limfocitară și histiocitară și invadarea celulelor morulare, care sunt

TABELUL 123-1

COMPARAȚIE ÎNTRE TRIPANOZOMIAZA VEST-AFRICANĂ ȘI CEA EST-AFRICANĂ

CRITERIUL DE COMPARAȚIE	VEST-AFRICANĂ (*GAMBIENSE*)	EST-AFRICANĂ (*RHODESIENSE*)
Microorganismul	*T. b. gambiense*	*T. b. rhodesiense*
Vectorii	Muște țețe (grupul palpalis)	Muște țețe (grupul morsitans)
Rezervorul primar	Oameni	Antilope și bovine
Afectarea omului	Cronică (afectare a SNC tardivă)	Acută (afectare a SNC precoce)
Durata bolii	Luni-ani	<9 luni
Limfadenopatii	Accentuate	Minime
Parazitemia	Mică	Mare
Diagnosticarea prin inoculare la rozătoare	Nu	Da
Epidemiologia	Populații rurale	Muncitorii în zone sălbatice, populații rurale, turiști din parcurile de vânătoare

Abrevieri: SNC, sistemul nervos central
Sursă: Retipărit cu permisiune de la LV Kirchhoff în GL Mandell et al (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010

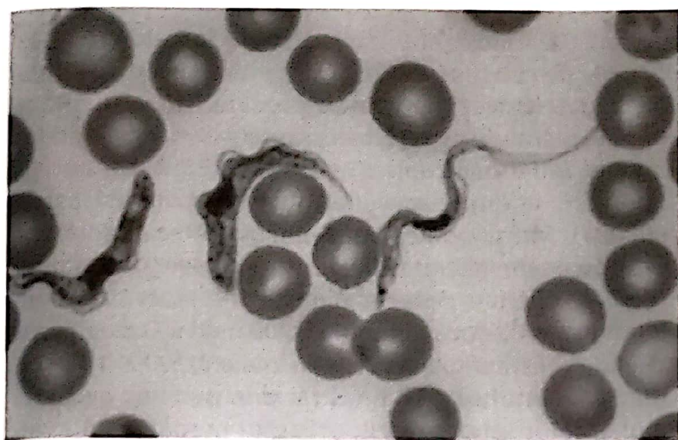


FIGURA 123-2
Paraziți *Trypanosoma brucei rhodesiense* în sânge de șobolan. Se consideră că parazitul subțire este forma care se multiplică în gazdele mamifere, în timp ce formele mai groase nu sunt divizibile și sunt capabile de infestarea vectorilor insecte (Giemsa, 1200×). *(Prin amabilitatea Dr. G. A. Cook, Madison, WI; cu permisiune.)*

plasmocite ce pot fi implicate în producerea de IgM. La nivelul ganglionilor limfatici și al splinei se poate dezvolta o endarterită cu infiltrație perivasculară, atât limfocitară, cât și parazitară. Miocardita apare frecvent la pacienții cu boală în stadiul I, în special în infestațiile cu *T. b. rhodesiense*.

Manifestările hematologice care însoțesc TAU stadiul I cuprind leucocitoză moderată, trombocitopenie și anemie. O constatare constantă este prezența nivelurilor ridicate de imunoglobuline, constând în principal din IgM policlonale, deseori fiind decelați anticorpii heterofili, anticorpii anti-ADN și factorul reumatoid. Nivelurile ridicate de complexe antigen-anticorp pot juca un rol în lezarea tisulară și în creșterea permeabilității vasculare, care facilitează diseminarea paraziților.

Boala în stadiul II implică invazia SNC. Prezența tripanozomelor în zona perivasculară este însoțită de un bogat infiltrat de mononucleare. Modificările lichidului cefalorahidian (LCR) includ creșterea presiunii, creșterea concentrației totale a proteinelor și pleiocitoza. În plus, în LCR sunt găsite frecvent tripanozome.

EPIDEMIOLOGIE



Tripanozomele care produc boala somnului sunt întâlnite doar în Africa subsahariană. După eradicarea aproape totală a afecțiunii, la mijlocul anilor 1960, a urmat reapariția sa în anii 1990, în principal în Uganda, Sudan, Republica Centrafricană, Republica Democrată Congo și Angola. Deși creșterea ulterioară a activitățior de combatere a redus incidența în multe zone endemice, Organizația Mondială a Sănătății a estimat că au fost 50 000-70 000 de cazuri noi în 2004, marea majoritate cauzate de *T. b. gambiense*. Aproximativ 50 de milioane de persoane sunt la risc de TAU.

Oamenii sunt singurul rezervor de *T. b. gambiense*, ce apare în focare larg distribuite din pădurile tropicale ale Africii Centrale și de Vest. Tripanozomiaza cu *T. gambiense* este în principal o problemă a populațiilor din zonele rurale; turiștii sunt rareori infestați. Speciile de antilope care tolerează tripanozomele din savana și pădurile din Africa Centrală și de Est sunt rezervorul principal de *T. b. rhodesiense*. Și bovinele pot fi infestate cu această specie de tripanozome sau altele, dar în general mor din cauza parazitului. Oamenii se infestează cu *T. b. rhodesiense* numai accidental, mai ales când lucrează în (sau vizitează) zonele cu animale vânate infestate și vectori, deoarece riscul îl reprezintă contactul cu musca țețe care se hrănește din animalele sălbatice. Anual se raportează la CDC aproximativ unul sau două cazuri importate de TAU dobândită în parcurile din Africa de Est.

EVOLUȚIE CLINICĂ

La anumiți pacienți, la locul de inoculare a parazitului apare un șancru dureros dat de tripanozome. Diseminarea hematogenă și limfatică (boala în stadiul I) este marcată prin debutul febrei. În mod tipic, puseurile febrile înalte pe durata mai multor zile sunt separate de perioade afebrile. Limfadenopatia este marcată în tripanozomiaza cu *T. b. gambiense*. Ganglionii sunt discreți, mobili, de consistență elastică și nedureroși la palpare. Ganglionii cervicali sunt deseori vizibili, iar limfadenopatia din triunghiul cervical posterior sau *semnul Winterbottom* este o caracteristică clasică. Pruritul și erupțiile maculopapuloase sunt frecvente. Semnele inconstante cuprind starea generală alterată, cefaleea, artralgiile, pierderea ponderală, edemul, hepatosplenomegalia și tahicardia. Diagnosticul diferențial al TAU în stadiul I include multe afecțiuni frecvente la tropice și asociate cu febră. Trebuie luate în considerare infecția cu HIV, malaria și febra tifoidă, frecvente la populațiile aflate la risc de TAU.

Invazia SNC (boala în stadiul II) este caracterizată prin dezvoltarea insidioasă a manifestărilor neurologice variabile, însoțite de modificări progresive ale LCR. Se dezvoltă un tablou de indiferență progresivă și somnolență diurnă (de unde denumirea „boala somnului"), uneori alternând cu agitație și insomnie nocturnă. Privirea apatică însoțește pierderea spontaneității, iar vorbirea poate deveni întreruptă și neinteligibilă. Semnele extrapiramidale pot cuprinde mișcări coreiforme, tremurături și fasciculații. Ataxia este frecventă, iar pacientul poate părea că are boală Parkinson, cu un mers târșit, hipertonie și tremor. În faza finală, afectarea neurologică progresivă duce la comă și deces.

Diferența cea mai izbitoare între TAU formele *gambiense* și *rhodesiense* este aceea că cea din urmă tinde să aibă o evoluție mai acută. În mod tipic, la turiștii cu boală cu *T. b. rhodesiense*, semnele sistemice ale infestației, cum ar fi febra, starea de rău general și cefaleea, apar înaintea sfârșitului călătoriei sau curând după întoarcerea lor acasă. Tahicardia persistentă, fără legătură cu febra, este frecventă inițial în evoluția tripanozomiazei cu *T. b. rhodesiense*, iar decesul poate surveni prin aritmii și insuficiență cardiacă congestivă, înaintea dezvoltării afectării SNC. În general, tripanozomiaza cu *T. b. rhodesiense* netratată duce la deces în decurs de săptămâni sau luni, deseori fără o distincție clară între stadiile hemolimfatic și de interesare a SNC. În schimb, boala cauzată de *T. b. gambiense* poate persista timp de luni sau chiar ani.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv de TAU necesită detectarea parazitului. Dacă șancrul este prezent, acesta trebuie exprimat, lichidul fiind examinat direct prin microscopie optică pentru tripanozomele foarte mobile. De asemenea, lichidul trebuie fixat și colorat cu Giemsa. Materialul obținut prin puncția aspirativă a ganglionilor limfatici realizată în faza inițială a bolii trebuie examinat în mod asemănător. Examinarea preparatelor proaspete și a frotiurilor și a picăturii groase, colorate cu Giemsa, din eșantioane sangvine seriate, este de asemenea utilă. Dacă paraziții nu sunt puși în evidență inițial în sânge, trebuie făcute eforturi ca microorganismele să fie concentrate, ceea ce se poate realiza în tuburi de microhematocrit, conținând portocaliu de acridină. Altfel, poate fi examinat direct la microscop supernatantul leuco-trombocitar, după centrifugarea din 10-15 ml de sânge tratat cu anticoagulant. Probabilitatea de identificare a paraziților în sânge este mai mare în boala în stadiul I decât în stadiul II și mai mare la pacienții cu infestație cu *T. b. rhodesiense*, față de cea cu *T. b. gambiense*. Tripanozomele pot fi întâlnite și în aspiratul medular; acesta poate fi inoculat într-un mediu de cultură lichid, la fel ca și sângele, supernatantul leuco-trombocitar, aspiratele ganglionare și LCR. În cele din urmă, infestația cu *T. b. rhodesiense* poate fi identificată prin inocularea la șoareci sau la șobolani a acestor prelevate, care – când sunt pozitive – au ca rezultat parazitemii evidente în una-două săptămâni. Deși aceasta este o metodă foarte sensibilă pentru decelarea *T. b. rhodesiense*, ea nu poate detecta *T. b. gambiense*, din cauza specificității gazdei.

Examinarea LCR este obligatorie la toți pacienții suspecți de TAU. Modificările LCR care pot fi asociate cu boala în stadiul II includ creșterea celularității mononucleare în LCR, ca și mărirea presiunii de deschidere și a nivelurilor proteinelor totale și a IgM. Tripanozomele pot fi întâlnite în sedimentul de LCR centrifugat. Orice modificare a LCR la un pacient la care s-au identificat tripanozome în alte locuri va fi considerată patognomonică pentru interesarea SNC, trebuind astfel să se administreze tratament specific pentru afectarea SNC. La pacienții cu pleiocitoză a LCR în care nu sunt identificați paraziți, trebuie luate în calcul ca diagnostic diferențial meningita tuberculoasă și infecțiile SNC asociate HIV, precum criptococoza.

Sunt disponibile diverse analize serologice pentru facilitarea diagnosticării TAU, precum testul de aglutinare pe suport (card) pentru tripanozome (CAAT) pentru *T. b. gambiense*, dar sensibilitatea și specificitatea variabilă a acestora impun ca deciziile terapeutice să fie bazate pe evidențierea parazitului. Aceste analize sunt valoroase în anchetele epidemiologice. S-au dezvoltat analize PCR pentru detectarea tripanozomelor africane la om, dar niciuna nu este disponibilă în comerț.

TRATAMENT **Boala somnului**

Medicamentele utilizate pentru tratamentul TAU sunt suramina, pentamidina, eflornitina și compusul organic cu arsenic, melarsoprol. În SUA, acestea pot fi obținute de la CDC. Tratamentul TAU trebuie individualizat în funcție de subspecia infestantă, prezența sau absența afectării SNC, reacțiile adverse și, ocazional, rezistența la medicamente. Alegerea medicamentelor pentru tratamentul TAU este rezumată în **Tabelul 123-2**.

Suramina este foarte eficientă în TAU *rhodesiense* în stadiul I. Totuși, poate avea reacții adverse importante și trebuie administrată sub atenta supraveghere a unui medic. Pentru a detecta hipersensibilitatea, trebuie administrată o doză test de 100-200 mg i.v. Dozajul pentru adulți este de 20 mg/kgc în zilele 1, 5, 12, 18 și 26. Medicamentul este administrat prin perfuzia i.v. lentă a unei soluții apoase 10%, proaspăt preparate. Aproximativ 1 din 20 000 de pacienți prezintă o reacție medicamentoasă imediată, severă și potențial fatală, care constă din greață, vărsături, șoc și convulsii. Reacțiile mai puțin severe cuprind febra, fotofobia, pruritul, artralgiile și erupțiile cutanate. Afectarea renală este cel mai frecvent efect advers important al suraminei. Deseori în cursul tratamentului apare proteinuria tranzitorie. Înaintea fiecărei doze trebuie efectuat examenul sumar de urină, iar medicamentul trebuie întrerupt în cazul creșterii proteinuriei sau prezenței eritrocitelor ori cilindrilor urinari în sediment. Suramina nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală.

Pentamidina este medicamentul de primă linie la pacienții cu TAU *gambiense* în stadiul I. Doza atât pentru adulți, cât și pentru copii este de 4 mg/kgc pe zi, administrată i.m. sau i.v., timp de 7-10 zile. Reacțiile adverse imediate și frecvente includ greața, vărsăturile, tahicardia și hipotensiunea. De obicei, acestea sunt tranzitorii și nu justifică încetarea tratamentului. Alte reacții adverse cuprind nefrotoxicitate, modificarea testelor funcționale hepatice, neutropenie, erupții, hipoglicemie și abcese sterile. Suramina este un agent alternativ pentru TAU *gambiense* în stadiul I.

Eflornitina este foarte eficientă în tratamentul ambelor stadii ale bolii somnului cu *T. gambiense*. În experimentele clinice pe baza cărora FDA a aprobat utilizarea sa, aceasta a vindecat peste 90% din 600 de pacienți cu boală în stadiul II. Schema de tratament recomandată

TABELUL 123-2

TRATAMENTUL TRIPANOZOMIAZELOR AFRICANE UMANE[a]

ORGANISMUL PATOGEN	STADIUL CLINIC	
	I (LCR NORMAL)	II (LCR ANORMAL)
T. brucei gambiense (vest-africană)	Pentamidină Alternativă: Suramină	Eflornitină Alternativă: Melarsoprol
T. brucei rhodesiense (est-africană)	Suramină	Melarsoprol

[a] Pentru doze și durată, vezi în text

Abrevieri: LCR, lichidul cefalorahidian.

este 400 mg/kgc pe zi i.v. divizate în patru doze, timp de două săptămâni. Efectele adverse sunt: diaree, anemie, trombocitopenie, crize convulsive și pierderea auzului. Dozajul crescut și durata îndelungată a tratamentului reprezintă dezavantaje în folosirea eflornitinei pe scară largă. Un studiu randomizat, care a comparat regimul standard cu eflornitină (400 mg/kgc pe zi perfuzată pe parcursul a 6 ore, timp de 14 zile) cu tratamentul combinat nifurtimox-eflornitină (nifurtimox oral, 15 mg/kgc pe zi, timp de 10 zile; plus efloritină, 400 mg/kgc pe zi perfuzată pe parcursul a 12 ore, timp de 7 zile) la adulții cu TAU cu *T. gambiense* în stadiul II a demonstrat eficacitate îmbunătățită și efecte adverse mai reduse în cazul terapiei combinate, făcând-o adecvată ca terapie de primă linie.

Compusul de arsen melarsoprol este medicamentul de elecție pentru tratamentul TAU *rhodesiense* cu interesarea SNC și constituie un agent alternativ pentru boala cu *T. gambiense* în stadiul II. Pentru boala determinată de *rhodesiense*, la adulți, medicamentul trebuie administrat în trei cure, de 3 zile fiecare. Doza este 2-3,6 mg/kgc pe zi, i.v., în trei doze divizate, timp de 3 zile, urmate la o săptămână de 3,6 mg/kgc pe zi, de asemenea în trei doze divizate, timp de 3 zile. Ultima cură este repetată după 7 zile. La pacienții debilitați, suramina este administrată timp de 2-4 zile înaintea începerii tratamentului cu melarsoprol; se recomandă o doză inițială de 18 mg a acestuia din urmă, urmată de creșteri progresive până la doza standard. La copii, trebuie administrată o doză totală de 18-25 mg/kgc în decurs de o lună. Doza inițială de 0,36 mg/kg i.v. trebuie crescută treptat până la maximum 3,6 mg/kgc, la intervale de 1-5 zile, totalizând 9-10 doze. Regimul pentru boala determinată de *T. gambiense* este 2,2 mg/kgc pe zi, i.v., timp de 10 zile.

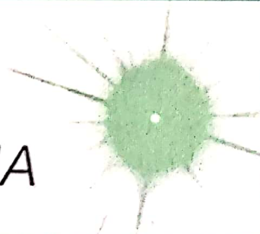
Melarsoprolul este foarte toxic și trebuie administrat cu mare atenție. Pentru a reduce probabilitatea de encefalopatie indusă de medicament, toți pacienții în tratament cu melarsoprol trebuie să primească prednisolon în doză de 1 mg/kgc (până la 40 mg) pe zi, începând cu una-două zile înainte de prima doză de melarsoprol și continuând până la ultima doză. Fără profilaxia cu prednisolon, s-a raportat o incidență a encefalopatiei reactive de până la 18% în unele studii. Manifestările clinice ale encefalopatiei reactive includ febră mare, cefalee, tremor, deficiențe de vorbire, crize convulsive și chiar comă și deces. Tratamentul cu melarsoprol trebuie întrerupt la primele semne ale encefalopatiei, dar poate fi reluat cu atenție, în doze mai mici, la câteva zile după remiterea semnelor. Extravazarea substanței medicamentoase are ca rezultat reacții locale intense. Pot surveni vărsături, durere abdominală, nefrotoxicitate și lezarea miocardică.

PROFILAXIE

În Africa, TAU reprezintă o problemă complexă de sănătate publică și epizootică. S-au realizat progrese considerabile în anumite regiuni prin intermediul programelor de control axate pe eradicarea vectorilor și tratamentul medicamentos al persoanelor infestate. Oamenii pot reduce riscul îmbolnăvirii de tripanozomiază prin: evitarea regiunilor despre care se știe că adăpostesc insecte infestate, purtarea veșmintelor protectoare și folosirea substanțelor repelente pentru insecte. Nu este recomandată chimioprofilaxia și nu este disponibil niciun vaccin pentru prevenirea transmiterii paraziților.

CAPITOLUL 124

INFESTAȚIILE CU *TOXOPLASMA*



Kami Kim ■ Lloyd H. Kasper

DEFINIȚIE

Toxoplasmoza este produsă de infestația cu *Toxoplasma gondii*, protozoar cu parazitism obligatoriu intracelular. Infestația acută dobândită după naștere poate fi asimptomatică, dar se consideră că determină persistența cronică pe viață a chisturilor în țesuturile gazdei. Atât în toxoplasmoza acută, cât și în cea cronică, parazitul este responsabil de dezvoltarea bolii clinic manifeste, incluzând limfadenopatia, encefalita, miocardita și pneumonita. Toxoplasmoza congenitală este o infestație a nou-născuților, produsă prin trecerea transplacentară

a parazitului de la mama infestată la făt. Acești copii pot fi asimptomatici la naștere, dar manifestă mai târziu o gamă largă de semne și simptome, incluzând corioretinită, strabism, epilepsie și retard psihomotor. La indivizii imunocompetenți, toxoplasmoza se poate manifesta și ca boală acută (tipic corioretinită) asociată consumului de alimente sau apă contaminate.

ETIOLOGIE

T. gondii este o coccidie intracelulară, care infestează atât păsări, cât și mamifere. Ciclul vital al *T. gondii* prezintă două stadii distincte **(Fig. 124-1)**. În stadiul *nonfelin*, chisturile tisulare care conțin bradizoiți sau oochisturi sporulate sunt înghițite de o gazdă intermediară (de ex. om, șoarece, oaie, porc sau pasăre). Chistul este digerat rapid de secrețiile gastrice cu pH acid. Bradizoiții sau sporozoiții sunt eliberați, pătrund în epiteliul intestinului subțire și se transformă în tahizoiți cu diviziune rapidă. Tahizoiții sunt capabili să infesteze și să se multiplice în toate celulele mamiferelor, cu excepția eritrocitelor. Odată atașat de celula gazdă, parazitul penetrează celula și formează o vacuolă parazitoforă în interiorul căreia se divide. Replicarea parazitului continuă până când numărul paraziților din celulă atinge masa critică și celula se rupe, eliberând paraziții, care infestează celulele din jur. Ca urmare a acestui proces, organul infestat va prezenta în curând semne citopatologice. Majoritatea tahizoiților sunt eliminați cu ajutorul reacțiilor imune mediate umoral și celular ale gazdei. Chisturile tisulare conținând mulți bradizoiți se dezvoltă la 7-10 zile după infestația tahizoitică sistemică. Acestea apar într-o varietate de organe ale gazdei, dar persistă în principal în sistemul nervos central (SNC) și mușchi. Dezvoltarea acestui stadiu cronic încheie etapa nonfelină a ciclului vital. Infestația activă la gazda imunocompromisă apare cel mai probabil din cauza eliberării spontane de paraziți închistați, care suferă o transformare rapidă în tahizoiți în SNC.

Stadiul principal (*felin*) din ciclul de viață al parazitului se desfășoară la pisică (gazda definitivă) și la animalele pe care aceasta le vânează. Faza sexuată a parazitului este definită prin formarea oochisturilor în gazda felină. Acest ciclu enteroepitelial începe prin ingestia chisturilor tisulare cu bradizoiți și culminează (după câteva stadii intermediare) cu producerea gameților. Fuziunea gameților produce un zigot, care se acoperă cu un perete rigid și este apoi excretat în materiile fecale, sub formă de oochist nesporulat. După 2-3 zile de expunere la aer la temperatura ambiantă, oochistul neinfecțios sporulează, producând opt noi sporozoiți descendenți. Oochistul sporulat poate fi ingerat de o gazdă intermediară, cum ar fi o persoană care curăță litiera pisicii sau porcul care scurmă în ogradă. Aceasta este gazda intermediară în care *T. gondii* își încheie ciclul vital. Se consideră că oochisturile sporulate, care sunt rezistente în mediul înconjurător și foarte infecțioase, reprezintă sursa epidemiilor transmise prin apă, cum sunt cele raportate în Victoria (capitala Columbiei Britanice, Canada) și în America de Sud.

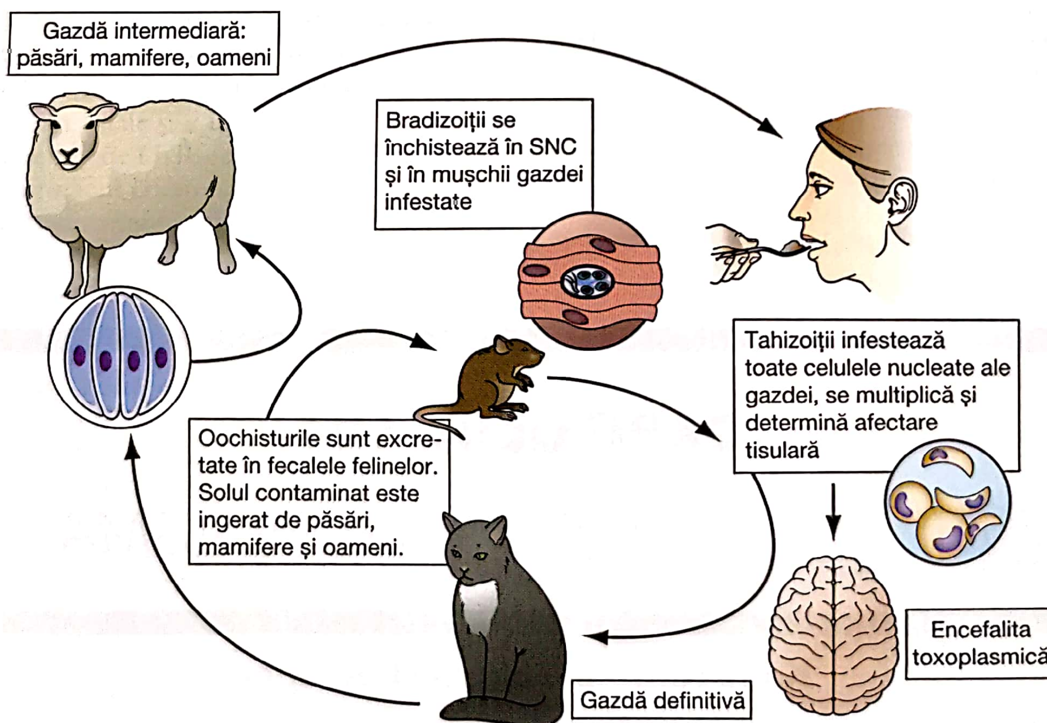


FIGURA 124-1
Ciclul vital al *Toxoplasma gondii*. Pisica este gazda definitivă în care se finalizează faza sexuată a ciclului. Oochisturile eliminate în fecalele de pisică pot infesta o gamă largă de animale, incluzând păsări, rozătoare, animale domestice ierbivore și oameni. Bradizoiții întâlniți în mușchii animalelor destinate uzului alimentar pot infesta oamenii care mănâncă produse de carne insuficient preparate termic, mai ales din miel sau porc. Deși afectarea umană poate avea multe forme, infestația congenitală și encefalita prin reactivarea infestației latente în creierul persoanelor imunodeprimate sunt cele mai importante manifestări. SNC, sistemul nervos central. (*Prin amabilitatea lui Dominique Buzoni-Gatel, Institutul Pasteur, Paris; cu permisiune.*)

EPIDEMIOLOGIE



T. gondii infestează o gamă largă de mamifere și păsări. Seroprevalența sa depinde de populația locală și de vârsta acesteia. În general, condițiile climatice aride calde sunt asociate cu o prevalență redusă a infestației. În SUA și în cele mai multe țări europene, seroprevalența crește cu vârsta și cu expunerea. De exemplu, în SUA, 5-30% dintre persoanele cu vârsta între 10 și 19 ani și 10-67% dintre cele de peste 50 de ani prezintă dovezi serologice ale expunerii. În America Centrală, Franța, Turcia și Brazilia, seroprevalența este mai crescută. Datorită creșterii conștientizării infestațiilor transmise prin alimente, prevalența seropozitivității a scăzut global. Anual, în Statele Unite apar aproximativ 2100 de cazuri de encefalită toxoplasmică.

TRANSMITERE

Transmiterea orală

Principala sursă a infestației cu *T. gondii* la om rămâne neclară, dar se consideră că transmiterea se face pe cale orală. Ea poate fi pusă pe seama ingestiei fie a oochisturilor sporulate din solul, mâncarea sau apa contaminate, fie a bradizoiților din carnea insuficient preparată termic. În timpul infestației feline acute, o pisică poate excreta până la 100 de milioane de paraziți pe zi. Aceste oochisturi foarte stabile, conținând sporozoiți, sunt foarte infecțioase, putând rămâne viabile în sol sau în apă timp de mulți ani. Persoanele infestate în timpul unei epidemii dovedite a se datora infestației transmise prin oochisturi dezvoltă anticorpi specifici stadiului, anti-oochist/sporozoit.

Copiii și adulții pot dobândi de asemenea infestația de la chisturile tisulare care conțin bradizoiți. Ingestia unui singur chist este suficientă pentru a determina infestația la om. Carnea insuficient preparată termic sau insuficient congelată este o sursă importantă de infestație în țările dezvoltate. În SUA, în produsele din carne de miel și de porc s-au evidențiat chisturi care conțin bradizoiți, dar prevalența generală a *T. gondii* este în continuă scădere. Incidența în carnea de vită este mult mai scăzută, probabil sub 1%. Ingestia directă a chisturilor cu bradizoiți din aceste diverse produse de carne duce la infestația acută.

Transmiterea prin sânge sau organe

Pe lângă transmiterea orală a parazitului, există și cea directă de la un donator seropozitiv la un primitor seronegativ în transplanturile cardiac, cardio-pulmonar, renal, hepatic sau pancreatic. Paraziții viabili pot fi cultivați din sângele refrigerat, necoagulat, acesta putând fi o sursă de infestație pentru persoanele care primesc transfuzii sangvine. A fost raportată reactivarea *T. gondii* la primitori, în transplantul de măduvă osoasă, celule stem hematopoietice și ficat, precum și la persoanele cu SIDA. Deși, în general, titrurile de anticorpi nu sunt utile în monitorizarea infestației cu *T. gondii*, indivizii cu titruri de anticorpi mai mari pot avea un risc relativ mare de reactivare după transplantul de celule stem hematopoietice; așadar, testarea de rutină a sângelui de la acești pacienți prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) poate fi utilă. În final, personalul de laborator se poate infesta după contactul cu ace sau sticlărie contaminate sau cu țesut infestat.

Transmiterea transplacentară

În medie, aproximativ o treime dintre femeile infestate cu *T. gondii* în timpul sarcinii transmit parazitul la făt; restul dau naștere la nou-născuți normali, neinfestați. Dintre diverșii factori care pot determina afectarea fetală, vârsta gestațională la momentul infestației este cea mai importantă (vezi mai departe). Puține date susțin rolul infestației materne reactivate în producerea bolii congenitale, deși au fost raportate cazuri rare de transmitere de către femei cu imunodepresie (de exemplu, cele infectate cu HIV sau care primesc glucocorticoizi în doze mari). Astfel, femeile seropozitive anterior sarcinii sunt de regulă protejate împotriva infestației acute și nu vor da naștere unor copii infestați congenital.

Următoarele indicații generale pot fi utilizate pentru a evalua infestația congenitală. În principiu, nu există riscuri pentru mamele infestate cu ≥6 luni înaintea concepției. Dacă infestația apare la mai puțin de 6 luni înaintea concepției, probabilitatea infestației transplacentare crește odată cu scăderea intervalului dintre infestație și momentul concepției. Dacă mama este infestată în primul trimestru de sarcină, incidența infestației transplacentare este cea mai scăzută (~ 15%), dar boala nou-născutului are severitatea cea mai mare. Dacă infestația maternă apare în cursul celui de-al treilea trimestru, incidența infestației transplacentare este cea mai ridicată (65%), dar de obicei copilul este asimptomatic la naștere. Copiii infestați și care sunt normali la naștere pot avea o incidență mai mare a dificultăților de învățare și a sechelelor neurologice cronice decât cei neinfestați. Doar o proporție mică (20%) de femei infestate cu *T. gondii* prezintă manifestări clinice ale infestației. Adesea, diagnosticul este stabilit inițial când testele serologice de rutină, efectuate după concepție, evidențiază anticorpi specifici.

PATOGENEZĂ

După ingestia de către gazdă fie a chisturilor tisulare care conțin bradizoiți, fie a oochisturilor care conțin sporozoiți, paraziții sunt eliberați din chisturi printr-un proces de digestie. Bradizoiții sunt rezistenți la efectul pepsinei și invadează rapid tractul gastrointestinal al gazdei. În interiorul enterocitelor (sau al altor celule asociate intestinului), parazitul suferă o transformare morfologică, dând naștere tahizoiților invazivi. Acești tahizoiți induc un răspuns de IgA secretoare specifice parazitului. Din tractul gastrointestinal, paraziții sunt diseminați în diverse organe, în special în țesutul limfatic, mușchii scheletici, miocard, retină, placentă și SNC. În aceste locuri, parazitul infestează celulele gazdei, se multiplică și invadează celulele adiacente. În acest mod, apar elementele caracteristice infestației: moartea celulară și necroza focală înconjurată de o reacție inflamatorie acută.

La gazda imunocompetentă, ambele răspunsuri imune – umoral și celular – sunt importante în controlul infestației; virulența paraziților și tropismul tisular pot fi specifici tulpinii. Tahizoiții sunt sechestrați printr-o varietate de mecanisme imune, incluzând inducerea de anticorpi antiparazitari, activarea macrofagelor cu radicali intermediari, producerea de interferon γ (IFN-γ) și stimularea limfocitelor T citotoxice CD8+. Aceste limfocite T antigen-specifice sunt capabile să distrugă atât paraziții extracelulari, cât și celulele țintă infestate cu paraziți. Odată ce tahizoiții sunt eliminați din gazda cu infestație acută, încep să apară chisturi tisulare conținând bradizoiți, de obicei în SNC și în retină. Studiile au indicat că, în celulele infestate ale gazdei, *Toxoplasma* secretă molecule de semnalizare, ce modulează expresia genelor, metabolismul și răspunsul imun ale gazdei.

La gazda imunocompromisă sau la făt, factorii imuni necesari controlului propagării infestației cu tahizoiți sunt absenți. Acest status imun alterat permite persistența tahizoiților și duce la evoluția distrugerii focale, care conduce la insuficiența de organ (de exemplu, encefalită necrozantă, pneumonie și miocardită).

Persistența infestației cu chisturi ce conțin bradizoiți este frecventă la gazda imunocompetentă. Această infestație pe toată durata vieții rămâne de obicei subclinică. Deși bradizoiții se află într-o fază de latență metabolică, în SNC are loc degenerarea și ruptura chisturilor. Acest proces degenerativ, cu dezvoltarea unor noi chisturi care conțin bradizoiți, este cea mai probabilă sursă a infestației recurente la persoanele imunocompromise și cel mai probabil stimul pentru persistența titrurilor de anticorpi la gazda imunocompetentă. Deși conceptul este controversat, s-a considerat că persistența toxoplasmozei ar fi un factor care contribuie la o varietate de boli neuropsihiatrice, inclusiv schizofrenia și tulburarea bipolară. La rozătoare, infestația are sigur efecte semnificative asupra comportamentului, crescând calitatea de prădător.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Moartea celulară și necroza focală datorate replicării tahizoiților provoacă un intens răspuns inflamator mononuclear, în orice țesut sau tip de celulă infestată. Tahizoiții pot fi vizualizați rareori prin colorațiile histopatologice obișnuite ale acestor leziuni inflamatorii. Totuși, imunofluorescența cu anticorpi specifici față de antigenul parazitului poate evidenția chiar microorganismul sau dovada antigenului. În contrast cu acest proces inflamator cauzat de tahizoiți, chisturile conținând bradizoiți produc inflamație doar în primele stadii ale dezvoltării, și chiar ea poate fi răspunsul la prezența antigenilor tahizoiților. Odată ce chisturile ajung la maturitate, procesul inflamator nu mai poate fi detectat și chisturile rămân imunologic inactive în țesutul cerebral, până când se rup.

Ganglionii limfatici

În timpul infestației acute, biopsia ganglionilor limfatici evidențiază elemente caracteristice, cuprinzând hiperplazia foliculară și aglomerările neregulate de macrofage tisulare cu citoplasmă eozinofilică. Granuloamele sunt observate rareori în aceste preparate. Deși tahizoiții nu sunt vizibili de obicei, ei pot fi căutați atât prin subinoculări de țesut infestat la șoareci, care vor dezvolta boala, cât și prin PCR. Amplificarea prin PCR a fragmentelor de ADN ale genelor parazitului *Toxoplasma* este eficientă și sensibilă pentru stabilirea infestării cu tahizoiți a ganglionilor limfatici.

Ochii

La nivelul ochiului, infiltratele cu monocite, limfocite și plasmocite pot produce leziuni uni- sau multifocale. În camera posterioară pot fi observate leziuni granulomatoase și corioretinită, consecutiv retinitei acute necrozante. Alte complicații oculare includ iridociclita, cataracta și glaucomul.

Sistemul nervos central

În timpul afectării SNC, se poate observa meningoencefalită focală sau difuză, cu evidențierea necrozei și a nodulilor microgliali. Encefalita necrozantă la pacienții fără SIDA este caracterizată prin leziuni difuze, mici, cu acumulare de limfocite sau plasmocite alcătuind o masă densă perivasculară în zonele învecinate. La indivizii cu SIDA, pe lângă monocite, limfocite și plasmocite, pot fi prezente și leucocite polimorfonucleare. Chisturile conținând bradizoiți sunt întâlnite frecvent în continuarea marginilor țesutului necrozat. După cum s-a descris anterior, se estimează că în SUA există aproximativ 2 100 de cazuri de ET în fiecare an.

Plămânii și cordul

Dintre pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, 40-70% prezintă afectarea plămânilor și a cordului. Pneumonita interstițială poate apărea la nou-născuți și la pacienții imunocompromiși. Se evidențiază îngroșarea și edemațierea septurilor alveolare, infiltrate cu mononucleare și plasmocite. Această inflamație se poate extinde la peretele endotelial. În membrana alveolară au fost observați tahizoiți și chisturi conținând bradizoiți. Poate apărea și bronhopneumonie supraadăugată, cauzată de alți agenți microbieni. La pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, se observă chisturi și aglomerări de paraziți în țesutul miocardic. Necroza focală înconjurată de celule inflamatoare este asociată cu necroza hialină și cu distrugerea celulelor miocardice. La unii pacienți, pericardita este asociată cu toxoplasmoza.

Tractul gastrointestinal

Cazurile rare de infestație cu *T. gondii* a tractului gastrointestinal uman se manifestă cu ulcerații ale mucoasei. Infestația acută cu anumite tulpini la șoarecii rezultați prin încrucișări selective (C57BL/6) are ca rezultat ileita fatală în 7-9 zile. Această boală inflamatorie intestinală a fost recunoscută la câteva alte specii de mamifere, inclusiv porcii și primatele non-umane. Deși nu a fost bine stabilită asocierea între boala inflamatorie intestinală umană și infestația acută sau recurentă cu *Toxoplasma*, studiile au

La gazda imunocompetentă, ambele răspunsuri imune – umoral și celular – sunt importante în controlul infestației; virulența paraziților și tropismul tisular pot fi specifici tulpinii. Tahizoiții sunt sechestrați printr-o varietate de mecanisme imune, incluzând inducerea de anticorpi antiparazitari, activarea macrofagelor cu radicali intermediari, producerea de interferon γ (IFN-γ) și stimularea limfocitelor T citotoxice CD8+. Aceste limfocite T antigen-specifice sunt capabile să distrugă atât paraziții extracelulari, cât și celulele țintă infestate cu paraziți. Odată ce tahizoiții sunt eliminați din gazda cu infestație acută, încep să apară chisturi tisulare conținând bradizoiți, de obicei în SNC și în retină. Studiile au indicat că, în celulele infestate ale gazdei, *Toxoplasma* secretă molecule de semnalizare, ce modulează expresia genelor, metabolismul și răspunsul imun ale gazdei.

La gazda imunocompromisă sau la făt, factorii imuni necesari controlului propagării infestației cu tahizoiți sunt absenți. Acest status imun alterat permite persistența tahizoiților și duce la evoluția distrugerii focale, care conduce la insuficiența de organ (de exemplu, encefalită necrozantă, pneumonie și miocardită).

Persistența infestației cu chisturi ce conțin bradizoiți este frecventă la gazda imunocompetentă. Această infestație pe toată durata vieții rămâne de obicei subclinică. Deși bradizoiții se află într-o fază de latență metabolică, în SNC are loc degenerarea și ruptura chisturilor. Acest proces degenerativ, cu dezvoltarea unor noi chisturi care conțin bradizoiți, este cea mai probabilă sursă a infestației recurente la persoanele imunocompromise și cel mai probabil stimul pentru persistența titrurilor de anticorpi la gazda imunocompetentă. Deși conceptul este controversat, s-a considerat că persistența toxoplasmozei ar fi un factor care contribuie la o varietate de boli neuropsihiatrice, inclusiv schizofrenia și tulburarea bipolară. La rozătoare, infestația are sigur efecte semnificative asupra comportamentului, crescând calitatea de prădător.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Moartea celulară și necroza focală datorate replicării tahizoiților provoacă un intens răspuns inflamator mononuclear, în orice țesut sau tip de celulă infestată. Tahizoiții pot fi vizualizați rareori prin colorațiile histopatologice obișnuite ale acestor leziuni inflamatorii. Totuși, imunofluorescența cu anticorpi specifici față de antigenul parazitului poate evidenția chiar microorganismul sau dovada antigenului. În contrast cu acest proces inflamator cauzat de tahizoiți, chisturile conținând bradizoiți produc inflamație doar în primele stadii ale dezvoltării, și chiar ea poate fi răspunsul la prezența antigenilor tahizoiților. Odată ce chisturile ajung la maturitate, procesul inflamator nu mai poate fi detectat și chisturile rămân imunologic inactive în țesutul cerebral, până când se rup.

Ganglionii limfatici

În timpul infestației acute, biopsia ganglionilor limfatici evidențiază elemente caracteristice, cuprinzând hiperplazia foliculară și aglomerările neregulate de macrofage tisulare cu citoplasmă eozinofilică. Granuloamele sunt observate rareori în aceste preparate. Deși tahizoiții nu sunt vizibili de obicei, ei pot fi căutați atât prin subinoculări de țesut infestat la șoareci, care vor dezvolta boala, cât și prin PCR. Amplificarea prin PCR a fragmentelor de ADN ale genelor parazitului *Toxoplasma* este eficientă și sensibilă pentru stabilirea infestării cu tahizoiți a ganglionilor limfatici.

Ochii

La nivelul ochiului, infiltratele cu monocite, limfocite și plasmocite pot produce leziuni uni- sau multifocale. În camera posterioară pot fi observate leziuni granulomatoase și corioretinită, consecutiv retinitei acute necrozante. Alte complicații oculare includ iridociclita, cataracta și glaucomul.

Sistemul nervos central

În timpul afectării SNC, se poate observa meningoencefalită focală sau difuză, cu evidențierea necrozei și a nodulilor microgliali. Encefalita necrozantă la pacienții fără SIDA este caracterizată prin leziuni difuze, mici, cu acumulare de limfocite sau plasmocite alcătuind o masă densă perivasculară în zonele învecinate. La indivizii cu SIDA, pe lângă monocite, limfocite și plasmocite, pot fi prezente și leucocite polimorfonucleare. Chisturile conținând bradizoiți sunt întâlnite frecvent în continuarea marginilor țesutului necrozat. După cum s-a descris anterior, se estimează că în SUA există aproximativ 2 100 de cazuri de ET în fiecare an.

Plămânii și cordul

Dintre pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, 40-70% prezintă afectarea plămânilor și a cordului. Pneumonita interstițială poate apărea la nou-născuți și la pacienții imunocompromiși. Se evidențiază îngroșarea și edemațierea septurilor alveolare, infiltrate cu mononucleare și plasmocite. Această inflamație se poate extinde la peretele endotelial. În membrana alveolară au fost observați tahizoiți și chisturi conținând bradizoiți. Poate apărea și bronhopneumonie supraadăugată, cauzată de alți agenți microbieni. La pacienții cu SIDA decedați în urma toxoplasmozei, se observă chisturi și aglomerări de paraziți în țesutul miocardic. Necroza focală înconjurată de celule inflamatoare este asociată cu necroza hialină și cu distrugerea celulelor miocardice. La unii pacienți, pericardita este asociată cu toxoplasmoza.

Tractul gastrointestinal

Cazurile rare de infestație cu *T. gondii* a tractului gastrointestinal uman se manifestă cu ulcerații ale mucoasei. Infestația acută cu anumite tulpini la șoarecii rezultați prin încrucișări selective (C57BL/6) are ca rezultat ileita fatală în 7-9 zile. Această boală inflamatorie intestinală a fost recunoscută la câteva alte specii de mamifere, inclusiv porcii și primatele non-umane. Deși nu a fost bine stabilită asocierea între boala inflamatorie intestinală umană și infestația acută sau recurentă cu *Toxoplasma*, studiile au



demonstrat recunoașterea infestației de către celule epiteliale intestinale, așa cum este evidențiată prin fosforilarea proteinkinazei activate de mitogen, translocarea factorului nuclear κB și secreția de interleukină 8 (IL-8).

Alte localizări

Modificările anatomopatologice din timpul infestației diseminate sunt similare celor descrise pentru ganglionii limfatici, ochi și SNC. La pacienții cu SIDA, afectarea mușchilor scheletici, a pancreasului, a stomacului și a rinichilor constă în necroză, invazia de către celulele inflamatoare și (rareori) detectarea tahizoiților prin colorațiile obișnuite. Leziunile necrozate întinse pot produce distrugerea tisulară directă. În plus, au fost raportate efecte secundare ale infestației acute a acestor diverse organe, incluzând pancreatita, miozita și glomerulonefrita.

RĂSPUNSUL IMUN AL GAZDEI

La gazda imunocompetentă, infestația acută cu *Toxoplasma* provoacă o cascadă de răspunsuri imune protectoare. *Toxoplasma* pătrunde în gazdă la nivelul mucoasei intestinale și declanșează un răspuns imun al mucoasei, care include producerea de IgA secretoare specifice antigenului. Titrurile serice ale anticorpului IgA având ca țintă p30 (SAG-1) sunt markeri utili pentru toxoplasmoza congenitală și acută. IgA din laptele mamelor cu infestație acută prezintă un titru ridicat de anticorpi anti-*T. gondii*, capabili să blocheze infestația enterocitelor *in vitro*. La șoareci, secrețiile intestinale de IgA anti-parazit sunt crescute și sunt asociate cu inducerea celulelor T mucoase.

În gazdă, *T. gondii* induce rapid niveluri decelabile de anticorpi serici IgM și IgG. La sugarii cu toxoplasmoză congenitală se poate întâlni o gamapatie monoclonală a clasei IgG. Nivelurile IgM pot fi crescute la nou-născutul cu infestație congenitală. Anticorpii policlonali IgG apăruți ca răspuns la infestație distrug paraziții *in vitro* în prezența complementului seric și stau la baza testului de culoare Sabin-Feldman. Totuși, imunitatea mediată celular este principalul răspuns protector declanșat de parazit în timpul infestației gazdei. Macrofagele sunt activate consecutiv fagocitozei paraziților opsonizați cu anticorpi. Această activare poate fi urmată de moartea parazitului, prin procese dependente sau independente de oxigen. Dacă parazitul nu este fagocitat și pătrunde în macrofage prin penetrare activă, el continuă să se multiplice, iar această multiplicare poate reprezenta mecanismul pentru transportul și diseminarea către organe la distanță. *Toxoplasma* stimulează un răspuns IL-12 puternic prin intermediul celulelor dendritice umane. S-a observat necesitatea costimulării prin intermediul CD40/154. Răspunsurile celulelor T CD4+ și CD8+ sunt antigen-specifice și stimulează în continuare producția unei diversități de limfokine importante, care măresc repertoriul limfocitelor T și al celulelor NK (*natural killer*). *T. gondii* este un inductor potent al unui fenotip T_H1, IL-12 și IFN-γ jucând un rol esențial în controlul creșterii parazitului în gazdă. Reglarea răspunsului inflamator este, cel puțin parțial, sub controlul unui răspuns T_H2, care include producerea de IL-4 și IL-10 la indivizii seropozitivi. Atât pacienții asimptomatici, cât și cei cu infestație activă pot prezenta diminuarea raportului dintre limfocitele CD4+ și CD8+. Această modificare poate fi corelată cu un sindrom al bolii, dar nu este asociată neapărat cu prognosticul ei. Clonele de limfocite T umane cu fenotipurile CD4+ și CD8+ sunt citolitice pentru macrofagele infestate cu paraziți. Aceste clone de limfocite T produc citokine care sunt „microbiostatice". IL-18, IL-7 și IL-15 suprareglează producerea de IFN-γ și par să fie importante în timpul infestației acute și cronice. Efectul IFN-γ poate fi paradoxal, cu stimularea răspunsului de subreglare al gazdei, de asemenea.

Deși se crede că infestația cu *T. gondii* la pacienții cu SIDA este recidivantă, determinarea titrurilor de anticorpi nu este utilă, în general, în stabilirea reactivării. Din cauza depleției severe a limfocitelor T CD4+, foarte frecvent nu se observă creșterea titrurilor de anticorpi în timpul exacerbării infestației. Limfocitele T ale pacienților cu SIDA, cu reactivare a toxoplasmozei, sunt incapabile să secrete atât IFN-γ, cât și IL-2. Această modificare a producției acestor citokine imune critice contribuie la persistența infestației. Infestația cu *Toxoplasma* apare de obicei tardiv în evoluția SIDA, când pierderea mecanismelor imune dependente de limfocitele T, și mai ales de celulele T de tip CD8+, devine cea mai accentuată.

MANIFESTĂRI CLINICE

La persoanele cu sistem imun intact, toxoplasmoza acută este de obicei asimptomatică și autolimitată. Această situație poate trece neobservată la 80-90% dintre adulții și copiii cu infestație dobândită. Caracterul asimptomatic al acestei infestări face dificil diagnosticul la mamele infestate în timpul sarcinii. În schimb, gama variată de manifestări clinice observate la copiii infestați congenital include complicații neurologice severe, precum hidrocefalia, microcefalia, retardul mintal și corioretinita. Dacă infestația prenatală este severă, poate apărea insuficiența multiplă de organe, urmată de moartea intrauterină a fătului. La copii și adulți, infestația cronică poate persista pe tot parcursul vieții, cu consecințe minore la gazda imunocompetentă.

Toxoplasmoza la pacienții imunocompetenți



Cea mai frecventă manifestare a toxoplasmozei acute este limfadenopatia cervicală. Ganglionii pot fi unici sau multipli și sunt de obicei nedureroși, mici și au consistență variabilă. Limfadenopatia mai poate fi găsită și în zonele suboccipitale, supraclaviculare, inghinale și mediastinale. Limfadenopatia generalizată apare la 20-30% dintre pacienții simptomatici. Dintre cei cu limfadenopatie, 20-40% au și cefalee, stare generală alterată, fatigabilitate și febră [de obicei cu temperatură <40°C (<104°F)]. O proporție mai mică de pacienți simptomatici prezintă mialgie, durere în gât, durere abdominală, erupție cutanată maculopapuloasă, meningoencefalită și confuzie. Complicațiile, rar asociate cu infestația la gazda imunocompetentă, includ pneumonie, miocardită, encefalopatie, pericardită și polimiozită. Semnele și simptomele asociate cu infestația acută se

remit de obicei în câteva săptămâni, cu toate că limfadenopatia poate persista câteva luni. Într-o epidemie, toxoplasmoza a fost diagnosticată corect doar la 3 din 25 de pacienți care au consultat medicul. Dacă toxoplasmoza ar fi inclusă în diagnosticul diferențial, analizele uzuale de laborator și screeningul serologic ar trebui efectuate înaintea biopsiei ganglionare. În prezent, se apreciază că genotipurile de *T. gondii* frecvente în America de Sud ar fi mai virulente decât cele observate în mod tipic în America de Nord și Europa. Acestea pot fi asociate cu afectare oculară acută sau recurentă la pacienții imunocompetenți. Astfel, un istoric detaliat este foarte important în stabilirea diagnosticului.

De regulă, analizele de laborator uzuale nu sunt modificate, exceptând limfocitoza minimă, creșterea VSH și creșterea nesemnificativă a nivelului seric al transaminazelor. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) la pacienții cu encefalopatie sau meningoencefalită arată creșterea presiunii intracraniene, pleiocitoză mononucleară (10-50 celule/mL), o ușoară creștere a proteinorahiei și (uneori) creșterea nivelului gamaglobulinelor. Amplificarea prin PCR a secvenței țintă a ADN-ului de *Toxoplasma* poate fi benefică. La indivizii cu infestație cronică, LCR este normal.

Infestația pacienților imunodeprimați

Pacienții cu SIDA și cei pe terapie imunosupresivă pentru afecțiuni limfoproliferative prezintă cel mai mare risc de a dezvolta toxoplasmoza acută. Această predilecție poate fi datorată atât reactivării infestației latente, cât și dobândirii paraziților din surse exogene, precum sângele și organele transplantate. La pacienții cu SIDA, se crede că mai mult de 95% dintre cazurile de encefalită toxoplasmică sunt cauzate de reactivarea infestației. În cele mai multe dintre aceste cazuri, encefalita se dezvoltă atunci când numărul limfocitelor T CD4+ scade sub 100/μl. Netratată, boala poate fi rapid fatală la gazdele imunodeprimate. Astfel, pentru a preveni infestația fulminantă sunt necesare diagnosticul corect și inițierea terapiei corespunzătoare.

Toxoplasmoza este o infestație oportunistă majoră a SNC la persoanele cu SIDA. Cu toate că originea geografică este legată de frecvența infestației, ea nu este corelată cu severitatea bolii la gazda imunocompromisă. Persoanele cu SIDA seropozitive pentru *T. gondii* prezintă un risc foarte crescut de encefalită. Înainte de apariția tratamentului antiretroviral (ART) combinat actual, dintre cei 15-40% pacienți cu SIDA din SUA având totodată și infestație latentă cu *T. gondii*, aproximativ o treime au dezvoltat encefalită toxoplasmică. ET poate fi infestația care determină diagnosticarea, la pacienții care nu-și cunosc statusul HIV pozitiv.

Semnele și simptomele toxoplasmozei acute la pacienții imunodeprimați implică în principal SNC (**Fig. 124-2**). Peste 50% dintre pacienții cu manifestări clinice au afectare cerebrală. Examenul clinic în momentul prezentării la medic poate evidenția disfuncții focale sau generalizate. Modificările la nivelul SNC includ encefalopatie, meningoencefalită și formațiuni lezionale. Pacienții pot avea status mental alterat (75%), febră (10-72%), convulsii (33%), cefalee (56%) și semne neurologice de focar (60%), incluzând deficite motorii, paralizii de nervi cranieni, tulburări de motricitate, dismetrie, limitarea câmpului vizual și afazie. Pacienții care se prezintă cu dovezi de disfuncție corticală difuză dezvoltă o boală neurologică focală, odată cu progresia infestației. Această alterare se datorează nu numai encefalitei necrozante produse de invazia directă a parazitului, ci și efectelor secundare reprezentate de vasculită, edem și hemoragie. Debutul infecției poate varia de la un proces insidios, care durează câteva săptămâni, până la o stare confuzională acută, cu deficite focale fulminante, incluzând hemipareză, hemiplegie, defecte de câmp vizual, cefalee localizată și convulsii focale.

Deși leziunile SNC pot fi localizate oriunde, ariile afectate cel mai des par a fi trunchiul cerebral, ganglionii bazali, glanda hipofiză și joncțiunea corticomedulară. Afectarea trunchiului cerebral dă naștere unor disfuncții neurologice variate, cuprinzând paralizii de nervi cranieni, dismetrie și ataxie. Infestarea ganglionilor bazali poate determina hidrocefalie, mișcări coreiforme și coreoatetoză. Deoarece *Toxoplasma* produce de obicei encefalită, afectarea meningiană este neobișnuită, analiza LCR neevidențiind modificări sau putând arăta o ușoară creștere a numărului de celule și a proteinorahiei – dar nu și a glicorahiei.

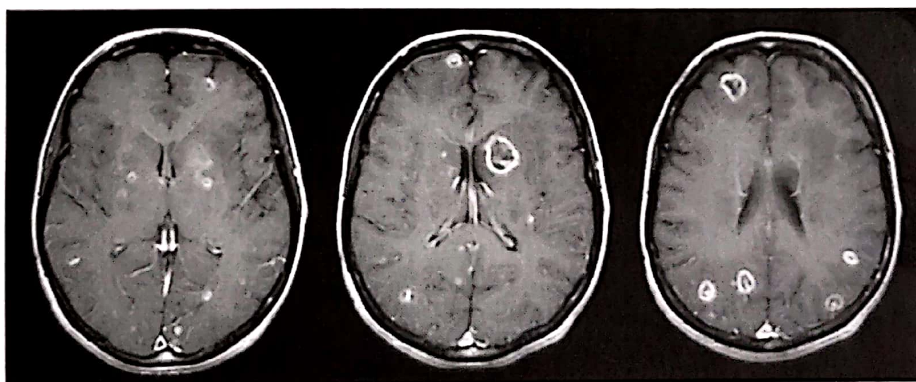


FIGURA 124-2
Encefalită toxoplasmică la un pacient de 36 de ani cu SIDA. Leziunile multiple sunt evidențiate prin IRM (T1 ponderată cu gadoliniu). *(Prin amabilitatea lui Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanovra, NH; cu permisiune)*

Toxoplasmoza cerebrală trebuie diferențiată de alte infestații oportuniste sau de tumorile din SNC de la bolnavii cu SIDA. Diagnosticul diferențial cuprinde encefalita dată de herpex simplex, meningita criptococică, leucoencefalopatia multifocală progresivă și limfomul primar al SNC. Afectarea glandei pituitare poate da naștere panhipopituitarismului și hiponatremiei ca urmare a secreției inadecvate de vasopresină (hormonul antidiuretic). Afectarea neurocognitivă asociată HIV (*HIV-associated neurocognitive disorder* – HAND) se poate manifesta ca tulburare cognitivă, pierderea atenției și alterarea memoriei. Biopsia cerebrală la pacienții tratați pentru encefalită toxoplasmică, dar care continuă să prezinte disfuncții neurologice, adesea nu identifică parazitul.

Autopsiile efectuate la pacienții infestați cu *Toxoplasma* au demonstrat afectarea mai multor organe, incluzând plămânii, tractul digestiv, pancreasul, pielea, globii oculari, cordul și ficatul. Pneumonia dată de *Toxoplasma* poate fi confundată cu aceea cauzată de *Pneumocystis* (PcP). Afectarea respiratorie se manifestă de obicei prin dispnee, febră, tuse uscată, putând progresa rapid către insuficiență respiratorie acută cu hemoptizie, acidoză metabolică, hipotensiune și (ocazional) coagulare intravasculară diseminată. Analizele histopatologice arată necroză și infiltrat celular mixt. Prezența paraziților este un indicator util în diagnostic, dar aceștia pot fi găsiți și în țesutul sănătos. Infestația cordului este de cele mai multe ori asimptomatică, dar poate fi asociată cu tamponada cardiacă sau cu insuficiența biventriculară. Au fost documentate infestații ale tractului gastrointestinal și ale ficatului.

Toxoplasmoza congenitală

Între 400 și 4 000 de copii născuți în fiecare an în SUA sunt afectați de toxoplasmoză congenitală. Infestația acută la mamele care dobândesc *T. gondii* în timpul sarcinii este de obicei asimptomatică; majoritatea acestor femei sunt diagnosticate prin testare serologică prenatală. Infestația placentei conduce la infestația hematogenă a fătului. Pe măsură ce sarcina înaintează, proporția de feți infestați crește, dar severitatea clinică a infestării scade. Deși copiii infestați pot fi inițial asimptomatici, persistența parazitului poate determina reactivarea și afectarea clinică – mai frecvent corioretinită – după zeci de ani. Factorii asociați cu dizabilități relativ severe includ diagnosticarea tardivă și întârzierea inițierii terapiei, hipoxia neonatală și hipoglicemia, afectarea vizuală pronunțată (vezi „Infestația oculară"), hidrocefalia necorectată și hipertensiunea intracraniană. Dacă sunt tratați adecvat, peste 70% dintre copii prezintă constatări ale dezvoltării, neurologice și oftalmologice normale la evaluările ulterioare. Tratamentul timp de un an cu pirimetamină, o sulfonamidă și acid folinic este tolerat, cu toxicitate minimă (vezi Tratament).

Infestația oculară



Se estimează că infestația cu *T. gondii* este cauza a 35% din totalul cazurilor de corioretinită din Statele Unite și Europa. Se crede că cele mai multe afectări oculare sunt cauzate de infestația congenitală, dar cea dobândită poate fi asociată cu epidemii de afectare oculară chiar și la indivizii imunocompetenți (după cum s-a observat în Victoria, din Columbia Britanică, și în America de Sud). S-a observat o varietate a manifestărilor oculare, incluzând vedere neclară, scotoame, fotofobie și durere oculară. Are loc afectarea maculei, cu pierderea vederii centrale, iar nistagmusul este secundar fixării reduse. Afectarea mușchilor extraoculari poate determina defecte de convergență și strabism. La nou-născuții la care se suspectează infestația congenitală, trebuie efectuat examenul oftalmologic. Pe măsură ce inflamația se reduce, vederea se îmbunătățește, dar episoadele periodice de corioretinită, care distrug progresiv țesutul retinian și conduc la glaucom, sunt frecvente. Examenul oftalmologic evidențiază leziuni alb-gălbui, pete vătoase, cu margini hiperemice imprecise. Odată cu maturarea leziunilor, plăcile albe cu margini nete și puncte negre în pigmentul retinian devin mult mai evidente. Leziunile sunt localizate de obicei lângă polul posterior al retinei; ele pot fi unice sau, mai frecvent, multiple. Leziunile congenitale pot fi unilaterale sau bilaterale și prezintă degenerare corioretiniană masivă, cu fibroză întinsă. În jurul acestor zone afectate, retina și vascularizația sunt normale. La pacienții cu SIDA, leziunile retiniene sunt adesea întinse, cu necroza difuză a retinei, evidențiindu-se atât tahizoiți liberi, cât și chisturi cu bradizoiți. Corioretinita toxoplasmică poate fi un prodrom al apariției encefalitei.

DIAGNOSTIC

Țesuturile și lichidele organismului

Diagnosticul diferențial al toxoplasmozei acute poate fi făcut prin cultura adecvată, testarea serologică și PCR **(Tabelul 124-1)**. Deși dificilă și disponibilă doar în laboratoarele specializate, izolarea *T. gondii* din sânge sau alte umori ale organismului poate fi realizată după subinocularea intraperitoneală a probei la șoareci. Dacă nu au fost găsiți paraziți în lichidul peritoneal al șoarecelui la 6-10 zile după inoculare, după 4-6 săptămâni li se va măsura titrul anticorpilor serici anti-*Toxoplasma*. Izolarea *T. gondii* din umorile organismului pacientului reflectă infestația acută, în timp ce izolarea din țesutul biopsiat indică doar prezența chisturilor tisulare și nu trebuie să fie greșit interpretată ca dovadă de toxoplasmoză acută. Parazitemia persistentă la pacienții cu infestație latentă, asimptomatică, este rară. Examenul histologic al ganglionilor limfatici poate sugera modificările caracteristice descrise anterior. Evidențierea tahizoiților în ganglionii limfatici pune diagnosticul de toxoplasmoză acută. Ca și în cazul subinoculării la șoareci, evidențierea chisturilor care conțin bradizoiți la examenul histologic confirmă infestația anterioară cu *T. gondii*, dar nu pune diagnosticul de infestație acută.

Serologie

Procedeele menționate anterior au o mare valoare diagnostică, dar sunt limitate din cauza dificultății atât a creșterii paraziților *in vivo*, cât și a identificării tahizoiților prin metode histochimice. Testarea serologică a devenit o metodă diagnostică obișnuită.

TABELUL 124-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL DE LABORATOR AL TOXOPLASMOZEI

CONTEXTUL CLINIC	DIAGNOSTICUL ALTERNATIV	CARACTERISTICI SPECIFICE
Sindromul mononucleozic	Virusul Epstein-Barr	Serologie
	Citomegalovirus	Serologie/PCR sau cultură
	HIV	Serologie/ încărcătură virală
	Bartonella (boala ghearelor de pisică)	Biopsie (PCR sau cultură)/ serologie
	Limfom	Biopsie
Infestație congenitală	Citomegalovirus	Cultură virală/PCR
	Virusul Herpes simplex	Cultură virală/PCR
	Virusul rubeolic	Cultură virală/ serologie
	Sifilis	Serologie
	Listerioză	Cultură bacteriană
Corioretinită la individul imunocompetent	Tuberculoză	Cultură bacteriană
	Sifilis	Serologie
	Histoplasmoză	Serologie/ cultură
Corioretinită la pacientul cu SIDA	Citomegalovirus	Cultură virală/PCR
	Sifilis	Serologie
	Virus Herpes simplex	Cultură virală/PCR
		Cultură virală/PCR
	Virusul varicelo-zosterian	Cultură
	Infestație fungică	
Leziuni SNC la pacientul cu SIDA	Limfom sau tumoră metastatică	Biopsie tisulară
	Abces cerebral	Cultură bacteriană
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	PCR pentru virusul JC
	Infestație fungică	Biopsie și cultură
	Infecție micobacteriană	Biopsie și cultură

Sursă: Adaptat după JD Schwartzman: Toxoplasmosis, *în Principles and Practice of Clinical Parasitology,* Hoboken, Wiley, 2001.

Diagnosticul infestației acute cu *T. gondii* poate fi pus prin determinarea simultană a anticorpilor IgG și IgM anti-*Toxoplasma* în ser. Prezența IgA circulante susține diagnosticul de infestație acută. Testul colorației Sabin-Feldman, detectarea anticorpilor prin imunofluorescență indirectă (IFI) și testul imunoenzimatic (ELISA), toate determină în mod satisfăcător prezența anticorpilor circulanți IgG anti-*Toxoplasma*. Titrurile pozitive de IgG (>1:10) pot fi detectate la două-trei săptămâni după infestație. De obicei, acestea au o valoare maximă la 6-8 săptămâni și scad lent la un nou nivel de bază, care persistă toată viața. Pentru a stabili momentul infestației, în cazurile dificile din timpul sarcinii poate fi folositoare aviditatea anticorpilor, care crește în timp. Pe lângă titrul IgG, este necesar și titrul seric al IgM, pentru a stabili momentul infestației; pot fi folosite ELISA „dublu sandvici" pentru IgM sau prin testul de absorbție imună pentru Ig M (IgM-ISAGA). Ambele metode sunt specifice și sensibile, cu mai puține rezultate fals pozitive decât alte teste de pe piață. ELISA „dublu sandvici" pentru IgA este mai sensibilă decât ELISA pentru IgM pentru decelarea infestației congenitale la făt și nou-născut. Deși un rezultat negativ pentru IgM cu un titru pozitiv de IgG indică infestație veche, IgM poate persista peste un an și nu trebuie considerat în mod necesar o reflectare a infestației acute. Dacă se suspectează toxoplasmoza acută, trebuie realizat un grup mai mare de teste serologice în laboratorul de referință pentru *Toxoplasma* de la Fundația Medicală Palo Alto (http://www.pamf.org/serology/clinicianguide.html).

Diagnosticul molecular

Tehnicile moleculare pot detecta în mod direct *T. gondii* în probele biologice, independent de reacția serologică. Rezultatele obținute prin PCR au sugerat sensibilitate, specificitate și utilitate clinică mari în diagnosticul encefalitei cu *Toxoplasma* în contextul resurselor scăzute. PCR în timp real este o tehnică promițătoare, care poate furniza rezultate cantitative. Tulpinile izolate pot fi genotipate și pot fi obținute secvențe polimorfe, cu identificarea ulterioară a tulpinii exacte. Investigațiile epidemiologice moleculare cu markeri polimorfi au fost utile în corelarea semnelor și simptomelor clinice ale bolii cu diferite genotipuri ale *T. gondii*.

Adultul sau copilul imunocompetent

Pentru pacientul care prezintă doar limfadenopatie, titrul IgM pozitiv este un indicator al infestației acute și o indicație de tratament, dacă este justificat clinic (vezi „Tratament"). Titrul IgM serice trebuie determinat din nou după trei săptămâni. Creșterea titrului IgG, fără creșterea titrului IgM, sugerează că infestația este prezentă, dar nu acută. Dacă există o creștere la limită atât a IgG, cât și a IgM, titrurile trebuie determinate din nou la 3-4 săptămâni.

Gazda imunodeprimată

Diagnosticul clinic prezumtiv de encefalită toxoplasmică la pacienții cu SIDA este bazat pe manifestările clinice, antecedentele de expunere (evidențiate prin serologie pozitivă) și evaluarea radiologică. Pentru a detecta infestația latentă cu *T. gondii*, persoanele infectate cu HIV trebuie testate cu anticorpi IgG serici anti-*Toxoplasma* imediat după diagnosticarea infecției cu HIV. Când sunt utilizate aceste criterii, valoarea predictivă este de 80%. Peste 97% dintre pacienții cu SIDA și toxoplasmoză au anticorpi IgG anti-*T. gondii* în ser. Anticorpii serici IgM nu sunt decelabili de obicei. Deși titrurile IgG nu se corelează cu infestația activă, dovezile serologice ale infestației preced aproape întotdeauna encefalita dată de *Toxoplasma*. De aceea este importantă determinarea nivelului anticorpilor anti-*Toxoplasma* la toți pacienții infectați cu HIV. Titrurile anticorpilor pot varia de la negative la valori de 1:1024 la pacienții cu SIDA și encefalită toxoplasmică. Mai puțin de 3% dintre

pacienți nu au anticorpi anti-*Toxoplasma* evidențiabili în momentul diagnosticării ET.

Pacienții cu encefalită toxoplasmică prezintă anomalii focale sau multifocale, evidențiabile prin tomografie computerizată (CT) sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Evaluarea neuroradiologică trebuie să includă examinarea cerebrală prin CT cu doză dublă de substanță de contrast. Prin această explorare pot fi identificate leziuni unice sau frecvent multiple (<2 cm) cu contrast crescut. IRM evidențiază de obicei leziuni multiple localizate în ambele emisfere, cu implicarea frecventă a ganglionilor bazali și a joncțiunii cortico-medulare; IRM reprezintă o evaluare mult mai sensibilă a eficacității tratamentului față de CT **(Fig. 124-2)**. Aceste constatări nu sunt patognomonice pentru infestația cu *Toxoplasma*, deoarece 40% dintre limfoamele SNC sunt multifocale și 50% prezintă creșterea perilezională a contrastului. Rata rezultatelor fals negative pentru CT și IRM este de ~10%. Descoperirea unei singure leziuni la IRM crește probabilitatea de limfom primar al SNC (în care leziunile solitare sunt de 4 ori mai probabile decât în ET) și este un argument pentru efectuarea unei biopsii cerebrale. Pentru precizarea diagnosticului, este folosită frecvent proba terapeutică cu medicație anti-*Toxoplasma*. Tratamentul encefalitei probabil produsă de *Toxoplasma* cu pirimetamină plus sulfadiazină sau clindamicină are ca rezultat ameliorarea clinică semnificativă la peste 50% dintre pacienți, până în ziua a treia. Până în ziua a șaptea, peste 90% dintre pacienții tratați prezintă ameliorare. Dimpotrivă, dacă pacienții nu răspund la tratament sau au limfom, semnele și simptomele clinice se agravează până în ziua a șaptea. La pacienții din această categorie este necesară efectuarea biopsiei cerebrale, cu sau fără schimbarea tratamentului. Această procedură poate fi realizată în prezent prin metoda stereotactică sub ghidaj CT, ce reduce posibilele complicații. Biopsia cerebrală pentru prezența *T. gondii* identifică parazitul în 50-75% dintre cazuri. Amplificarea prin PCR a LCR poate confirma, de asemenea, toxoplasmoza sau poate sugera diagnostice alternative, cum ar fi leucoencefalopatia multifocală progresivă (virusul JC pozitiv) sau limfomul SNC primar (virusul Epstein-Barr pozitiv).

Atât tomografia cu emisie de pozitroni (PET), cât și CT cu emisia unui singur foton (SPECT) au fost promovate drept mijloace de detectare sau excludere a infestației cu *Toxoplasma*, când este suspectată o leziune a SNC. Totuși, CT și IRM sunt în prezent investigațiile imagistice diagnostice standard pentru encefalita toxoplasmică. Ca și în alte afecțiuni, răspunsul radiologic poate apărea după cel clinic. Rezoluția leziunilor se poate petrece în 3 săptămâni – 6 luni. Unii pacienții au ameliorare clinică, în ciuda agravării aspectului radiologic.

Infestația congenitală

Motivul de îngrijorare când o gravidă prezintă dovadă de infestație recentă cu *T. gondii* este infestarea fătului. Analiza PCR a lichidului amniotic pentru a detecta gena B1 a *T. gondii* a înlocuit examinarea sângelui fetal. Diagnosticul serologic este bazat pe persistența anticorpilor IgG sau pe titrul pozitiv al IgM, după prima săptămână de viață (intervalul de timp ce exclude scurgerea placentară). Determinarea titrului de IgG trebuie repetată la fiecare două luni. Creșterea titrului IgM care se menține după prima săptămână de viață este un indicator al infestației acute. Totuși, până la 25% dintre nou-născuții infestați pot fi seronegativi și prezintă examenul clinic obișnuit normal. De aceea, evaluarea ochilor și a creierului, cu testarea oftalmologică, evaluarea LCR și investigațiile radiologice, sunt importante în punerea diagnosticului.

Toxoplasmoza oculară

Titrul de anticorpi serici nu poate fi corelat cu prezența leziunilor active ale fundului de ochi, mai ales în cazul toxoplasmozei congenitale. În general, titrul pozitiv de IgG (măsurat în serul nediluat dacă este necesar) și leziunile tipice stabilesc diagnosticul. Producerea de anticorpi în fluidele oculare, exprimată prin coeficientul Goldmann-Witmer, poate fi utilizată, de asemenea, pentru diagnosticul afectării oculare. Confirmarea producerii de anticorpi locali specifici în ochi îi indică drept locul activității inflamatorii. Totuși, două treimi dintre pacienții fără dovezi ale producerii de anticorpi specifici la manifestarea clinică inițială dezvoltă mai târziu un titru detectabil. Dacă leziunile sunt atipice și titrul este slab pozitiv, diagnosticul este prezumtiv. Detectarea IgG policlonale specifice împotriva antigenului toxoplasmic, precum și PCR specifică antigenului parazitar pot facilita diagnosticul. În mod corespunzător, diagnosticul clinic al toxoplasmozei oculare poate fi susținut 60-90% prin teste de laborator, în funcție de momentul puncționării camerei anterioare oculare și setul de analize pentru anticorpi utilizat. În restul cazurilor, nu se poate stabili posibilitatea unui diagnostic de laborator fals negativ sau a unui diagnostic clinic incorect.

TRATAMENT Toxoplasmoza

INFESTAȚIA CONGENITALĂ Nou-născuții infestați congenital sunt tratați cu pirimetamină oral zilnic (1mg/kgc) și sulfadiazină (100 mg/kgc) cu acid folinic timp de un an. În funcție de semne și simptome, poate fi utilizat prednison (1mg/kgc pe zi) pentru infestația congenitală. Unele state din SUA și unele țări testează de rutină femeile însărcinate (Franța, Austria) și/sau nou-născuții (Danemarca, Massachusetts). Managementul și schemele terapeutice variază în funcție de țară și de centrul de tratament. Majoritatea experților în domeniu utilizează spiramicina pentru tratamentul gravidelor cu toxoplasmoză acută la începutul sarcinii și utilizează pirimetamină/sulfadiazină/acid folinic pentru tratamentul femeilor cu seroconversie care dezvoltă anticorpi după 18 săptămâni de sarcină sau în cazul infestației fetale documentate. Acest tratament este oarecum controversat: studiile clinice, care au inclus câteva femei netratate, nu i-au dovedit eficiența în prevenirea toxoplasmozei congenitale. Totuși, studiile sugerează că tratamentul în timpul sarcinii scade severitatea infestației. Multe femei

infestate în primul trimestru aleg întreruperea sarcinii. Celor care nu întrerup sarcina li se oferă tratament antibiotic prenatal pentru a reduce frecvența și severitatea infestației cu *Toxoplasma* la nou-născut.

INFESTAȚIA LA PACIENȚII IMUNOCOMPETENȚI Adulții și copiii mai mari imunocompetenți care au doar limfadenopatie nu necesită terapie specifică, cu excepția celor cu simptome persistente și severe. Pacienții cu toxoplasmoză oculară sunt tratați de obicei timp de o lună cu pirimetamină plus fie sulfadiazină, fie clindamicină și, uneori, prednison. Tratamentul trebuie supravegheat de un oftalmolog familiarizat cu toxoplasmoza. Afectarea oculară poate fi autolimitată fără terapie, dar se recomandă tratament pentru leziunile severe sau situate în apropierea foveei sau a discului optic.

INFESTAȚIA LA PACIENȚII IMUNODEPRIMAȚI

Profilaxia primară Pacienții cu SIDA trebuie tratați pentru toxoplasmoza acută; la cei imunodeprimați, toxoplasmoza netratată este rapid fatală. Înainte de introducerea tratamentului antiretroviral (ART), supraviețuirea medie era de peste un an pentru pacienții care tolerau tratamentul pentru encefalita cu *Toxoplasma* (ET). În ciuda toxicității lor, medicamentele utilizate în tratamentul ET erau necesare pentru supraviețuire înaintea terapiei antiretrovirale (ART). Incidența encefalitei cu *Toxoplasma* a scăzut pe măsură ce supraviețuirea pacienților cu infecție HIV a crescut datorită utilizării ART.


În Africa, mulți pacienți sunt diagnosticați cu infecție cu HIV doar după dobândirea infestațiilor oportuniste, precum encefalita cu *Toxoplasma*. Astfel, managementul optim al acestor infestații oportuniste este important dacă se pot obține și beneficiile ART. Pacienții cu SIDA seropozitivi pentru *T. gondii* și cu număr de limfocite T CD4+ <100/μL trebuie să primească profilaxie împotriva ET.

Dintre agenții disponibili în prezent, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) pare să fie o alternativă eficientă pentru tratamentul encefalitei cu *Toxoplasma* în contextul resurselor limitate, unde nu este disponibilă combinația preferată pirimetamină-sulfadiazină. Doza zilnică recomandată de TMP-SMX ca regim de elecție pentru profilaxia PcP (o tabletă cu concentrație dublă) este eficientă împotriva encefalitei produse de *Toxoplasma*. Dacă pacienții nu tolerează TMP-SMX, alternativa recomandată este dapsonă-pirimetamină, eficientă și împotriva PcP. Poate fi luată în considerare și atovaquona cu sau fără pirimetamină. Monoterapia profilactică cu dapsonă, pirimetamină, azitromicină, claritromicină sau pentamidină aerosoli este, probabil, insuficientă. Pacienții cu SIDA seronegativi pentru *Toxoplasma* și fără profilaxie pentru PcP trebuie să fie retestați pentru anticorpii IgG anti-*Toxoplasma* dacă numărul celulelor T CD4+ scade sub 100/μL. Dacă a avut loc seroconversia, pacientul trebuie să primească profilaxie, după cum a fost descris mai sus.

Întreruperea profilaxiei primare Studiile recente indică faptul că profilaxia encefalitei cu *Toxoplasma* poate fi oprită la pacienții care au răspuns la ART și la cei la care numărul de limfocite T CD4+ a fost >200/μL timp de 3 luni. Deși pacienții cu numărul de limfocite T CD4+ <100/μL au cel mai mare risc de dezvoltare a encefalitei cu *Toxoplasma*, nu s-a stabilit riscul acestei boli atunci când numărul a crescut la 100-200/μL. Astfel, profilaxia trebuie întreruptă când numărul a crescut >200/μL. Întreruperea terapiei reduce numărul de pastile administrate, potențialul de toxicitate medicamentoasă, interacțiunile medicamentoase sau selecția patogenilor rezistenți la medicament și costul. Profilaxia trebuie recomandată dacă numărul de limfocite T CD4+ scade din nou <100-200/μL.

Indivizii care au finalizat terapia inițială pentru encefalita cu *Toxoplasma* trebuie să primească tratament pe termen nedefinit, doar dacă nu are loc reconstrucția imună, cu un număr de celule T CD4+ >200/μL, ca urmare a ART. Terapia combinată cu pirimetamină plus sulfadiazină plus leucovorină este eficientă în acest scop. O alternativă la sulfadiazină în acest regim este clindamicina.

Întreruperea profilaxiei secundare (terapiei de întreținere pe termen lung) Pacienții care primesc profilaxie secundară pentru encefalita cu *Toxoplasma* au un risc mic de recurență când au finalizat terapia inițială, rămân asimptomatici și au un număr de limfocite T CD4+ >200/μL timp de cel puțin 6 luni după ART. Această recomandare se bazează pe observațiile recente dintr-o cohortă mare (381 pacienți) și este concordantă cu mai multe date care indică siguranța întreruperii profilaxiei secundare pentru alte infecții oportuniste în timpul infecției cu HIV avansate. Întreruperea terapiei de întreținere pe termen lung la acești pacienți pare rezonabilă. Se recomandă repetarea IRM cerebrale. Profilaxia secundară trebuie reintrodusă dacă numărul limfocitelor T CD4+ scade sub 200/μL.

PROFILAXIE

Toți pacienții cu HIV, inclusiv cei fără anticorpi IgG anti-*Toxoplasma*, trebuie consiliați în legătură cu sursele de infestație cu *Toxoplasma*. Riscul de infestație primară cu *Toxoplasma* poate fi redus prin evitarea consumului de carne insuficient preparată termic și a contactului cu materiale contaminate cu oochisturi (de exemplu, cutia cu nisip a pisicii). În mod specific, carnea de miel, vită și porc trebuie să fie gătită la o temperatură internă de 165-170°F (74-77°C); un reper mai practic: de obicei, carnea gătită până când nu mai are aspect roz la interior satisface această cerință. Mâinile trebuie foarte bine spălate după lucrul în grădină și toate fructele și legumele trebuie spălate. Ingestia de crustacee crude este un factor de risc pentru toxoplasmoză, având în vedere că mecanismul de hrănire prin filtrare la moluște și midii concentrează oochisturile.

Dacă pacientul deține o pisică, cutia cu nisip trebuie curățată sau schimbată zilnic, preferabil de o persoană fără



infecție cu HIV și neînsărcinată; de asemenea, pacienții trebuie să își spele bine mâinile după schimbarea cutiei. Cutiile cu nisip trebuie schimbate zilnic dacă este posibil, întrucât oochisturile proaspăt excretate nu vor sporula și nu vor fi infecțioase. Pacienții trebuie încurajați să își păstreze pisicile în interior și să nu adopte sau să atingă pisici maidaneze. Pisicile trebuie hrănite doar cu mâncare din conserve sau uscată ori mâncare bine preparată termic, nu cu carne crudă sau insuficient gătită. Nu e nevoie ca pacienții să fie sfătuiți să se despartă de pisici sau să testeze pisicile pentru toxoplasmoză. Sângele destinat transfuziilor la persoanele imunodeprimate seronegative pentru *Toxoplasma* trebuie să fie testat pentru anticorpi anti-*T. gondii*. Deși acest screening serologic nu se efectuează de rutină, femeile seronegative ar trebui testate de mai multe ori în timpul sarcinii pentru evidențierea infestației, dacă au fost expuse unor condiții de mediu care le pun la riscul de infestație cu *T. gondii*. Persoanele HIV-pozitive trebuie să urmeze strict toate aceste măsuri preventive.

CAPITOLUL 125

INFESTAȚIILE INTESTINALE CU PROTOZOARE ȘI TRICOMONAZA

Peter F. Weller

INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE

GIARDIAZA



Giardia intestinalis (cunoscută și ca *G. lamblia* sau *G. duodenalis*) este un protozoar universal care populează intestinul subțire al oamenilor și al altor mamifere. Giardiaza (lambliaza) este una dintre cele mai răspândite boli parazitare de pe glob, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, producând afectare intestinală și diaree atât endemice, cât și epidemice.

Ciclul vital și epidemiologie

(Fig. 125-1) Infestația apare ca urmare a ingestiei chisturilor rezistente din mediul înconjurător, care se dechistează în intestinul subțire, eliminând trofozoiți flagelați **(Fig. 125-2)**, care se multiplică prin diviziune binară. *Giardia* rămâne un patogen al intestinului subțire proximal, fără diseminare hematogenă. Trofozoiții rămân liberi în interiorul lumenului sau sunt atașați de epiteliul mucoasei prin intermediul unui disc ventral aspirativ (ventuză). În condiții nefavorabile, trofozoiții formează un chist distinct morfologic, stadiul în care parazitul este găsit de obicei în materiile fecale. Trofozoiții pot fi prezenți sau chiar preponderenți în scaunele moi sau apoase, dar responsabil de transmiterea infestației este chistul rezistent, care supraviețuiește în afara organismului. Chisturile nu tolerează căldura, desicarea sau stagnarea prelungită în materiile fecale, dar rămân viabile timp de luni în apa proaspătă și rece. Numărul chisturilor excretate variază mult, putând atinge 10^7 chisturi per gram de materii fecale.

Ingestia chiar și a 10 chisturi este suficientă pentru a produce infestația la om. Deoarece chisturile sunt infecțioase în momentul excreției, transmiterea interumană apare în condiții de igienă sanitară precare. Giardiaza (simptomatică sau asimptomatică) este frecventă, în special, în creșe sau centrele de îngrijire; transmiterea interumană poate apărea și în alte condiții de instituționalizare, cu igienă sanitară deficitară, și în timpul contactului anal-oral. Poate apărea și transmiterea pe cale alimentară în cazul contaminării alimentelor cu chisturi de *Giardia* după gătire sau preparare. Transmiterea hidrică explică infestațiile episodice (de exemplu, în cazul călătorilor și a persoanelor din tabere) și epidemiile masive din zonele metropolitane. Apele de suprafață, de la pârâurile de munte până la marile rezervoare de apă din orașe, sunt expuse riscului de contaminare cu chisturi de *Giardia* din fecale; sistemele de canalizare mai vechi sau defecte sunt subiectul contaminării încrucișate prin scurgeri de la conductele cu ape reziduale. Eficiența transmiterii prin apă este sporită de doza infestantă redusă de *Giardia*, supraviețuirea prelungită a chisturilor în apa rece și rezistența chisturilor la metodele de clorinare obișnuite, adecvate pentru controlul bacteriilor. Distrugerea chisturilor viabile din apă se poate face prin fierbere sau filtrare. În SUA, *Giardia* (ca și *Cryptosporidium*; vezi mai jos) este o cauză frecventă de epidemii de gastroenterită cu transmitere hidrică.

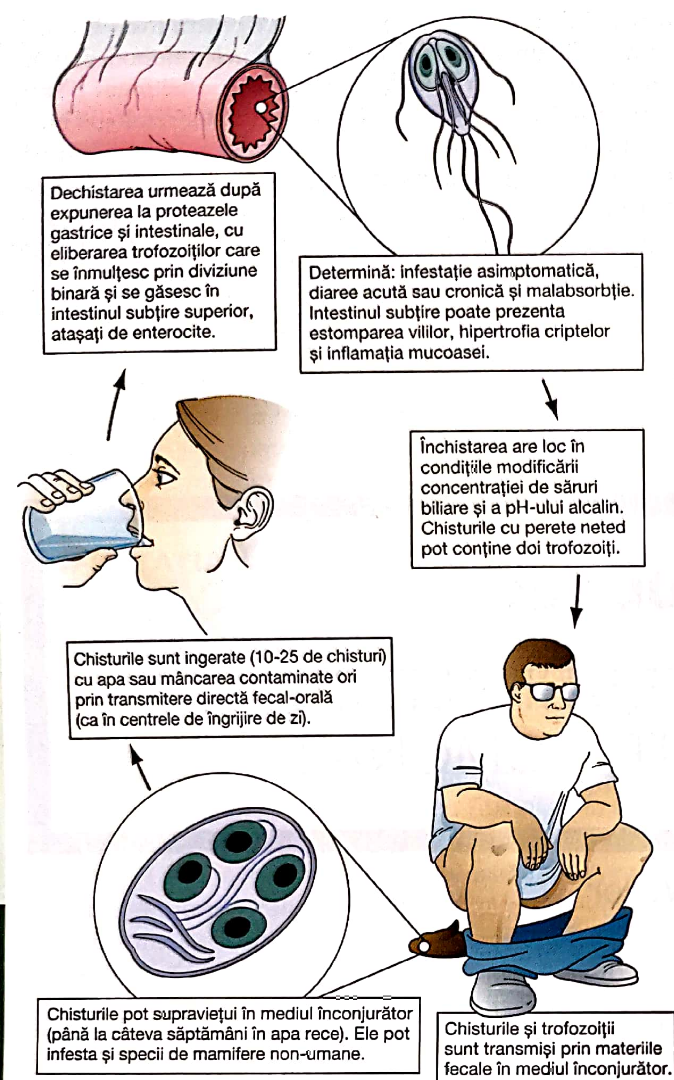


FIGURA 125-1
Ciclul de viață al Giardia. *(Retipărit după RL Guerrant et al: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, 2006, p 987, cu permisiunea Elsevier Science.)*



Giardia este un parazit frecvent întâlnit în țările în curs de dezvoltare, iar infestația poate fi dobândită de călători.

Paraziții *Giardia* similari din punct de vedere genotipic cu cei de la oameni sunt găsiți în multe mamifere, inclusiv la castorii din rezervoarele implicate în epidemii. Importanța câinilor și pisicilor ca surse de infestații pentru om este neclară.

Giardiaza, ca și criptosporidioza, creează o problemă economică importantă, din cauza costurilor implicate în sistemele de purificare a apei prin filtrare, necesare pentru a preveni epidemiile hidrice, în managementul epidemiilor care includ comunități mari și în evaluarea și tratamentul infestațiilor endemice.

Fiziopatologie

Motivele pentru care unii pacienți infestați, dar nu toți, au manifestări clinice și mecanismele prin care *Giardia* determină alterări funcționale ale intestinului subțire sunt în mare măsură necunoscute. Deși trofozoiții aderă la epiteliu, ei nu determină leziuni invazive sau distructive locale. Intoleranța la lactoză și (la un număr mic de adulți sau copii infestați) malabsorbția semnificativă care apar sunt expresia clinică a pierderii activității enzimatice de la nivelul marginii în perie a vilozităților. În majoritatea infestațiilor, morfologia intestinului subțire rămâne nemodificată; totuși, în puține cazuri (de obicei la pacienții simptomatici cu infestație cronică), aspectele histopatologice (incluzând vilozitățile aplatizate) și manifestările clinice se aseamănă cu cele din sprue tropical și enteropatia glutenică. Patogeneza diareei din giardiază este necunoscută.

Evoluția naturală a infestației cu *Giardia* variază foarte mult. Infestațiile pot fi abortive, tranzitorii, recurente sau cronice. Atât factorii care țin de parazit, cât și cei care țin de gazdă sunt importanți în determinarea evoluției infestației și a bolii. În infestațiile umane se dezvoltă atât răspunsul celular, cât și cel umoral, dar rolul lor precis în controlul infestației și/sau al bolii este necunoscut. Deoarece pacienții cu hipogamaglobulinemie suferă infestații prelungite, severe, care răspund slab la tratament, răspunsurile imune umorale par să fie importante. Sensibilitatea mai mare a tinerilor comparativ cu bătrânii și a persoanelor recent expuse comparativ cu populațiile cu expunere cronică sugerează faptul că se dezvoltă o imunitate cel puțin parțial protectivă. Tulpinile izolate de *Giardia* variază din punct de vedere genotipic, biochimic și biologic, iar variația în rândul lor contribuie la evoluția diferită a infestației.



FIGURA 125-2
Trofozoiți de *Giardia* flagelați, binucleați.

Manifestări clinice

Manifestările giardiazei variază de la portaj asimptomatic până la diaree fulminantă și malabsorbție. Majoritatea persoanelor infestate sunt asimptomatice, dar în epidemii proporția cazurilor simptomatice poate fi mai crescută. Simptomele se pot dezvolta brusc sau progresiv. La persoanele cu giardiază acută, simptomele apar după o perioadă de incubație de minimum 5-6 zile, de obicei 1-3 săptămâni. Simptomatologia precoce predominantă include diaree, durere abdominală, meteorism, eructație, flatulență, greață

și vărsături. Deși diareea apare în mod obișnuit, manifestările afectării tractului digestiv superior, precum greața, vărsăturile, meteorismul și durerea abdominală, pot predomina. Durata giardiazei acute este de obicei de peste o săptămână, deși adeseori diareea cedează. Indivizii cu giardiază cronică pot sau nu să aibă în antecedente un episod acut de giardiază simptomatică. Diareea nu este neapărat predominantă, dar pot apărea flatulența accentuată, scaunele apoase, eructațiile cu miros sulfuros și (în unele cazuri) pierderea ponderală. Simptomatologia poate fi continuă sau episodică, putând persista ani. Unele persoane cu simptome relativ ușoare timp îndelungat recunosc doar retrospectiv accentuarea disconfortului. Febra, prezența sângelui și/sau a mucusului în scaun și alte semne și simptome de colită nu apar în mod uzual, sugerând un alt diagnostic sau o afecțiune concomitentă. Simptomele tind să fie intermitente, dar recurente și în mod treptat debilitante, spre deosebire de simptomele invalidante sistemice acute asociate multor infecții bacteriene enterice. Din cauza suferinței mai puțin marcate și a predilecției pentru infestațiile cronice, pacienții se prezintă la medic târziu în evoluția bolii; totuși, boala poate fi severă, manifestându-se prin malabsorbție, scădere ponderală, întârzierea creșterii și deshidratare. S-au descris și câteva manifestări extraintestinale, precum urticaria, uveita anterioară și artrita; nu este clar dacă acestea sunt produse de giardiază sau de afecțiuni concomitente.

Giardiaza poate fi severă la pacienții cu hipogamaglobulinemie și poate complica alte boli intestinale preexistente, cum ar fi cea din fibroza chistică. La pacienții cu SIDA, *Giardia* poate determina afectare enterală refractară la tratament.

Diagnostic

(Tabelul 125-1) Giardiaza este diagnosticată prin identificarea antigenilor parazitari sau a chisturilor în materiile fecale sau a trofozoiților în scaun ori în intestinul subțire. Chisturile sunt ovale, măsoară 8-12 µm × 7-10 µm și conțin în mod caracteristic patru nuclei. Trofozoiții sunt piriformi, convecși dorsal și aplatizați, cu doi nuclei și patru perechi de flageli (Fig. 125-2). Diagnosticul este câteodată dificil de stabilit. Trebuie folosită atât examinarea directă a scaunului proaspăt sau corespunzător conservat, cât și metodele de concentrare. Deoarece eliminarea chisturilor variază și poate fi uneori nedetectabilă, pentru a decela parazitul pot fi necesare examene coproparazitologice repetate, prelevarea de lichid duodenal și biopsia intestinului subțire. Testele pentru detectarea antigenelor parazitare în scaun sunt cel puțin la fel de sensibile și specifice ca și examinările microscopice de calitate, fiind mai ușor de executat. Toate aceste metode pot da ocazional rezultate fals-negative.

TRATAMENT Giardiaza

Tratamentele cu metronidazol (250 mg × 3 pe zi, timp de 5 zile) au o rată de vindecare >90%. S-a raportat că tinidazolul (2 g doză unică p.o.) este mai eficient decât metronidazolul. Nitazoxanidă (500 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile) este un agent alternativ în tratamentul giardiazei. Paromomicina, un aminoglicozid oral care nu se absoarbe bine, poate fi administrată la gravidele simptomatice, deși informațiile legate de eficiența acestui medicament în eradicarea infestației sunt limitate.

Aproape toți pacienții răspund la tratament și se vindecă, deși o parte din cei cu giardiază cronică au o rezoluție întârziată a simptomelor după eradicarea *Giardia*. Pentru mulți dintre aceștia din urmă, simptomele reziduale reflectă, probabil, regenerarea întârziată a enzimelor intestinale de la nivelul marginii în perie. Infestația continuă trebuie documentată prin examinarea materiilor fecale înainte de a repeta tratamentul. Pacienții care rămân infestați după cure terapeutice repetate trebuie evaluați pentru reinfestarea de la membrii familiei, contacții intimi și sursele din mediul înconjurător, precum și pentru hipogamaglobulinemie. În cazurile refractare la mai multe cure de tratament, terapia prelungită cu metronidazol (750 mg de 3 ori pe zi, timp de 21 zile) a avut succes.

Profilaxie

Cu toate că este foarte infecțioasă, boala poate fi prevenită prin evitarea consumului de alimente și lichide contaminate și prin igiena personală în cazul îngrijirii copiilor infestați. Fierberea sau filtrarea apei care ar putea fi contaminată previne infestarea.

TABELUL 125-1

DIAGNOSTICUL INFESTAȚIILOR INTESTINALE CU PROTOZOARE

PARAZITUL	EXAMENUL COPROPARAZITOLOGIC	COLORAȚIA ACID-ALCOOLO-REZISTENTĂ A MATERIILOR FECALE	TESTE IMUNOLOGICE PENTRU ANTIGENI DIN SCAUN	ALTELE
Giardia	+		+	
Cryptosporidium	–	+	+	
Isospora	–	+		
Cyclospora	–	+		
Microsporidia	–			Colorații speciale pentru materiile fecale, biopsii tisulare

CRIPTOSPORIDIOZA

Parazitul coccidian *Cryptosporidium* determină o boală diareică autolimitată la gazda umană imunocompetentă, dar care poate fi severă la persoanele cu SIDA sau cu alte forme de imunodeficiență. Majoritatea infestațiilor umane sunt determinate de două specii de *Cryptosporidium*, *C. hominis* și *C. parvum*.

Ciclul vital și epidemiologie



Speciile *Cryptosporidium* sunt distribuite în multe zone din lume. Criptosporidioza este dobândită prin consumul de oochisturi (50% din doza infecțioasă: ~132 de oochisturi la indivizii neimunizați) care se dechistează pentru a elibera sporozoiți, care la rândul lor pătrund și infestează celulele epiteliului intestinal. Dezvoltarea ulterioară are loc prin ciclurile asexuat și sexuat, care produc formele capabile să infesteze alte celule epiteliale și să formeze oochisturi, care trec în scaun. Speciile *Cryptosporidium* infestează diverse animale și *C. parvum* poate fi transmis de la animalele infestate la oameni. Deoarece imediat după eliminarea în fecale, oochisturile sunt infecțioase, transmiterea interumană are loc în centrele de îngrijire de zi, în rândul personalului de curățenie și al personalului medical. Transmiterea hidrică (mai ales a *C. hominis*) este cauza infestațiilor la călători și a epidemiilor cu sursă comună. Oochisturile sunt destul de rezistente și nu sunt distruse prin clorinarea obișnuită a apei. Atât apa potabilă, cât și apa utilizată în activități recreative (de exemplu, piscine, tobogane cu apă) au fost recunoscute din ce în ce mai mult drept surse de infestație.

Fiziopatologie

Deși celulele epiteliale intestinale adăpostesc parazitul într-o vacuolă intracelulară, modalitățile prin care este provocată diareea secretorie rămân necunoscute. La biopsie nu se observă modificări anatomopatologice caracteristice. Distribuția infestației poate fi parcelară în localizarea principală, intestinul subțire. La unii pacienți, *Cryptosporidium* a fost găsit în faringe, stomac și în intestinul gros, și câteodată și în tractul respirator. Afectarea tractului biliar poate produce stenoză papilară, colangită sclerozantă sau colecistită, în special la pacienții cu SIDA.

Manifestări clinice

Infestațiile asimptomatice se pot întâlni atât la gazdele imunocompetente, cât și la cele imunodeprimate. La persoanele imunocompetente, simptomele apar după o perioadă de incubație de aproximativ o săptămână și constau în principal din diaree apoasă, nesangvinolentă, uneori asociată cu durere abdominală, greață, anorexie, febră și/sau scădere ponderală. La aceste gazde, boala se remite de regulă după 1-2 săptămâni. În schimb, la gazdele imunodeprimate (mai ales la cei cu SIDA și numărul de limfocite T CD4+ <100/μL), diareea poate fi cronică, persistentă și deosebit de profuză, determinând depleție hidroelectrolitică semnificativă clinic. Volumul scaunelor poate fi cuprins între 1 și 25 L/zi. Pierderea ponderală, emacierea și durerile abdominale pot fi severe. Interesarea tractului biliar se poate manifesta sub forma durerii în epigastru sau în hipocondrul drept.

Diagnostic

(**Tabelul 125-1**) Evaluarea începe cu examenul coproparazitologic pentru evidențierea oochisturilor, care sunt mai mici (cu diametrul de 4-5 μm) decât stadiile fecale ale majorității celorlalți paraziți. Trebuie solicitate teste specifice, deoarece examenul coproparazitologic standard nu detectează *Cryptosporidium*. Decelarea este sporită prin examinarea scaunului (obținut din mai multe zile) prin mai multe tehnici, incluzând colorațiile acid-alcoolo-rezistentă modificată și de imunofluorescență directă și analizele imunoenzimatice. Criptosporidiile se pot identifica și prin microscopie optică sau electronică, pe suprafețele apicale ale epiteliului intestinal obținute prin probe de biopsie din intestinul subțire și, mai rar, din cel gros.

TRATAMENT **Criptosporidioza**

Nitazoxanida este aprobată de FDA din SUA pentru tratamentul criptosporidiozei și este disponibilă sub formă de tablete pentru adulți (500 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile) și sirop pentru copii. Până în prezent, însă, nu s-a dovedit eficientă la pacienții cu infecție cu HIV, la care statusul imun ameliorat de terapia antiretrovirală poate conduce la ameliorarea criptosporidiozei. Altfel, tratamentul constă în măsuri de susținere, cu echilibrare hidroelectrolitică și administrarea de agenți antidiareici. Obstrucția tractului biliar poate necesita papilotomie sau amplasarea unui tub în T. Prevenirea necesită minimizarea expunerii la oochisturile infecțioase din materiile fecale umane sau animale. Utilizarea filtrelor de apă submicronice poate minimiza infestarea din apa potabilă.

ISOSPOROZA

Parazitul coccidian *Isospora belli* determină boală intestinală la om. Infestația este dobândită prin consumul oochisturilor, după care parazitul invadează celulele epiteliului intestinal și urmează ciclurile de dezvoltare atât sexuat, cât și asexuat. Oochisturile eliminate în scaun nu sunt imediat infecțioase, fiind necesară maturarea ulterioară a acestora.



Cu toate că *I. belli* infestează multe animale, se cunoaște încă foarte puțin despre epidemiologia și prevalența acestui parazit la om. El pare să fie cel mai frecvent în țările tropicale și subtropicale. Infestațiile acute pot debuta brusc cu febră, dureri abdominale și diaree apoasă nesangvinolentă și pot dura săptămâni sau luni. La pacienții cu SIDA sau cu alte cauze de imunodepresie, adesea infestațiile nu sunt autolimitate, semănând mai degrabă cu criptosporidioza, cu diaree apoasă profuză și cronică. Eozinofilia, inexistentă în alte infestații enterice produse de protozoare, poate fi prezentă. De obicei, diagnosticul (**Tabelul 125-1**) se pune prin decelarea în scaun a oochisturilor mari (~25 μm în diametru), prin colorații acid-alcoolo-rezistente modificate. Eliminarea oochisturilor poate fi redusă și intermitentă; dacă examinările repetate ale materiilor fecale nu sunt relevante, pot fi necesare probe de conținut duodenal obținute prin aspirație, sau examinarea (adesea prin microscopie electronică) a probelor bioptice din intestinul subțire.

TRATAMENT **Isosporoza**

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, 160/800 mg de 4 ori pe zi, timp de 10 zile; şi la pacienţii cu infecţie cu HIV, apoi de 3 ori pe zi, timp de 3 săptămâni) este eficient. Pentru pacienţii care nu tolerează sulfonamidele, poate fi utilizată pirimetamina (50-75 mg pe zi). La cei cu SIDA apar recăderi, necesitând tratament de întreţinere cu trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de 3 ori pe săptămână).

CICLOSPOROZA



Cyclospora cayetanensis, o cauză de boală diareică, este distribuită pe întreg globul: boala datorată *C. cayetanensis* a fost raportată în Statele Unite, Asia, Africa, America Latină şi Europa. Epidemiologia acestui parazit nu a fost încă deplin definită, dar a fost recunoscută transmiterea prin apă şi alimente precum busuiocul şi zmeura importată. Tabloul complet al bolii atribuite *Cyclospora* nu a fost descris încă. Unii pacienţi pot prezenta infestaţia fără simptome, dar mulţi au diaree, simptome de tip gripal şi flatulenţă şi eructaţii. Boala poate fi autolimitată, se poate accentua sau remite, ori, în multe cazuri, poate cauza diaree prelungită, anorexie şi simptome gastrointestinale superioare, cu fatigabilitate accentuată şi pierdere ponderală, în unele situaţii. Boala diareică poate persista peste o lună. *Cyclospora* poate produce boală enterică la pacienţii infectaţi cu HIV.

Parazitul este evidenţiabil în celulele epiteliale ale intestinului subţire în probele bioptice şi produce diaree secretorie, prin mecanisme necunoscute. Absenţa sângelui şi a leucocitelor în scaun indică faptul că boala determinată de *Cyclospora* nu este cauzată de distrugerea mucoasei intestinului subţire. Diagnosticul **(Tabelul 125-1)** poate fi stabilit prin evidenţierea oochisturilor sferice de 8-10 μm în materiile fecale, deşi examinările coproparazitologice de rutină pentru ouă şi paraziţi (O+P) nu sunt suficiente. Trebuie solicitate examinări specifice ale materiilor fecale pentru detectarea oochisturilor, care sunt acid-alcoolo-rezistente, în mod variabil, şi fluorescente în microscopia cu lumină ultravioletă. Ciclosporoza trebuie avută în vedere în diagnosticul diferenţial al diareei prelungite, cu sau fără istoric de călătorie a pacientului în alte ţări.

TRATAMENT **Ciclosporoza**

Ciclosporoza este tratată eficient cu trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile). Pacienţii infectaţi cu HIV pot prezenta recăderi după un asemenea tratament şi, astfel, pot necesita terapie de întreţinere supresivă pe termen mai lung.

MICROSPORIDIOZA

Microsporidiile sunt protozoare ce formează spori, cu parazitism obligatoriu intracelular, care infestează multe animale şi determină boala la om, mai ales ca patogeni oportunişti în SIDA. Microsporidiile sunt membri ai unei încrengături distincte, *Microspora*, care conţine zeci de genuri şi sute de specii. Variatele microsporidii sunt diferenţiate prin ciclurile lor vitale, caracteristicile ultrastructurale şi taxonomia moleculară bazată pe ARN-ul ribozomal. Ciclurile vitale complexe ale microorganismelor au ca rezultat producţia de spori infecţioşi **(Fig. 125-3)**. În prezent, opt genuri de microsporidii – *Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Trachipleistophora, Brachiola, Microsporidium* şi *Enterocytozoon* – sunt recunoscute drept cauze ale bolii la om. Deşi unele sunt, probabil, cauze frecvente de infestaţii autolimitate sau asimptomatice la pacienţii imunocompetenţi, se cunosc puţine despre modul de contractare a microsporidiozei.

Microsporidioza este mai frecventă la pacienţii cu SIDA, mai puţin frecventă la pacienţii cu alte tipuri de imunodeficienţe şi rară la gazdele imunocompetente. La pacienţii cu SIDA, infestaţiile cu *Enterocytozoon bieneusi* şi *Encephalitozoon* (anterior *Septata*) *intestinalis* sunt recunoscute drept cauză de diaree cronică şi emaciere; aceste infestaţii sunt demonstrate la 10-40% dintre pacienţii cu diaree cronică. Ambele microorganisme au fost evidenţiate în tractul biliar al pacienţilor cu colecistită. *E. intestinalis* poate, de asemenea, să disemineze şi să provoace febră, diaree, sinuzită, colangită şi bronşiolită. La pacienţii cu SIDA, *Encephalitozoon hellem* a determinat cheratoconjunctivită superficială, precum şi sinuzită, afecţiune de tract respirator şi infestaţie diseminată. A fost documentată miozita determinată de *Pleistophora*. *Nosema, Vittaforma* şi *Microsporidium* au determinat cheratită stromală asociată cu traumatismele la pacienţii imunocompetenţi.

Microsporidiile sunt microorganisme mici, Gram-pozitive, ce formează spori maturi, având dimensiuni de 0,5-2 μm × 1-4 μm. Diagnosticarea infestaţiilor cu microsporidii la nivel tisular necesită adesea examinare prin microscopie electronică, deşi sporii intracelulari pot fi vizualizaţi la microscopul optic cu ajutorul coloraţiilor hematoxilină-eozină, Giemsa sau Gram tisulară. Pentru diagnosticul microsporidiozei intestinale, coloraţia tricromică modificată sau bazată pe cromotropul 2R şi coloraţia fluorescentă Uvitex 2B sau cu calcofluor permit decelarea sporilor pe frotiurile din materiile fecale sau din aspiratele duodenale. Tratamentul definitiv al infestaţiilor cu microsporidii rămâne să fie stabilit. În cazul cheratoconjunctivitei superficiale determinate de *E. hellem*, terapia topică cu suspensie de fumagilină s-a dovedit promiţătoare (Cap. 116). În cazul infestaţiei enterice cu *E. bieneusi* şi *E. intestinalis* la pacienţii infectaţi cu HIV, terapia cu albendazol poate fi eficientă (Cap. 116).

ALTE PROTOZOARE INTESTINALE

Balantidiaza



Balantidium coli este un protozoar ciliat de dimensiuni mari, care poate produce afectarea variată a intestinului gros, asemănătoare amibiazei. Parazitul este larg răspândit în lume. Deoarece parazitul infestează porcii, la om cazurile sunt mai frecvente acolo unde se cresc porci. Transmiterea chisturilor infestante se poate produce prin contact interuman şi pe cale hidrică, dar multe cazuri sunt urmarea ingestiei de chisturi provenite din materiile fecale ale porcilor, afecţiunea putând fi asociată cu sacrificările animalelor,

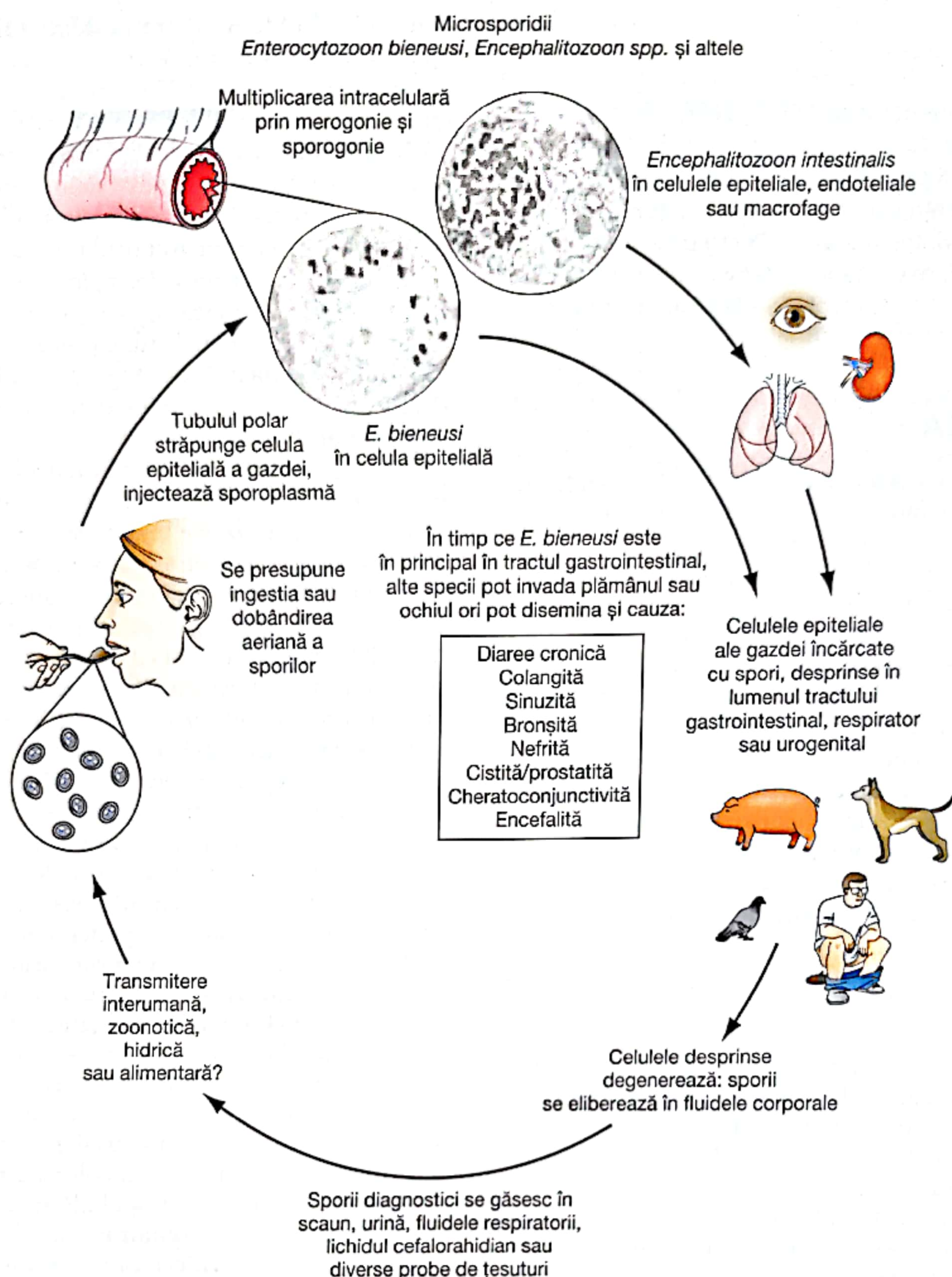


FIGURA 125-3
Ciclul vital al microsporidiilor. (*Retipărit după RL Guerrant et al: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, ed a doua, 2006, p. 1128, cu permisiune de la Elsevier Science.*)

folosirea fecalelor porcine ca îngrășământ sau contaminarea rezervoarelor de apă cu acestea.

Chisturile ingerate eliberează trofozoiții, care colonizează și se multiplică în intestinul gros. Mulți pacienți rămân asimptomatici, dar unii au diaree intermitentă și persistentă, iar alții, dizenterie fulminantă. La pacienții simptomatici, modificările anatomopatologice din intestin, atât microscopice, cât și macroscopice, sunt similare cu cele din amibiază, cu invadarea mucoasei, necroză focală și ulcerații în grade variate. Balantidiaza, spre deosebire de amibiază, nu diseminează hematogen spre alte organe. Diagnosticul este pus de regulă prin decelarea stadiului de trofozoiți în scaun sau în prelevările de țesut colonic. Tetraciclina (500 mg de 4 pe zi, timp de 10 zile) este un agent terapeutic eficient.

Infestația cu Blastocystis hominis

B. hominis, deși considerat de unii un protozoar capabil să producă afecțiune intestinală, rămâne un microorganism cu patogenitate neclară. Anumiți pacienți care elimină *B. hominis* în scaun sunt asimptomatici, în timp ce alții au diaree și simptome intestinale asociate. La unii pacienți simptomatici, dar nu la toți, evaluarea minuțioasă decelează alte cauze posibile de diaree – bacterii, virusuri sau protozoare. Din cauza incertitudinii patogenității *B. hominis* și a faptului că tratamentul infestației cu *Blastocystis* nu este nici specific, nici constant eficient, pacienții cu simptome intestinale accentuate trebuie să fie examinați pentru determinarea altor etiologii infecțioase ale diareei. Dacă simptomele diareice asociate cu *Blastocystis*

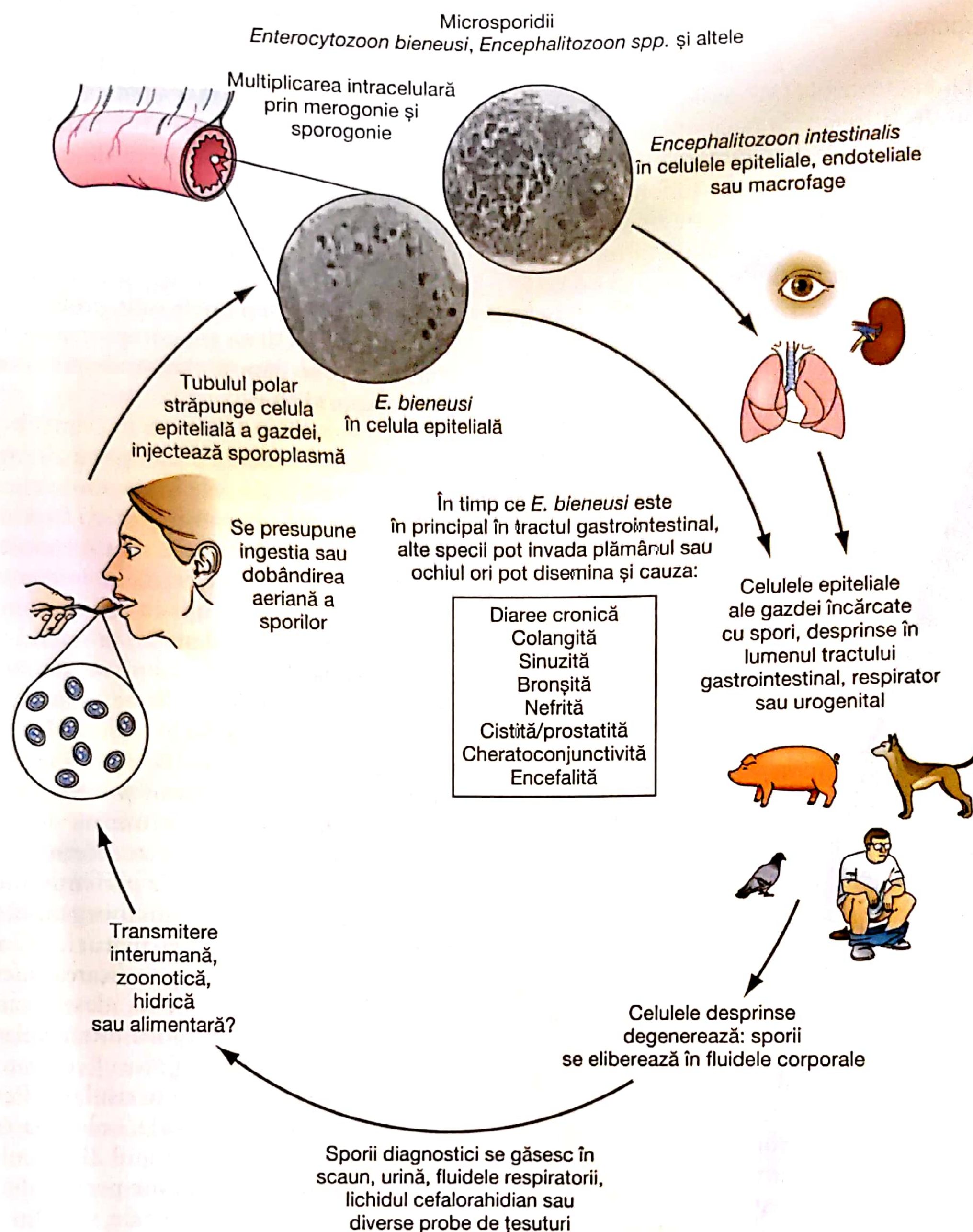


FIGURA 125-3
Ciclul vital al microsporidiilor. (*Retipărit după RL Guerrant et al: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, ed a doua, 2006, p. 1128, cu permisiune de la Elsevier Science.*)

folosirea fecalelor porcine ca îngrășământ sau contaminarea rezervoarelor de apă cu acestea.

Chisturile ingerate eliberează trofozoiții, care colonizează și se multiplică în intestinul gros. Mulți pacienți rămân asimptomatici, dar unii au diaree intermitentă și persistentă, iar alții, dizenterie fulminantă. La pacienții simptomatici, modificările anatomopatologice din intestin, atât microscopice, cât și macroscopice, sunt similare cu cele din amibiază, cu invadarea mucoasei, necroză focală și ulcerații în grade variate. Balantidiaza, spre deosebire de amibiază, nu diseminează hematogen spre alte organe. Diagnosticul este pus de regulă prin decelarea stadiului de trofozoiți în scaun sau în prelevările de țesut colonic. Tetraciclina (500 mg de 4 pe zi, timp de 10 zile) este un agent terapeutic eficient.

Infestația cu Blastocystis hominis

B. hominis, deși considerat de unii un protozoar capabil să producă afecțiune intestinală, rămâne un microorganism cu patogenitate neclară. Anumiți pacienți care elimină *B. hominis* în scaun sunt asimptomatici, în timp ce alții au diaree și simptome intestinale asociate. La unii pacienți simptomatici, dar nu la toți, evaluarea minuțioasă decelează alte cauze posibile de diaree – bacterii, virusuri sau protozoare. Din cauza incertitudinii patogenității *B. hominis* și a faptului că tratamentul infestației cu *Blastocystis* nu este nici specific, nici constant eficient, pacienții cu simptome intestinale accentuate trebuie să fie examinați pentru determinarea altor etiologii infecțioase ale diareei. Dacă simptomele diareice asociate cu *Blastocystis*

sunt predominante, se poate folosi terapia fie cu metronidazol (750 mg de trei ori pe zi, timp de 10 zile), fie cu TMP-SMX (160 mg/800 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile)

Infestația cu Dientamoeba fragilis

D. fragilis este singurul protozoar intestinal care prezintă stadiul de trofozoit fără a avea stadiul chistic. Nu se cunoaşte modalitatea prin care trofozoiții supraviețuiesc pentru a transmite infestația. Când pacienții cu infestație cu *D. fragilis* au simptome, acestea sunt în general uşoare şi cuprind diareea intermitentă, durerile abdominale şi anorexia. Diagnosticul este pus prin evidențierea trofozoiților în scaun, labilitatea acestor forme fiind motivul pentru care în probele din materiile fecale conservate imediat după recoltare sunt evidențiați trofozoiți în număr mai mare. Rata eliminării prin scaun variază, astfel încât examinarea mai multor probe recoltate o dată la două zile creşte posibilitatea decelării. Tratamentul poate fi efectuat cu iodochinol (650 mg de 3 ori pe zi, timp de 20 zile), paromomicină (25-35 mg/kg pe zi în 3 doze, timp de 7 zile), metronidazol (500-750 mg de 3 ori pe zi, timp de 10 zile) sau tetraciclină (500 mg de 4 ori pe zi, timp de 10 zile).

TRICOMONAZA

Diferite specii de *Trichomonas* pot fi găsite în cavitatea bucală (în asociere cu periodontita) şi, ocazional, în tractul digestiv. *Trichomonas vaginalis* – unul dintre cele mai răspândite protozoare din SUA – este un patogen al tractului urogenital şi reprezintă o cauză majoră a vaginitei simptomatice.

CICLUL VITAL ŞI EPIDEMIOLOGIE

T. vaginalis este un microorganism piriform, cu motilitate activă, ce măsoară aproximativ 10 × 7 μm, se înmulțeşte prin diviziune binară şi populează, la femeie, tractul genital inferior, iar la bărbați, uretra şi prostata. În SUA este responsabil de circa 3 milioane de infestații pe an la femei. Deşi parazitul poate supraviețui câteva ore în mediul umed şi poate fi dobândit prin contact direct, transmiterea venerică interumană este practic cauza tuturor cazurilor de tricomonază. Prevalența bolii este maximă la persoanele cu parteneri sexuali multipli sau cu alte boli transmise pe cale sexuală (Cap. 30).

MANIFESTĂRI CLINICE

Mulți bărbați infestați cu *T. vaginalis* sunt asimptomatici, deşi unii pot prezenta uretrită şi câțiva epididimită sau prostatită. În schimb, infestația la femei, cu o perioadă de incubație de 5-28 zile, este în general simptomatică şi se manifestă prin scurgere vaginală (deseori de culoare galbenă), urât mirositoare, eritem şi prurit vulvar, disurie, urinări frecvente (la 30-50%) şi dispareunie. Totuşi, aceste manifestări nu deosebesc clar tricomonaza de alte tipuri de vaginită infecțioasă.

DIAGNOSTIC

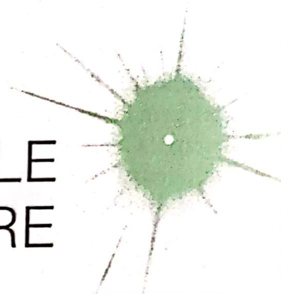
Detectarea tricomonadelor mobile la examinarea microscopică a preparatelor umede din secrețiile vaginale sau prostatice a fost metoda convențională de diagnostic. Deşi această abordare furnizează diagnosticul imediat, sensibilitatea ei pentru detectarea *T. vaginalis* este de numai 50-60% pentru examinările de rutină ale secrețiilor vaginale. Decelarea anticorpilor prin imunofluorescență directă este mai sensibilă (70-90%) decât examinarea preparatelor umede. *T. vaginalis* poate fi recoltată din uretră, atât la bărbați, cât şi la femei, şi este detectabilă la bărbați după masajul prostatic. Cultivarea parazitului este cea mai sensibilă metodă de detecție; totuşi, nu sunt disponibile pe scară largă dotările necesare pentru cultură, iar detectarea microorganismului necesită 3-7 zile.

TRATAMENT **Tricomonaza**

Metronidazol, administrat fie în doză unică de 2 g, fie 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, este eficient de obicei. Tinidazol (doză unică de 2 g) este, de asemenea, eficient. Toți partenerii sexuali trebui tratați concomitent pentru prevenirea reinfestării, în special de la bărbații asimptomatici. La bărbații cu uretrită simptomatică, după tratamentul pentru uretrită non-gonococică, trebuie luată în calcul terapia cu metronidazol pentru posibilitatea de tricomonază. Pentru tratamentul în timpul sarcinii, alternativele la metronidazol nu sunt uşor disponibile, deşi utilizarea supozitoarelor vaginale de clotrimazol 100 mg în timpul nopții, timp de două săptămâni, poate vindeca unele infestații la gravide. Reinfestarea explică cel mai adesea eşecurile terapeutice aparente, dar au fost întâlnite şi tulpini de *T. vaginalis* cu rezistență crescută la metronidazol. Tratarea cu succes a acestor infestații rezistente a fost obținută cu metronidazol în doze orale mai mari, în doze parenterale, sau în doze concomitente orale şi vaginale ori cu tinidazol.

CAPITOLUL 126

TRICHINELOZA ȘI INFESTAȚIILE CU ALTE NEMATODE TISULARE



Peter F. Weller

Nematodele sunt nematelminți simetrici, alungiți. Nematodele parazitare cu importanță medicală pot fi clasificate, în linii mari, în nematode predominant intestinale și tisulare. Acest capitol cuprinde prezentarea nematodelor care determină trichineloza, larva migrans oculară și viscerală, larva migrans cutanată, angiostrongiloza cerebrală și gnatostomiaza. Toate aceste infestații zoonotice sunt produse prin expunerea accidentală la nematodele infecțioase. Simptomele clinice sunt în mare parte datorate stadiilor larvare invazive, care (cu excepția *Trichinella*) nu ajung la maturitate în gazdele umane.

TRICHINELOZA

Trichineloza se dezvoltă după ingestia de carne care conține chisturi de *Trichinella* (de exemplu, carne de porc sau alt tip de carne de la carnivore). Deși majoritatea infestațiilor sunt ușoare și asimptomatice, infestațiile grave pot produce enterită severă, edem periorbitar, miozită și (în cazuri rare) deces.

Ciclul vital și epidemiologie

Actualmente sunt recunoscute opt specii *Trichinella* ca etiologie a infestației la oameni. Două specii sunt distribuite pe întreg globul: *T. spiralis*, care se găsește la o mare varietate de animale carnivore și omnivore, și *T. pseudospiralis*, la mamifere și păsări. *T. nativa* este prezentă în regiunile arctice și infestează urșii; *T. nelsoni* este evidențiată în Africa ecuatorială estică, fiind frecventă în rândul prădătorilor felini și al animalelor care se hrănesc cu cadavre, precum hienele și porcii de tufiș; *T. britovi* este găsită în Europa, Africa de Vest și Asia de Vest la carnivore, dar nu și la porcii domestici. *T. murrelli* este prezentă în animalele sălbatice vânate din America de Nord.

După consumul de carne cu trichinelă de către om, larvele închistate sunt eliberate prin acțiunea acidului și a proteazelor digestive **(Fig. 126-1)**. Larvele invadează mucoasa intestinului subțire și se maturează în viermi adulți. După aproximativ o săptămână, viermii femele eliberează noi larve, care migrează prin intermediul circulației către musculatura striată. Larvele tuturor speciilor, cu excepția *T. pseudospiralis*, *T. papuae* și *T. zimbabwensi*, se închistează apoi prin inducerea unei transformări radicale în arhitectura celulei musculare. Deși răspunsurile imune ale gazdei pot ajuta la eliminarea viermilor adulți, ele au un efect scăzut asupra larvelor din musculatură.

Trichineloza la om este cauzată frecvent de ingestia produselor din carne de porc infestată, și astfel se poate manifesta în aproape orice loc unde se consumă carne de porc domestic sau sălbatic. Ea poate fi dobândită și de la carnea altor animale, incluzând câini (în zone din Asia și Africa), cai (în Italia sau Franța), urși și morse (în regiunile nordice). Deși bovinele (fiind erbivore) nu sunt în mod normal gazde pentru *Trichinella*, și carnea de vită a fost implicată în apariția unor epidemii, când a fost contaminată sau amestecată cu carne de porc infestată. Legile care nu permit hrănirea porcilor cu resturi alimentare nepreparate termic au redus destul de mult transmiterea trichinelozei în SUA. În Statele Unite sunt raportate anual circa 12 cazuri de trichineloză, dar cele mai multe cazuri ușoare rămân probabil nediagnosticate. Epidemiile recente din SUA și Canada s-au datorat consumului de carne de vânat (în special, carne de urs) și, mai rar, de porc.

Patogeneză și caracteristici clinice

Simptomele clinice ale trichinelozei apar din cauza valurilor succesive de invazie intestinală a parazitului, migrării larvare și închistării musculare (Fig. 126-1). Majoritatea infestațiilor ușoare (<10 larve per gram de masă musculară) sunt asimptomatice, dar cele grave (>50 larve per gram de masă musculară) pot pune viața în pericol. Invazia intestinului de către un număr mare de paraziți provoacă, ocazional, diaree în timpul primei săptămâni după infestație. Durerea abdominală, constipația, greața și vărsăturile pot fi, de asemenea, accentuate.

Simptomele datorate migrării larvare și invaziei musculare încep să apară în a doua săptămână după infestație. Larvele de *Trichinella* care migrează provoacă o reacție marcată de hipersensibilitate locală și sistemică, cu febră și

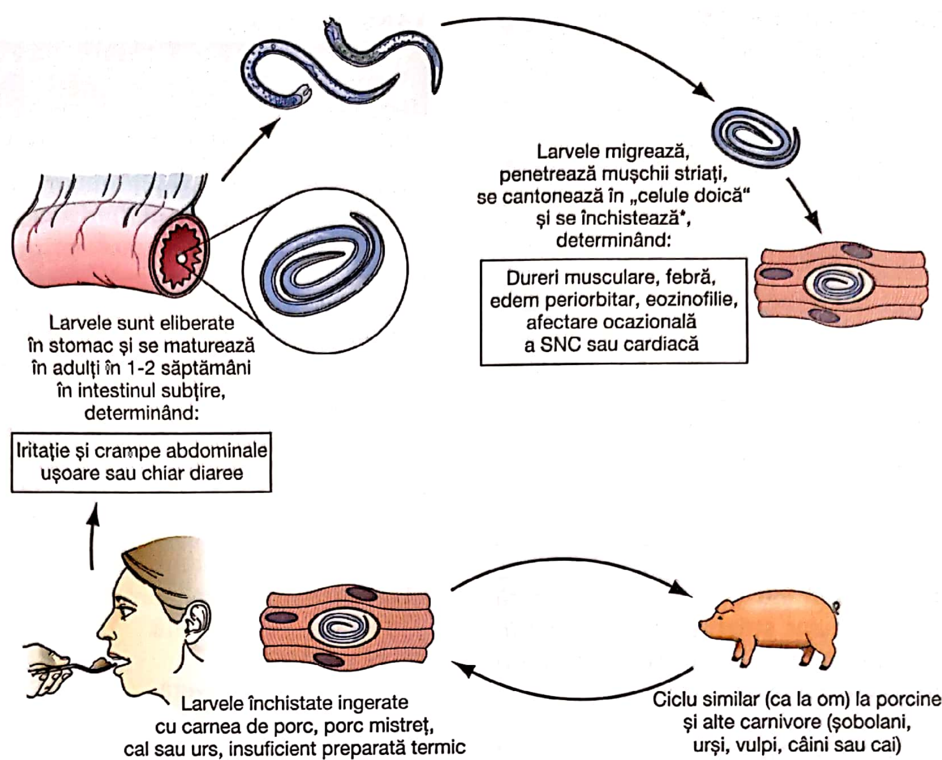


FIGURA 126-1
Ciclul vital al *Trichinella* *spiralis* (universal); *nelsoni* (Africa ecuatorială); *britovi* (Europa, Africa vestică, Asia vestică); *nativa* (Arctica); *murrelli* (America de Nord); *papuae* (Papua Noua Guinee); *zimbabwensis* (Tanzania); și *pseudospiralis* (universal). SNC, sistemul nervos central. (Retipărit după *Guerrant RL et al [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1218. © 2006, cu permisiunea Elsevier Science.)*

hipereozinofilie. Adeseori apar edem facial și periorbitar, hemoragii subconjunctivale, retiniene și în patul unghial (hemoragii „în așchie"). Câteodată sunt prezente: erupție maculo-papuloasă, cefalee, tuse, dispnee sau disfagie. Pot apărea miocardita, cu tahiaritmii sau insuficiență cardiacă, și, mai rar, encefalita sau pneumonita, ele determinând majoritatea deceselor la pacienții cu trichineloză.

La debutul închistării larvare în mușchi, la aproximativ 2-3 săptămâni după infestație, apar simptome de miozită cu mialgii, edem muscular și astenie, care se suprapun de obicei pe reacțiile inflamatorii determinate de larvele care migrează. Cel mai frecvent sunt afectați mușchii extrinseci oculari, bicepșii, maseterii, mușchii gâtului, mușchii spinali inferiori și diafragmul. Atingând maximul după aproximativ 3 săptămâni de la infestație, simptomele se diminuează treptat, în timpul unei convalescențe prelungite. Infestația rară cu *T. pseudospiralis*, ale cărei larve nu se încapsulează în mușchi, determină afectare prelungită asemănătoare polimiozitei.

Examene de laborator și diagnostic

Eozinofilia sangvină se dezvoltă la peste 90% dintre pacienții cu trichineloză simptomatică și poate atinge un nivel >50% după 2-4 săptămâni de la infestație. Nivelurile serice ale enzimelor musculare, incluzând creatin-fosfokinaza, sunt crescute la majoritatea pacienților simptomatici. Pacienții trebuie chestionați minuțios în privința consumului de carne de porc și de animale sălbatice și a afectării altor persoane care au consumat din aceeași carne. Diagnosticul clinic prezumtiv poate fi bazat pe febră, eozinofilie, edemul periorbitar și mialgii după un consum de alimente suspecte. Creșterea titrurilor anticorpilor specifici antiparazitari, care nu apare de obicei până după a treia săptămână de la infestație, confirmă diagnosticul. Alternativ, diagnosticul cert necesită biopsia chirurgicală a minimum 1 g de mușchi afectat; cea mai mare eficiență este prezentă în vecinătatea inserțiilor tendinoase. Țesutul muscular proaspăt trebuie să fie presat între două lamele de sticlă și examinat microscopic **(Fig. 126-2)**, deoarece larvele pot trece neobservate doar la examinarea obișnuită a secțiunilor histopatologice.

TRATAMENT **Trichineloza**

Pacienții cu infestații ușoare se însănătoșesc fără complicații prin repaus la pat, antipiretice și analgezice. Glucocorticoizii de tipul prednisonului **(Tabelul 126-1)** sunt utili pentru miozita severă și miocardită. Mebendazolul și albendazolul sunt active față de stadiile enterice ale parazitului, dar eficacitatea lor împotriva larvelor închistate nu a fost demonstrată cert.

Profilaxie

Larvele pot fi distruse prin prepararea termică a cărnii de porc, până când culoarea acesteia nu mai este roz, sau prin congelare la −15°C timp de 3 săptămâni. Totuși, larvele

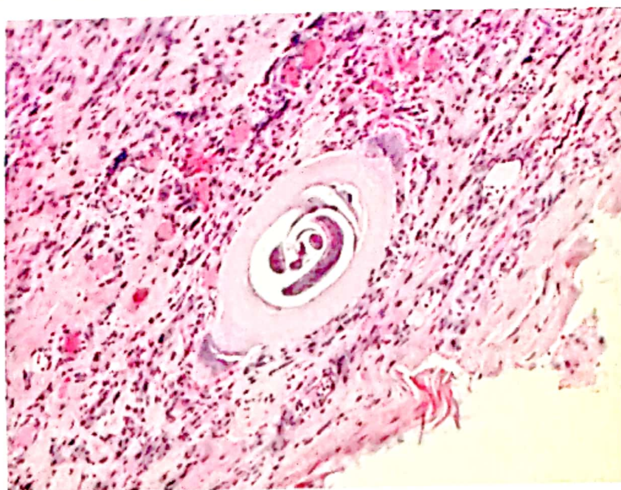


FIGURA 126-2
Larvă de *Trichinella* închistată într-o capsulă hialinizată caracteristică în țesutul muscular striat. (*Foto/Wadsworth Center, Departamentul de Sănătate al Statului New York. Retipărit din MMWR 53:606, 2004; domeniul public.*)

de *T. nativa* arctice din carnea de urs sau morsă sunt relativ rezistente și pot rămâne viabile în ciuda congelării.

LARVA MIGRANS VISCERALĂ ȘI OCULARĂ

Larva migrans viscerală este un sindrom produs de nematode care parazitează în mod normal specii de gazde non-umane. La om, aceste larve de nematode nu se transformă în viermi adulți, ci migrează prin țesuturile gazdei, declanșând inflamație eozinofilică. Forma cea mai frecventă a larvei migrans viscerale este toxocaroza, produsă de larvele ascaridului canin *Toxocara canis;* sindromul este determinat mai rar de ascaridul felin *T. cati* și chiar și mai rar de ascaridul porcin *Ascaris suum*. Cazuri rare de meningoencefalită eozinofilică au fost produse de ascaridul ratonului *Baylisascaris procyonis*.

Ciclul vital și epidemiologie

Nematelmintul canin *T. canis* este răspândit la câinii de pe tot globul. Ingestia ouălor infestante de către câini este urmată de eliberarea larvelor *Toxocara*, care penetrează peretele intestinal și migrează intravascular în țesuturile câinelui, unde majoritatea rămân în stare inertă de dezvoltare. În timpul sarcinii, unele larve reîncep migrarea în cățea și infestează cățeii prenatal (prin transmitere transplacentară) sau după naștere (prin alăptare). De aceea, la cățelele în lactație și la cățeі, larvele se reîntorc în tractul intestinal și se dezvoltă în viermi adulți, care produc ouă ce sunt eliberate prin fecale. Pentru a deveni infecțioase, ouăle trebuie să embrioneze pe parcursul câtorva săptămâni. Omul dobândește toxocaroza în principal prin ingestia particulelor de sol contaminat cu materiile fecale ale puilor de câine care conțin ouă infestante de *T. canis*. Larva migrans viscerală este cea mai frecventă în rândul copiilor cu geofagie.

TABELUL 126-1

TRATAMENTUL PENTRU INFESTAȚIILE CU NEMATODE TISULARE

INFESTAȚIA	SEVERITATEA	TRATAMENTUL
Trichineloză	Ușoară	De suport
	Moderată	Albendazol (400 mg de două ori pe zi, timp de 8–14 zile) sau Mebendazol (200–400 mg de trei ori pe zi, timp de 3 zile, apoi 400 mg de trei ori pe zi, timp de 8–14 zile)
	Severă	Se adaugă glucocorticoizi (de exemplu, prednison, 1 mg/kgc, o dată pe zi, timp de 5 zile)
Larva migrans viscerală	Ușoară-moderată	De susținere
	Severă	Glucocorticoizi (ca mai sus)
	Oculară	Nu e definit în totalitate; albendazol (800 mg de două ori pe zi pentru adulți, 400 mg de două ori pe zi pentru copii) cu glucocorticoizi timp de 5–20 zile a fost eficient
Larva migrans cutanată		Ivermectină (doză unică, 200 μg/kgc) sau Albendazol (200 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile)
Angiostrongiloză	Ușoară-moderată	De susținere
	Severă	Glucocorticoizi (ca mai sus)
Gnatostomiază		Ivermectină (200 μg/kgc pe zi, timp de 2 zile) sau Albendazol (400 mg de două ori pe zi, timp de 21 de zile)

Patogeneză și caracteristici clinice

Cel mai frecvent, boala clinică afectează copiii preșcolari. După ce omul ingerează ouăle de *Toxocara*, larvele eclozează și penetrează mucoasa intestinală, fiind transportate prin sistemul circulator spre diverse organe și țesuturi. Larvele invadează ficatul, plămânii, sistemul nervos central (SNC) și alte locuri, provocând răspunsuri granulomatoase eozinofilice locale intense. Gravitatea bolii clinice depinde de numărul și distribuția tisulară a larvelor, de reinfestație și răspunsurile imune ale gazdei. Majoritatea infestațiilor ușoare sunt asimptomatice și pot fi manifeste doar prin eozinofilie sangvină. Simptomele caracteristice ale larvei migrans viscerale cuprind febră, stare generală alterată, anorexie și pierdere ponderală, tuse, wheezing și erupții cutanate.

Hepatosplenomegalia este frecventă. Aceste trăsături sunt deseori însoțite de eozinofilie periferică extraordinară, ce poate atinge 90%. Rareori, pot apărea convulsii sau tulburări de comportament. Rarele decese sunt datorate interesării neurologice, pulmonare sau miocardice severe.

Forma oculară a sindromului larva migrans apare când larvele *Toxocara* invadează ochiul. În jurul larvei captive se dezvoltă o formațiune granulomatoasă eozinofilică, mai frecvent la polul posterior al retinei. Leziunea retiniană poate mima retinoblastomul ca aspect, iar diagnosticarea greșită a acestuia din urmă poate duce la enucleare inutilă. Spectrul manifestărilor oculare cuprinde și endoftalmita, uveita și corioretinita. Tulburările vizuale unilaterale, strabismul și durerea oculară sunt simptomele de prezentare cele mai frecvente. Spre deosebire de larva migrans viscerală, toxocaroza oculară se dezvoltă, de obicei, la copiii mai mari sau la adulții tineri fără antecedente de pică; acești pacienți prezintă rareori eozinofilie sau manifestări viscerale.

Diagnostic

Pe lângă eozinofilie, pot fi evidente leucocitoza și hipergamaglobulinemia. Infiltratele pulmonare tranzitorii sunt evidente pe radiografiile toracice la aproximativ jumătate dintre pacienții cu simptome de pneumonită. Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin ELISA pentru anticorpii anti-toxocara. Examinarea materiilor fecale pentru ouăle de paraziți, deși importantă pentru evaluarea eozinofiliei neexplicate, nu are nicio valoare în toxocaroză, deoarece la om larvele nu se dezvoltă până la stadiul adult capabil să producă ouă.

TRATAMENT Larva migrans oculară și viscerală

Marea majoritate a infestațiilor cu *Toxocara* sunt autolimitate și se rezolvă fără terapie specifică. La pacienții cu afectare severă miocardică, a sistemului nervos central sau pulmonară, glucocorticoizii pot fi utilizați pentru a reduce complicațiile inflamatorii. Medicamentele antihelmintice disponibile, incluzând mebendazol și albendazol, nu au dovedit convingător că ar modifica evoluția larvei migrans. Măsurile de control includ interzicerea excrementelor de câine în parcurile publice și terenurile de joacă, deparazitarea câinilor și prevenirea sindromului pica la copii. Tratamentul bolii oculare nu este definit pe deplin, dar administrarea de albendazol concomitent cu glucocorticoizi a fost eficientă (Tabelul 126-1).

LARVA MIGRANS CUTANATĂ

Larva migrans cutanată („erupția migratorie") este o erupție cutanată serpiginoasă produsă prin migrarea larvelor viermilor cu cârlig, de obicei viermele cu cârlig al câinelui și pisicii, *Ancylostoma braziliense*. Aceste larve eclozează din ouăle eliminate în materiile fecale ale câinilor și pisicilor și se maturează pe sol. Oamenii se infestează prin contactul pielii cu solul zonelor frecventate de câini și pisici, cum sunt locurile de sub verande. Larva migrans cutanată este răspândită în rândul copiilor și al călătorilor în zonele cu climat cald și umed, inclusiv în sud-estul Statelor Unite.

După ce larvele penetrează pielea, se formează leziuni eritematoase de-a lungul traiectelor sinuoase de migrare a larvelor la nivelul joncțiunii dermo-epidermice; larvele înaintează cu câțiva centimetri pe zi. Aceste leziuni intens pruriginoase pot să apară în orice parte a corpului și sunt în număr mare dacă pacientul a stat întins pe pământ. Mai târziu se pot forma vezicule și bule. Larvele viermilor cu cârlig ai animalelor nu se maturează în om și, în lipsa tratamentului, mor după câteva săptămâni-luni, cu rezoluția leziunilor cutanate. Diagnosticul este pus pe baza datelor clinice, biopsiile cutanate detectând doar rareori larvele pentru diagnostic. Simptomele pot fi ameliorate de ivermectină sau albendazol (Tabelul 126-1).

ANGIOSTRONGILOZA

Angiostrongylus cantonensis, viermele pulmonar al șobolanului, este cea mai frecventă cauză de meningită eozinofilică la om (Fig. 126-3).

Ciclul vital și epidemiologie



Această infestație se produce în principal în Asia de Sud-Est și în bazinul Pacificului, dar s-a răspândit și în alte regiuni ale globului. Larvele de *A. cantonensis*, produse de viermii adulți în plămânii șobolanului, migrează în tractul digestiv și sunt eliminate cu materiile fecale. Acestea devin larve infestante în melcii de pământ și în limacși. Omul dobândește infestația prin ingerarea de moluște crude infestate, legume contaminate cu mucusul moluștelor sau crabi, creveți de apă dulce și anumiți pești marini, care la rândul lor au ingerat moluște infestate. Apoi larvele migrează în creier.

Patogeneză și caracteristici clinice

Paraziții mor în cele din urmă în sistemul nervos central, dar nu înaintea inițierii consecințelor patologice, care în infestațiile severe pot avea ca rezultat sechelele neurologice permanente sau decesul. Larvele migratoare produc inflamație eozinofilică și hemoragie locale marcate, cu necroză consecutivă și formare de granuloame în jurul viermilor muribunzi. Simptomele clinice se dezvoltă în 2-35 zile de la ingestia larvelor. De obicei, pacienții prezintă o cefalee insidioasă sau bruscă, frontală, occipitală sau bitemporală, foarte intensă. Redoarea cefei, greața, vărsăturile și paresteziile sunt de asemenea frecvente. Febra și paraliziile nervilor cranieni și ale nervilor extraoculari, convulsiile, paralizia și letargia sunt rare.

Examene de laborator

Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) este obligatorie în cazurile suspectate și de obicei evidențiază presiune de deschidere crescută, numărul de leucocite 150-2000 celule/μL și pleiocitoză eozinofilică >20%. Proteinorahia este de obicei ridicată, iar glicorahia normală. Larvele de *A. cantonensis* sunt întâlnite doar rareori în LCR. Eozinofilia sangvină periferică poate fi ușoară.

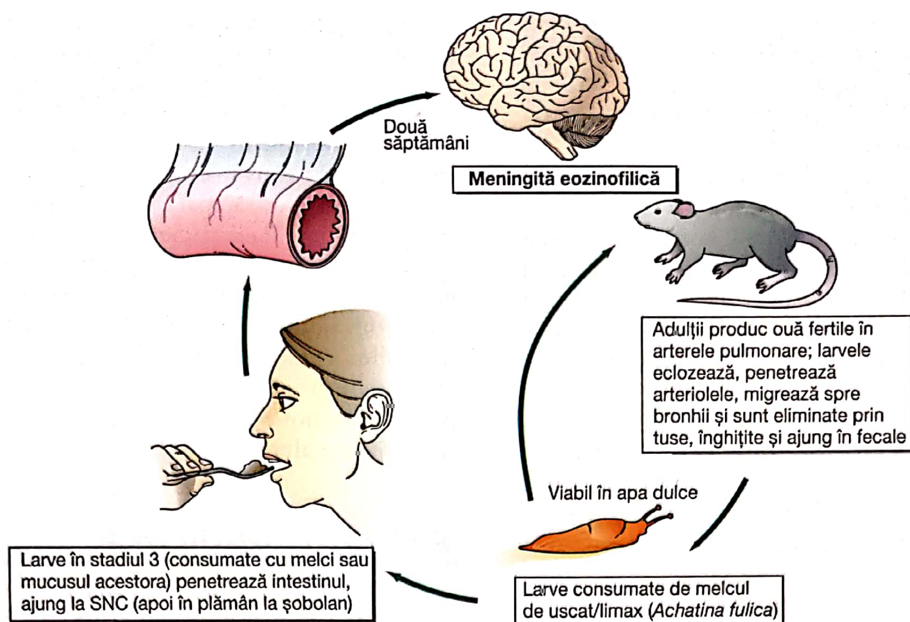


FIGURA 126-3
Ciclul vital al *Angiostrongylus cantonensis* (viermele pulmonar al șobolanului), întâlnit în Asia de Sud-Est, Insulele din Pacific, Cuba, Australia, Japonia, China, Mauritius și porturile SUA. SNC, sistemul nervos central. (*Retipărit după Guerrant RL et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1225. © 2006, cu permisiunea Elsevier Science.*)

Diagnosticul este bazat în general pe manifestările clinice ale meningitei eozinofilice, împreună cu anamneza epidemiologică compatibilă.

TRATAMENT **Angiostrongiloza**

Chimioterapia specifică nu s-a dovedit benefică în angiostrongiloză; agenții larvicizi pot exacerba leziunile inflamatorii cerebrale. Conduita terapeutică constă din măsuri de susținere, incluzând administrarea de analgezice, sedative și – în cazurile severe – glucocorticoizi (Tabelul 126-1). Puncția lombară repetată, cu eliminarea de LCR, poate ameliora simptomele. La majoritatea pacienților, angiostrongiloza cerebrală are de fapt o evoluție autolimitată, iar vindecarea este completă. Infestația poate fi prevenită prin prepararea termică adecvată a melcilor, crabilor și crevetilor și prin inspectarea legumelor pentru infestarea produsă de moluște. Alte cauze parazitare sau fungice ale meningitei eozinofilice din regiunile endemice pot cuprinde gnatostomiaza (vezi mai departe), paragonimiaza (Cap. 129), schistosomiaza (Cap. 129), neurocisticercoza (Cap. 130) și coccidioidomicoza (Cap. 107).

GNATOSTOMIAZA

Infestația țesuturilor umane cu larve de *Gnathostoma spinigerum* pot produce meningoencefalită eozinofilică, edeme cutanate migratorii sau formațiuni invazive ale ochiului și viscerelor.

Ciclul vital și epidemiologie



Gnatostomiaza umană este întâlnită în multe țări și este endemică în Asia de Sud-Est și în regiuni ale Chinei și Japoniei. În natură, viermii adulți maturi parazitează tractul digestiv al câinilor și pisicilor. Larvele din stadiul inițial eclozează din ouăle eliminate în apă și sunt ingerate de specii *Cyclops* (purici de apă). Larvele infestante din stadiul terțiar se dezvoltă în țesuturile mai multor specii de animale (inclusiv pești, broaște, țipari, șerpi, pui de găină și rațe) care au mâncat fie un *Cyclops* infestat, fie o altă gazdă intermediară secundară infestată. În mod tipic, omul dobândește infestația prin consumul cărnii crude sau insuficient preparate de pește sau pui. Felurile de mâncare cu pește crud, *som fak* în Thailanda și *sashimi* în Japonia, stau la baza multora dintre cazurile de gnatostomiază la om. Anumite cazuri din Thailanda sunt consecința practicii locale a aplicării de cataplasme cu carne de broască sau de pește.

Patogeneză și caracteristici clinice

Simptomele clinice sunt produse de migrarea aberantă a unei singure larve în țesuturile cutanate, viscerale, nervoase sau oculare. După invazie, migrarea larvară poate produce inflamație locală cu durere, tuse sau hematurie, însoțite de febră și eozinofilie. În tegument, în special la extremitățile distale sau în regiunea periorbitară, se pot dezvolta tumefacții dureroase, pruriginoase și migratorii. Edemele cutanate durează de obicei aproximativ o săptămână, dar deseori reapar, intermitent, după mai mulți ani. Invazia larvară a ochiului poate provoca un răspuns inflamator care poate periclita vederea. Invazia sistemului nervos central are ca rezultat meningita eozinofilică cu encefalomielită, o complicație

gravă datorată migrării ascendente a larvelor pe un tract nervos mare. Pacienții prezintă în mod caracteristic dureri radiculare agonizante și parestezii la nivelul trunchiului sau al unui membru, urmate la scurt timp de paraplegie. Afectarea cerebrală, cu hemoragii focale și distrugeri tisulare, este deseori fatală.

Diagnostic și tratament

Tumefacțiile migratorii cutanate cu eozinofilie periferică marcată, susținute de localizarea geografică adecvată și istoricul regimului alimentar, constituie în general o bază adecvată pentru diagnosticul clinic al gnatostomiazei. Totuși, pacienții pot să prezinte și afectare oculară sau cerebrospinală, fără tumefacții cutanate în antecedente. În această ultimă situație, pleiocitoza eozinofilică este demonstrabilă (de obicei împreună cu lichidul cefalorahidian hemoragic sau xantocrom), dar aproape niciodată viermii nu vor fi puși în evidență în LCR. Îndepărtarea chirurgicală a parazitului din țesutul subcutanat sau ocular, deși rareori posibilă, este atât diagnostică, cât și terapeutică. Albendazolul sau ivermectina pot fi utile (Tabelul 126-1). În prezent, afectarea cerebrospinală este tratată prin măsuri de susținere și în general printr-o cură de glucocorticoizi. Gnatostomiaza poate fi prevenită prin prepararea termică adecvată a cărnii de pește și pui în zonele endemice.

CAPITOLUL 127
INFESTAȚIILE CU NEMATODE INTESTINALE

Peter F. Weller ■ Thomas B. Nutman

Peste un miliard de oameni de pe tot cuprinsul globului sunt infestați cu una sau mai multe specii de nematode intestinale. **Tabelul 127-1** rezumă caracteristicile clinice și biologice ale infestațiilor determinate de principalele nematode intestinale. Acești paraziți sunt mai frecvenți în regiunile cu salubritate publică precară, în special în țările în curs de dezvoltare de la tropice și subtropice, dar au avut frecvență în creștere printre refugiații și imigranții în țările dezvoltate. Deși de obicei infestațiile cu nematode nu sunt fatale, ele contribuie la malnutriție și la diminuarea capacității de muncă. Este interesant că aceste infestații helmintice pot proteja unii indivizi de boala alergică. Omul poate fi infestat ocazional și cu paraziți din clasa nematodelor care în mod obișnuit infestează animalele; aceste infestații zoonotice produc boli precum: tricostrongiloza, anisakiaza, capilariaza și angiostrongiloza abdominală.

Nematodele intestinale sunt viermi cilindrici (nematelminți), cu o lungime care variază de la 1 mm la câțiva cm la maturitate (Tabelul 127-1). Ciclurile vitale sunt complexe și extrem de variate; unele specii, inclusiv *Strongyloides stercoralis* și *Enterobius vermicularis*, pot fi transmise direct de la o persoană la alta, în timp ce altele, cum sunt *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* și *Ancylostoma duodenale*, necesită o fază de dezvoltare în sol. Deoarece majoritatea paraziților helmintici nu se autoreproduc, pentru o încărcătură mare de viermi adulți sunt necesare expuneri repetate la parazitul în stadiul său infecțios, de larvă sau ou. Prin urmare, boala clinică, spre deosebire de infestația asimptomatică, necesită în general o ședere prelungită într-o regiune endemică și este corelată cu intensitatea infestației. La persoanele cu nutriție deficitară, infestațiile helmintice intestinale pot afecta creșterea și dezvoltarea. Eozinofilia și nivelurile ridicate ale IgE serice sunt caracteristice multor infestații helmintice și, atunci când nu pot fi explicate, trebuie să determine căutarea helminților intestinali. Imunitatea protectoare semnificativă la nematodele intestinale nu pare să se dezvolte la om, deși mecanismele parazitului de evitare a imunității și răspunsurile imune ale gazdei la aceste infestații nu au fost elucidate în detaliu.

ASCARIDIOZA

Ascaris lumbricoides este cel mai mare parazit nematod intestinal la om, atingând până la 40 cm în lungime. Cei mai mulți indivizi infestați au o încărcătură mică de viermi și sunt asimptomatici. Boala clinică apare ca urmare a migrării larvare în plămâni sau a efectelor determinate de viermii adulți în intestine.

Ciclul vital

Viermii adulți trăiesc în lumenul intestinului subțire. Femelele mature de *Ascaris* sunt extrem de fecunde, fiecare

TABELUL 127-1

PRINCIPALII PARAZIȚI INTESTINALI LA OM DIN CLASA NEMATODE

	NEMATODUL PARAZITAR				
CARACTERISTICA	***ASCARIS LUMBRICOIDES* (LIMBRIC)**	***NECATOR AMERICANUS ANCYLOSTOMA DUODENALE* (VIERME CU CÂRLIG)**	***STRONGYLOIDES STERCORALIS***	***TRICHURIS TRICHIURA* (TRICOCEFAL)**	***ENTEROBIUS VERMICULARIS* (OXIUR)**
Prevalența globală la oameni (milioane)	807	576	100	604	209
Regiunile endemice	Pe tot globul	Regiuni calde, umede	Regiuni calde, umede	Pe tot globul	Pe tot globul
Stadiul infecțios	Ou	Larva filariformă	Larva filariformă	Ou	Ou
Calea de transmitere	Orală	Percutanată	Percutanată sau autoinfestație	Orală	Orală
Localizarea digestivă a viermilor	Lumenul jejunal	Mucoasa jejunală	Mucoasa intestinului subțire	Mucoasa cecului, colonului	Cec, apendice
Dimensiunea viermelui adult	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (femela)
Pasajul pulmonar al larvelor	Da	Da	Da	Nu	Nu
Perioada de incubație[a] (zile)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevitate	1an	*N. americanus*: 2-5 ani *A. duodenale*: 6-8 ani	Decenii (din cauza autoinfestației)	5 ani	2 luni
Fecunditate (ouă/zi/vierme)	240 000	*N. americanus*: 4 000-10 000 *A. duodenale*: 10 000- 25 000	5 000–10 000	3 000–7 000	2 000
Simptomele principale	Rareori ocluzie intestinală sau obstrucție biliară	Anemie feriprivă în infestația masivă	Simptome digestive; malabsorbție sau sepsis în hiperinfestație	Simptome digestive, anemie	Prurit perianal
Stadiul diagnostic	Ouă în scaun	Ouă în scaunul proaspăt, larve în scaunul vechi	Larve în scaun sau aspiratul duodenal; în spută în hiperinfestație	Ouă în scaun	Ouă din regiunea perianală pe banda scotch
Tratamentul	Mebendazol Albendazol Pirantel pamoat Ivermectină Nitazoxanidă	Mebendazol Pirantel pamoat Albendazol	1. Ivermectină 2. Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectină	Mebendazol Pirantel pamoat Albendazol

[a] Timpul scurs de la infestație până la producerea ouălor de către femela matură

producând până la 240 000 de ouă pe zi, care trec în materiile fecale. Ouăle de ascarid, care au o rezistență remarcabilă la factorii de mediu, devin infestante după câteva săptămâni de maturare în sol și pot rămâne astfel timp de ani. După ce acestea sunt înghițite, larvele eclozate în intestin invadează mucoasa, migrează pe cale circulatorie în plămâni, penetrează alveolele, urcă apoi în arborele bronșic și se întorc – prin înghițire – în intestinul subțire, unde se dezvoltă la stadiul de viermi adulți. Între infestația inițială și producerea de ouă se scurg aproximativ 2-3 luni. Viermii adulți trăiesc circa 1-2 ani.

Epidemiologie



Ascaris este larg răspândit atât în regiunile tropicale și subtropicale, cât și în alte zone umede, incluzând localitățile rurale din sud-estul Statelor Unite. Transmiterea se produce în mod tipic prin intermediul

solului contaminat cu fecale, din cauza atât a lipsei instalațiilor sanitare, cât și a utilizării îngrășămintelor umane la fertilizarea solului. Ca urmare a tendinței lor de a duce fecalele de la mână la gură, copiii mici sunt cei mai afectați. Infestația în afara zonelor endemice, deși rară, poate apărea prin ingerarea ouălor transportate pe legume.

Caracteristici clinice

În timpul fazei pulmonare a migrării larvare, după 9-12 zile de la ingestia ouălor, pacienții pot dezvolta tuse iritativă, neproductivă și disconfort substernal sub formă de arsură, agravat de tuse sau inspirul profund. Dispneea și sputa cu striații sangvinolente sunt mai puțin frecvente. Febra este prezentă de obicei. Eozinofilia apare în timpul acestei faze simptomatice și scade lent în câteva săptămâni. Pe radiografia toracică apar semne de pneumonită eozinofilică (sindromul Löffler), cu infiltrate rotunde sau ovalare, cu dimensiuni de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri. Aceste infiltrate pot fi tranzitorii și intermitente, dispărând după câteva săptămâni. În locurile unde există o transmitere sezonieră a parazitului, *Ascaris* poate determina pneumonită sezonieră cu eozinofilie la gazdele anterior infestate și sensibilizate.

În infestațiile constituite, viermii adulți din intestinul subțire nu determină simptome de obicei. În infestațiile masive, mai ales la copii, un bolus mare de viermi agregați poate produce durere și ocluzia intestinului subțire, care poate fi complicată cu perforare, invaginare sau volvulus. Viermii solitari pot cauza boala atunci când migrează în locuri ectopice. Un vierme mare poate intra în și obstrucționa arborele biliar, producând colică biliară, colecistită, colangită, pancreatită și (rar), abcese intrahepatice. Migrarea ascendentă a unui vierme adult în esofag poate provoca tuse și eliminarea orală a viermelui. În zonele endemice, ascaridioza intestinală și biliară poate fi alături de apendicita acută și litiaza biliară una dintre cauzele abdomenului acut chirurgical.

Analize de laborator

Cele mai multe cazuri de ascaridioză pot fi diagnosticate prin detectarea microscopică a ouălor caracteristice de *Ascaris* (65 pe 45 μm) în eșantioane din materiile fecale. Uneori, pacienții se prezintă după eliminarea unui vierme adult – identificabil prin mărimea lui mare și suprafața netedă, de culoare crem – în materiile fecale sau prin cavitatea bucală ori nas. Precoce în timpul fazei de migrare transpulmonară, când apare pneumonita eozinofilică, larvele pot fi găsite în spută sau în aspiratul gastric înainte ca ouăle diagnostice să apară în scaun. Eozinofilia, marcată în timpul acestui stadiu precoce, scade de obicei până la niveluri minime în infestația constituită. Viermii adulți pot fi vizualizați, adesea întâmplător, la examinarea cu substanță de contrast a tractului digestiv. Radiografia abdominală simplă poate evidenția conglomeratele de ascarizi în ansele pline cu gaz ale intestinului la pacienții cu ocluzie intestinală. Viermii din canalele pancreatico-biliare pot fi detectați prin ecografie și colangiopancreatografie retrogradă endoscopică; ultima metodă a fost utilizată și pentru extragerea viermilor *Ascaris* din tractul biliar.

TRATAMENT **Ascaridioza**

Ascaridioza trebuie tratată întotdeauna, pentru prevenirea eventualelor complicații grave. Albendazolul (400 mg doză unică), mebendazolul (100 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile sau 500 mg doză unică) sau ivermectina (150-200 μg/kg doză unică) sunt eficiente. Acești compuși sunt contraindicați în sarcină, însă. Pamoatul de pirantel (11 mg/kg doză unică; maximum 1g) este sigur în sarcină. A fost utilizată și nitazoxanida (7,5 mg/kg doză unică; maximum 500 mg). Diareea și durerea abdominală ușoare sunt efecte secundare rare ale acestor substanțe. Ocluzia intestinală parțială poate fi rezolvată prin aspirare nazogastrică, administrare de lichide i.v. și instilația de piperazină printr-o sondă nazogastrică, dar ocluzia completă și complicațiile sale severe necesită intervenția chirurgicală imediată.

VIERMII CU CÂRLIG

Două specii de viermi cu cârlig (*Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus*) sunt responsabile de infestațiile la om. Cele mai multe persoane infestate sunt asimptomatice. Boala apare în urma unei combinații de factori: încărcătura parazitară masivă, durata prelungită a infestației și aportul deficitar de fier, determinând anemie feriprivă și uneori hipoproteinemie.

Ciclul vital

Viermii cu cârlig adulți, care au aproximativ 1 cm lungime, utilizează dinți bucali (*Ancylostoma*) sau lame tăioase (*Necator*) pentru a se fixa pe mucoasa intestinului subțire și a aspira sânge (0,2 mL pe zi pentru viermele adult *Ancylostoma*) și lichid interstițial. Viermii cu cârlig adulți produc mii de ouă pe zi. Ouăle sunt depozitate odată cu fecalele în sol, unde larvele rabditiforme eclozează și se transformă în decurs de o săptămână în larve filariforme infestante. Acestea penetrează tegumentul și ajung pe cale sangvină la nivel pulmonar. Acolo invadează alveolele și urcă prin căile respiratorii, fiind apoi înghițite și ajungând astfel în intestinul subțire. Timpul scurs de la invazia cutanată până la apariția ouălor în materiile fecale durează 6-8 săptămâni, dar poate fi mai lung pentru *A. duodenale*. Odată înghițite, larvele de *A. duodenale* pot supraviețui și se dezvoltă direct în mucoasa intestinală. Viermii cu cârlig adulți pot supraviețui timp de un deceniu, dar de obicei trăiesc 6-8 ani în cazul *A. duodenale* și 2-5 ani în cazul *N. americanus*.

Epidemiologie



A. duodenale este răspândit în sudul Europei, Africa de Nord și nordul Asiei, iar *N. americanus* predomină în emisfera vestică și Africa ecuatorială. Cele două specii apar simultan în multe regiuni tropicale, în principal în Asia de Sud-Est. În multe zone, copiii mai mari sunt cel mai frecvent și mai grav infestați cu viermi cu cârlig. În zonele rurale, în care pământul este fertilizat cu materii fecale umane, și adulții care lucrează pământul pot fi masiv infestați.

Manifestări clinice

Cele mai multe infestații cu viermi cu cârlig sunt asimptomatice. Larvele infestante pot provoca dermatită maculopapuloasă pruriginoasă („mâncărimea solului") la locul de penetrare în piele și tracturi serpiginoase prin migrarea subcutanată (similar cu larva migrans cutanată, Cap. 126) la gazdele sensibilizate în prealabil. Migrarea larvelor la plămâni poate determina uneori pneumonită tranzitorie ușoară, mai rară decât cea determinată de *Ascaris*. În faza intestinală precoce, persoanele infestate pot prezenta durere epigastrică (adesea cu accentuare postprandială), diaree inflamatorie sau alte simptome abdominale, însoțite de eozinofilie. Consecința principală a infestației cronice cu viermi cu cârlig este deficitul de fier. Simptomele sunt minime dacă aportul de fier este adecvat, dar indivizii subnutriți dezvoltă simptome ale anemiei feriprive și ale hipoproteinemiei progresive, incluzând astenie, dispnee.

Analize de laborator

Diagnosticul este stabilit prin evidențierea în materiile fecale a ouălor caracteristice ovalare de 40 pe 60 μm. Procedeele de concentrare a materiilor fecale pot fi necesare pentru detectarea infestațiilor ușoare. Ouăle celor două specii nu se pot diferenția prin microscopie optică. Dacă proba de scaun nu este examinată proaspătă, ouăle pot ecloza, eliminând larvele rabditiforme, care trebuie deosebite de cele ale *S.stercoralis*. Pentru afecțiunea determinată de viermii cu cârlig este caracteristică anemia hipocromă, microcitară, ocazional cu eozinofilie sau hipoalbuminemie.

TRATAMENT **Infestația cu viermi cu cârlig**

Eradicarea parazitului poate fi realizată cu câteva medicamente antihelmintice sigure și foarte eficiente, precum albendazol (400 mg doză unică), mebendazol (500 mg doză unică) și pirantel pamoat (11 mg/kgc timp de 3 zile). Anemia feriprivă ușoară poate fi tratată adesea doar cu fier p.o. Boala severă dată de viermii cu cârlig, cu pierdere de proteine și malabsorbție, necesită suport nutrițional și aport oral de fier, alături de tratamentul antiparazitar. Există îngrijorări în legătură cu faptul că benzimidazolii (mebendazol și albendazol) devin mai puțin eficienți împotriva viermilor cu cârlig decât în trecut.

Ancylostoma caninum și *Ancylostoma braziliense*

A. caninum, viermele cu cârlig canin, a fost identificat drept cauză a enteritei eozinofilice la om, în special în nord-estul Australiei. În această infestație zoonotică, viermii cu cârlig adulți se atașează de intestinul subțire (unde pot fi vizualizați prin endoscopie) și determină durere abdominală și eozinofilie locală intensă. Tratamentul cu mebendazol (100 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile) sau albendazol (400 mg doză unică) ori îndepărtarea endoscopică sunt eficiente. Ambele specii de vierme cu cârlig pot determina larva migrans cutanată („erupție migratorie"; Cap. 126).

STRONGILOIDOZA

S. stercoralis se distinge prin capacitatea sa – unică printre helminți (cu excepția *Capillaria*; vezi mai departe) – de a se înmulți în gazda umană. Această capacitate permite întreținerea ciclurilor de autoinfestație datorate producției interne de larve infestante. Astfel, strongiloidoza poate persista zeci de ani fără expunerea suplimentară a gazdei la larve infestante exogene. La gazdele imunodeprimate, un număr mare de larve invazive de *Strongyloides* pot disemina în tot organismul și pot fi fatale.

Ciclul vital

În afară de ciclul parazitar de dezvoltare, *Strongyloides* poate urma și un ciclu de dezvoltare liberă în sol **(Fig. 127-1)**. Această adaptare facilitează supraviețuirea parazitului în absența gazdelor mamifere. Larvele rabditiforme eliminate în fecale se pot transforma în larve filariforme infecțioase, atât direct, cât și după o fază de dezvoltare liberă în natură. Omul dobândește strongiloidoza când larvele filariforme din solul contaminat cu fecale penetrează pielea sau mucoasele. Apoi larvele sunt transportate pe cale sangvină la plămâni, unde invadează spațiile alveolare, urcă apoi în arborele bronșic, sunt înghițite, ajungând astfel în intestinul subțire. Acolo larvele se maturizează, devenind viermi adulți, care penetrează mucoasa intestinului subțire proximal. Femela adultă de dimensiuni mici (2 mm lungime) se înmulțește prin partenogeneză; nu există masculi adulți paraziți. Ouăle eclozează în interiorul mucoasei intestinale, eliberând larvele rabditiforme, care migrează în lumen și sunt eliminate cu materiile fecale pe sol. Alternativ, larvele rabditiforme din intestin se pot dezvolta și direct în larve filariforme, care penetrează peretele colonic sau tegumentul perianal și pătrund în circulație, repetând migrarea și realizând astfel reinfestația internă continuă. Acest ciclu de autoinfestare permite strongiloidozei să persiste decenii.

Epidemiologie



S. stercoralis este răspândit sporadic la tropice și în alte regiuni calde și umede, în special în Asia de Sud-Est, Africa subsahariană și Brazilia. În SUA, parazitul este endemic în partea de sud-est și este întâlnit la imigranți, refugiați, călători și la personalul militar care a trăit în zone endemice.

Manifestări clinice

În strongiloidoza necomplicată, mulți pacienți sunt asimptomatici sau prezintă simptome abdominale și/sau cutanate ușoare. Urticaria recurentă, afectând adesea fesele și pumnii, este cea mai frecventă manifestare cutanată. Larvele migratoare pot declanșa o erupție serpiginoasă patognomonică, *larva currens* („larva care fuge"). Această leziune pruriginoasă, reliefată, eritematoasă avansează cu viteză de până la 10 cm pe oră în decursul migrării larvare. Paraziții adulți pătrund în mucoasa duodenojejunală și pot produce durere abdominală, de obicei medioepigastrică, ce mimează durerea din ulcerul peptic, cu deosebirea că este agravată de ingestia de alimente. Pot să apară greață, diaree, hemoragii

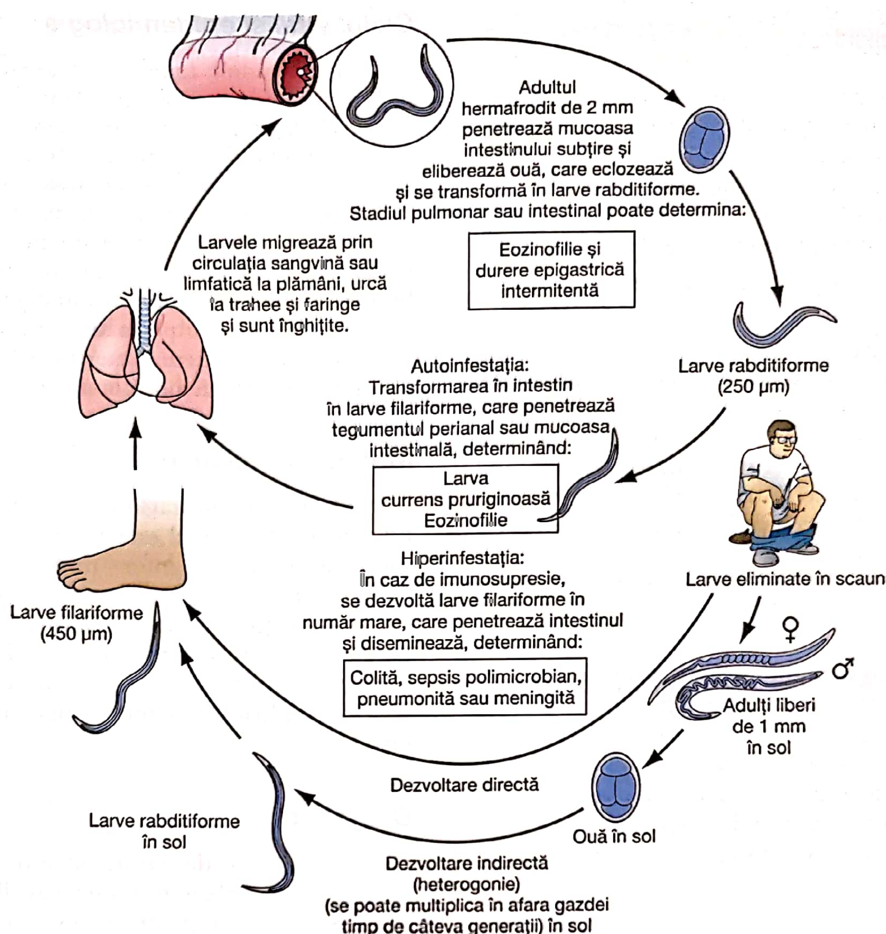


FIGURA 127-1
Ciclul vital al *Strongyloides stercoralis*. *(Adaptat după Guerrant RL et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, ed. a doua, p. 1276. © 2006, cu permisiunea Elsevier Science.)*

digestive, colită cronică ușoară și pierdere ponderală. În cazul infestației masive, precoce, poate apărea ocluzia intestinului subțire. Simptomele pulmonare sunt rare în strongiloidoza necomplicată. Eozinofilia este frecventă, cu niveluri variabile în timp.

Ciclul continuu al autoinfestației în strongiloidoză este limitat în mod normal de factori necunoscuți ce țin de sistemul imun al gazdei. Abolirea imunității gazdei, în special ca urmare a corticoterapiei și mult mai rar a altor tratamente imunosupresoare, determină hiperinfestația cu *Strongiloides*, cu generarea unui mare număr de larve filariforme. Pot apărea colita, enterita sau malabsorbția. În strongiloidoza diseminată, larvele pot invada nu numai țesuturile gastrointestinale și plămânii, ci și sistemul nervos central, peritoneul, ficatul și rinichii. Mai mult, se poate dezvolta și bacteriemia, din cauza florei intestinale ce penetrează barierele distruse ale mucoasei. Sepsisul, pneumonia sau meningita cu germeni Gram-negativi pot complica sau domina evoluția clinică. Eozinofilia este adesea absentă la pacienții sever infestați. Strongiloidoza diseminată, în special la pacienții nesuspectați de infestație cărora li se administrează glucocorticoizi, poate fi fatală. Strongiloidoza este o complicație frecventă a infecției cu HTLV-1, dar strongiloidoza diseminată apare rar la pacienții infectați cu HIV-1.

Diagnostic

În strongiloidoza necomplicată, evidențierea larvelor rabditiforme în scaun este diagnostică. Acestea au o lungime de ~250 μm, o cavitate bucală scurtă, care le deosebește de larvele viermilor cu cârlig. În infestațiile fără complicații, sunt eliminate puține larve și examenul coproparazitologic unic poate detecta doar aproximativ o treime dintre cazuri. Examinările repetate și utilizarea metodei detectării prin plăcile cu geloză ameliorează sensibilitatea diagnosticului pe baza examenului materiilor fecale. În strongiloidoza necomplicată (dar nu în hiperinfestație), examinările scaunului pot fi negative în mod repetat. Larvele de *Strongyloides* pot fi detectate și în probele de conținut duodenojejunal obținute prin aspirație sau biopsie. ELISA pentru anticorpii serici față de antigenele *Strongyloides* este o metodă sensibilă pentru diagnosticarea infestațiilor necomplicate. Astfel de teste serologice trebuie realizate la pacienții cu istoric geografic de posibilă expunere, mai ales cei cu eozinofilie și/sau care se pretează pentru tratamentul cu glucocorticoizi al altor boli. În strongiloidoza diseminată, larvele filariforme trebuie căutate la examenul coproparazitologic și în eșantioanele obținute din alte locuri de potențială migrație a larvelor, incluzând sputa, lichidul de lavaj bronhoalveolar sau lichidul de drenaj chirurgical.

TRATAMENT Strongiloidoza

Chiar în stadiul asimptomatic, strongiloidoza trebuie să fie tratată, din cauza posibilității de hiperinfestație ulterioară fatală. Ivermectina (200 µg/kgc timp de 2 zile) este mai eficientă decât albendazolul (400 mg pe zi timp de 3 zile). Pentru strongiloidoza diseminată, tratamentul cu ivermectină trebuie extins cel puțin 5-7 zile sau până la eradicarea paraziților.

TRICOCEFALOZA



Cele mai multe infestații cu *Trichuris trichiura* sunt asimptomatice, dar infestațiile grave pot produce simptome digestive. Ca și alți helminți care se transmit prin sol, tricocefalul este distribuit global la tropice și subtropice și apare cel mai frecvent la copiii săraci din regiunile subdezvoltate ale lumii.

Ciclul vital

Viermii *Trichuris* adulți populează colonul și cecul, cu porțiunile anterioare filiforme pătrunzând în mucoasa superficială. Miile de ouă depuse zilnic de femela adultă se elimină prin fecale și se maturează în sol. După ingestie, ouăle infestante eclozează în duoden, eliminând larvele care se maturează înaintea migrării în intestinul gros. Ciclul complet durează aproximativ 3 luni, iar viermii adulți pot trăi câțiva ani.

Manifestări clinice

Reacțiile tisulare la tricocefal sunt ușoare. Majoritatea indivizilor infestați nu prezintă simptome și nici eozinofilie. Infestațiile masive pot determina durere abdominală, anorexie și diaree sangvinolentă sau mucoasă, similare bolii inflamatorii intestinale. Prolapsul rectal poate apărea de la infestațiile masive la copii, care adesea suferă de malnutriție și alte boli diareice. Încărcarea parazitară moderat masivă contribuie și la întârzierea creșterii.

Diagnostic și tratament

Ouăle de *Trichuris*, având formă caracteristică de lămâie, cu dimensiuni de 50 pe 20 µm, sunt rapid detectate la examenul coproparazitologic. Viermii adulți, care măsoară 3-5 cm în lungime, pot fi uneori văzuți la proctoscopie. Mebendazolul (500 mg în doză unică) sau albendazolul (400 mg zilnic, timp de 3 zile) sunt lipsite de riscuri și moderat eficiente pentru tratament, cu rate de vindecare de 70-90%. Ivermectina (200 µg/kgc zilnic, timp de 3 zile) este de asemenea fără riscuri, dar nu la fel de eficientă ca benzimidazolii.

ENTEROBIAZA (OXIURIAZA)



Enterobius vermicularis este mai frecvent în țările temperate decât la tropice. Se estimează că aproximativ 40 de milioane de persoane din SUA, cu un număr disproporționat de cazuri în rândul copiilor, sunt infestate cu oxiuri.

Ciclul vital și epidemiologie

Viermele adult *Enterobius* măsoară aproximativ 1 cm în lungime și trăiește în cec. Femelele purtătoare de ouă migrează în timpul nopții în regiunea perianală și elimină până la 10 000 de ouă imature. Ouăle devin infestante în decurs de câteva ore și sunt transmise prin pasajul de la mână la gură. Din ouăle ingerate, larvele eclozează și se maturează în viermi adulți. Acest ciclu vital durează aproximativ o lună, iar viermii adulți supraviețuiesc timp de două luni. Autoinfestația apare prin grataj perianal și transportul ouălor infestante de pe mâini sau de sub unghii la gură. Dată fiind transmiterea interumană facilă, oxiuriaza este obișnuită printre membrii familiei.

Manifestări clinice

Majoritatea infestațiilor cu oxiuri sunt asimptomatice. Pruritul perianal este simptomul principal. Gratajul, care adesea este mai intens noaptea, ca rezultat al migrării nocturne a viermilor femele, poate produce excoriații și suprainfecție bacteriană. Infestațiile grave pot produce dureri abdominale și pierdere ponderală. Rareori oxiurii pot invada tractul genital feminin, producând vulvovaginită și granuloame pelvine sau peritoneale. Eozinofilia este rară.

Diagnostic

Întrucât ouăle de oxiuri nu sunt eliminate în intestin, diagnosticul nu poate fi pus prin analizele coproparazitologice convenționale pentru ouă și paraziți. În schimb, ouăle sunt detectate prin aplicarea dimineața a unei benzi curate de acetat de celuloză (scotch) în regiunea perianală. După transferarea benzii pe o lamă de sticlă, examinarea la microscop va evidenția ouăle ovalare de oxiuri, de 55 pe 25 µm, aplatizate pe o parte.

TRATAMENT Enterobiaza

Adulții și copiii infestați trebuie tratați cu mebendazol (100 mg doză unică), albendazol (400 mg doză unică) sau pirantel pamoat (11 mg/kg doză unică; maximum 1 g), repetat după două săptămâni. Este recomandată tratarea tuturor persoanelor din locuință, pentru a elimina rezervoarele asimptomatice de potențială reinfestație.

TRICOSTRONGILOZA



Speciile *Trichostrongylus*, care sunt în mod normal paraziți ai animalelor erbivore, pot infesta accidental omul, în special în Asia și Africa. Oamenii dobândesc infestația prin ingerarea accidentală a larvelor de *Trichostrongylus* de pe legumele cu frunze contaminate. Larvele nu migrează la om, dar se maturează direct în intestinul subțire, devenind viermi adulți. Aceștia ingerează mult mai puțin sânge decât viermii cu cârlig; majoritatea persoanelor infestate sunt asimptomatice, dar infestațiile masive pot produce anemie ușoară și eozinofilie. Ouăle de *Trichostrongylus*, evidențiate la examenul coproparazitologic, seamănă cu cele

ale viermilor cu cârlig, dar sunt mai mari (85 pe 115 μm). Tratamentul se realizează cu mebendazol sau albendazol (Cap. 116).

ANISAKIDOZA



Anisakidoza este o infestație gastrointestinală produsă prin ingestia accidentală a larvelor de nematode aparținând familiei *Anisakidae* din peștii de apă sărată cruzi. Incidența sa în SUA a crescut, ca rezultat al popularității sporite a felurilor de mâncare cu pește crud. Majoritatea cazurilor apar în Japonia, Olanda și Chile, unde peștele crud – sashimi, hering verde în saramură, respectiv ceviche – constituie produse culinare tradiționale. Nematodele *Anisakidae* parazitează mamiferele marine mari, precum balenele, delfinii și focile. În parcurgerea ciclului vital parazitar complex ce implică lanțul trofic marin, larvele infecțioase migrează în musculatura diverșilor pești. Atât *Anisakis simplex*, cât și *Pseudoterranova decipiens* au fost implicate în anisakiaza la om, dar un sindrom gastric identic poate fi produs de larvele roșii ale paraziților *eustrongylides* ale păsărilor care se hrănesc cu pești.

Când omul consumă pește crud infestat, larvele vii pot fi expectorate în decurs de 48 de ore. Însă larvele pot și să penetreze imediat mucoasa stomacului. În câteva ore urmează o durere violentă în abdomenul superior, însoțită de greață și uneori vărsături, mimând abdomenul acut. Diagnosticul poate fi pus prin vizualizarea directă la endoscopia superioară, evidențierea viermelui prin examenul radiografic cu substanță de contrast sau prin examenul histopatologic al țesutului extras. Extracția în timpul endoscopiei a larvei localizate în intestin este curativă. Larvele pot să ajungă la intestinul subțire, unde penetrează mucoasa și provoacă o reacție granulomatoasă eozinofilică puternică. Simptomele pot apărea la una-două săptămâni după ingerarea cărnii infestate, constând în durere abdominală intermitentă, diaree, greață și febră, similar celor din boala Crohn. Diagnosticul poate fi sugerat prin investigații cu bariu și confirmat prin rezecția chirurgicală curativă a granulomului, în care este localizat viermele. Ouăle de anisakid nu sunt prezente în scaun, deoarece larvele nu se maturează la om. Au fost dezvoltate teste serologice, dar nu sunt disponibile pe scară largă.

Larvele de anisakid din peștele de apă sărată sunt omorâte prin preparare termică la 60°C, congelare la –20°C timp de 3 zile sau congelare rapidă comercială, dar nu și prin sărare, marinare sau afumare la rece a peștelui. Nu este disponibil niciun tratament medicamentos; trebuie efectuată îndepărtarea chirurgicală sau endoscopică.

CAPILARIOZA



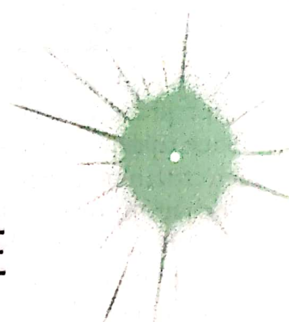
Capilarioza intestinală este produsă prin ingestia peștelui crud infestat cu *Capillaria philippinensis*. Autoinfestația ulterioară poate duce la un sindrom cașectizant sever. Boala apare în Filipine și Thailanda, ocazional și în alte regiuni din Asia. Ciclul natural al *C. philippinensis* afectează peștele din apa dulce sau salmastră. După ce omul mănâncă pește crud infestat, larvele ajung în intestin și se maturează în viermi adulți, care produc direct larve invazive, ce determină inflamația intestinală și distrugerea vililor. Capilarioza are un debut insidios, cu durere abdominală nespecifică și diaree apoasă. Netratată, autoinfestația progresivă poate duce la enteropatie cu pierdere de proteine, malabsorbție severă și în final la deces din cauza cașexiei, insuficienței cardiace sau suprainfecției. Diagnosticul este pus prin identificarea ouălor caracteristice în formă de arahidă (20 pe 40 μm) la examenul coproparazitologic. Pacienții în stare gravă necesită spitalizare și terapie de susținere, pe lângă tratamentul antihelmintic prelungit cu albendazol (200 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile; Cap. 116).

ANGIOSTRONGILOZA ABDOMINALĂ

Angiostrongiloza abdominală este întâlnită în America Latină și Africa. Parazitul zoonotic *Angiostrongylus costaricensis* produce ileocolită eozinofilică drept urmare a ingestiei de vegetale contaminate. *A. costaricensis* parazitează în mod normal șobolanul de bumbac și alte rozătoare, având drept gazde intermediare limacșii și melcii. Omul se infestează prin ingerarea accidentală a larvelor infestante din secreția moluștelor depozitată pe fructe sau legume; copiii au cel mai mare risc. Larvele penetrează peretele intestinal și migrează în artera mezenterică, unde se dezvoltă, devenind viermi adulți. Ouăle depozitate în peretele intestinal provoacă o reacție granulomatoasă eozinofilică intensă, iar viermii adulți pot produce arterită mezenterică, tromboză sau infarct intestinal franc. Simptomele le pot imita pe cele ale apendicitei, incluzând durere și sensibilitate abdominală, febră, vărsături și o masă tumorală palpabilă în fosa iliacă dreaptă. Leucocitoza și eozinofilia sunt pronunțate. Examinarea CT cu substanță de contrast evidențiază, în mod tipic, intestin inflamat, adesea cu obstrucție concomitentă, dar diagnosticul cert este pus de obicei pe cale chirurgicală, prin rezecția intestinală parțială. Examenul anatomopatologic arată perete intestinal îngroșat, cu granuloame eozinofilice înconjurând ouăle de *Angiostrongylus*. În cazurile nechirurgicale, diagnosticul se stabilește doar pe baza semnelor clinice, deoarece larvele și ouăle nu pot fi detectate în materiile fecale. Terapia medicamentoasă pentru angiostrongiloza abdominală are eficacitate incertă. Observația atentă și rezecția chirurgicală în caz de simptome severe sunt elementele principale ale tratamentului.

CAPITOLUL 128

INFESTAȚIILE CU FILARII ȘI CU NEMATODE ÎNRUDITE



Thomas B. Nutman ■ Peter F. Weller

Filariile sunt nematode care se localizează în țesutul subcutanat și în vasele limfatice. Opt specii de filarii infestează omul **(Tabelul 128-1)**; dintre acestea, patru – *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus* și *Loa loa* – sunt responsabile de cele mai grave infestații. Filariile, care infestează aproximativ 170 de milioane de persoane în toată lumea, sunt transmise prin anumite specii de țânțari sau alte artropode și au un ciclu vital complex, care include stadiul infestant larvar, transportat de insecte, și stadiul de vierme adult, prezent în limfaticele și țesutul subcutanat ale omului. Microfilariile rezultate din adulți, care, în funcție de specie, au lungime de 200-250 μm și lățime de 5-7 μm, pot fi învelite sau nu într-o teacă moale și pot circula în sânge sau migra prin piele **(Tabelul 128-1)**. Pentru a încheia ciclul vital, microfilariile sunt ingerate de vectorul artropod și în una-două săptămâni dezvoltă larvele infestante. Viermii adulți trăiesc mulți ani, în timp ce microfilariile supraviețuiesc între 3 și 36 de luni. Endosimbiontul *Wolbachia*, asemănător cu *Rickettsia*, a fost întâlnit intracelular în toate stadiile de *Brugia, Wuchereria, Mansonella* și *Onchocerca* și a devenit o țintă pentru chimioterapia antifilariană.

De obicei, infestația apare doar după expuneri repetate și prelungite la larvele infestante. Deoarece manifestările clinice ale bolilor cauzate de filarii se dezvoltă relativ lent, trebuie considerat că aceste infestații induc boli cronice, cu posibile efecte debilitante pe termen lung. Din punctul de vedere al naturii, severității și apariției în timp a manifestărilor clinice, pacienții cu infestații cu filarii născuți în zonele endemice și la care expunerea este prezentă tot timpul vieții pot fi semnificativ diferiți față de cei care sunt călători sau recent mutați în aceste regiuni. În mod caracteristic, boala produsă de filarii este mult mai acută și mai intensă la persoanele nou expuse decât la nativii din zonele endemice.

FILARIOZA LIMFATICĂ

Filarioza limfatică este produsă de *W. bancrofti, B. malayi* sau *B. timori*. Paraziții adulți filariformi sunt localizați atât în canalele limfatice, cât și în ganglionii limfatici, unde pot rămâne viabili mai mult de două decenii.

EPIDEMIOLOGIE



W. bancrofti, cea mai răspândită filarie la om, afectează aproximativ 110 milioane de persoane și se găsește în zonele tropicale și subtropicale, incluzând Asia, insulele din Pacific, Africa, zone din America de Sud și bazinul caraibian. Omul este singura gazdă definitivă a parazitului. În general, forma subperiodică este întâlnită doar în insulele Pacificului; în alte zone, *W. bancrofti* are periodicitate nocturnă. (Formele de microfilarii cu periodicitate nocturnă sunt puține la număr în sângele periferic pe timpul zilei, dar numărul lor crește noaptea, în timp ce formele subperiodice sunt prezente în sângele periferic tot timpul, atingând nivelul maxim după-amiaza.) Vectorii naturali ai *W. bancrofti* sunt țânțarii *Culex fatigans* în mediul urban, iar în mediul rural, țânțarii anofeli sau aedieni.

Filarioza brugiană produsă de *B. malayi* apare în principal în estul Indiei, Indonezia, Malaezia și Filipine. *B. malayi* are, de asemenea, două forme, distincte prin periodicitatea microfilaremiei. Forma nocturnă, cea mai frecventă, apare în zonele cu câmpuri de orez de pe coaste, în timp ce formele subperiodice sunt întâlnite în păduri. *B. malayi* infestează în mod natural atât pisicile, cât și oamenii. Distribuția *B. timori* este limitată la insulele din sud-estul Indoneziei.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Principalele modificări anatomopatologice rezultă din lezarea inflamatorie a vaselor limfatice, produsă de viermii adulți și nu de microfilarii. Viermii adulți trăiesc în limfaticele aferente sau în sinusurile ganglionilor limfatici și produc dilatația și îngroșarea pereților vaselor limfatice. Plasmocitele, eozinofilele și macrofagele infiltrează vasele infestate și țesuturile din jur, cu proliferarea țesutului endotelial și conjunctiv, ducând la sinuozități ale vaselor limfatice și alterarea valvelor limfatice, care devin incompetente. În tegumentul supraiacent se dezvoltă limfedemul și modificările de stază cronică cu edem ferm sau dur. Aceste consecințe ale filariozei se datorează atât efectelor directe ale parazitului, cât și răspunsului inflamator al gazdei față

TABELUL 128-1

CARACTERISTICILE FILARIILOR

ORGANISMUL	PERIODICITATEA	DISTRIBUȚIA	VECTORUL	LOCALIZAREA ADULTULUI	LOCALIZAREA MICROFILARIEI	ÎNVELIȘ
Wuchereria bancrofti	Nocturnă	Universală, incluzând America de Sud, Africa, sudul Asiei, Papua Noua Guinee, China, Indonezia	*Culex, Anopheles* (țânțari)	Țesutul limfatic	Sânge	+
	Subperiodică	Pacificul de Est	*Aedes* (țânțari)	Țesutul limfatic	Sânge	+
Brugia malayi	Nocturnă	Asia de Sud-Est, Indonezia, India	*Mansonia, Anopheles* (țânțari)	Țesutul limfatic	Sânge	+
	Subperiodică	Indonezia, Asia de Sud-Est	*Coquilletidia, Mansonia* (țânțari)	Țesutul limfatic	Sânge	+
B. timori	Nocturnă	Indonezia	*Anopheles* (țânțari)	Țesutul limfatic	Sânge	+
Loa loa	Diurnă	Africa Centrală și de Vest	*Chrysops* (musca de cerb)	Țesutul subcutanat	Sânge	+
Onchocerca volvulus	Niciuna	America de Sud și Centrală, Africa	*Simulium* (muște negre)	Țesutul subcutanat	Piele, ochi	–
Mansonella ozzardi	Niciuna	America de Sud și Centrală Bazinul caraibian	*Culicoides* (musculițe) *Simulium* (muște negre)	Nedeterminată	Sânge	–
M. perstans	Niciuna	America de Sud și Centrală, Africa	*Culicoides* (musculițe)	Cavitățile naturale ale corpului, mezenterul, țesutul perirenal	Sânge	–
M. streptocerca	Niciuna	Africa de Vest și Centrală	*Culicoides* (musculițe)	Țesutul subcutanat	Piele	–

de parazit. Se presupune că reacțiile inflamatorii determină procese granulomatoase și proliferative, care preced obstrucția limfatică. Se consideră că atâta timp cât viermele rămâne viabil, vasul rămâne permeabil, iar moartea parazitului duce la accentuarea reacției granulomatoase și fibroză. Rezultă astfel obstrucția limfatică și, în ciuda preluării sarcinii de către vasele colaterale, funcția limfatică este compromisă.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările obișnuite ale filariozei limfatice sunt microfilaremia asimptomatică (sau subclinică), hidrocelul (Fig. 128-1), adenolimfangita acută (ALA) și afectarea limfatică cronică. În zonele unde *W. bancrofti* sau *B. malayi* sunt endemice, majoritatea covârșitoare a indivizilor infestați au puține manifestări clinice ale infestației cu filarii, în ciuda numărului mare de microfilarii circulante în sângele periferic. Deși pot fi asimptomatice, aproape toate persoanele cu microfilaremie *W. bancrofti* sau *B. malayi* au un grad de afectare subclinică, ce include hematurie microscopică și/sau proteinurie, limfatice dilatate (și tortuoase) (vizualizate imagistic) și – la bărbații cu infestație cu *W. bancrofti* – limfangiectazie scrotală (detectabilă ecografic). În ciuda acestor constatări, majoritatea acestor indivizi par să rămână asimptomatici ani; în relativ puține cazuri, infestația progresează către afectare acută sau cronică.

ALA este caracterizată de febră mare, inflamație limfatică (limfangită și limfadenită) și edem local pasager. Limfangita este retrogradă, extinzându-se periferic de la ganglionul limfatic ce drenează zona unde se găsesc paraziții adulți. Ganglionii limfatici regionali sunt adesea măriți, iar întreg canalul limfatic poate deveni indurat și inflamat. Concomitent se poate dezvolta și tromboflebită locală. În filarioza brugiană, de-a lungul traiectului limfatic interesat se poate forma un abces local unic, care se poate rupe la suprafață.



FIGURA 128-1
Hidrocel asociat cu infestația cu ***Wuchereria bancrofti.***



FIGURA 128-2
Elefantiazis al extremității inferioare asociat cu infestația cu *Wuchereria bancrofti.*

Limfadenita și limfangita pot apărea atât la extremitățile superioare, cât și la cele inferioare, în filarioza bancroftiană și cea brugiană, dar implicarea limfatică genitală se dezvoltă aproape exclusiv în infestația cu *W. bancrofti*. Această afectare genitală se poate manifesta prin funiculită, epididimită și durere și sensibilitate scrotală. În zonele endemice, un alt tip de afectare acută – dermatolimfangioadenita (DLA) – este recunoscut ca un sindrom care include febră mare, frisoane, mialgii și cefalee. Se observă plăci inflamatorii edematoase demarcate clar de pielea normală. Pot fi prezente și vezicule, ulcerații și hiperpigmentare. Frecvent, există istoric de traumatisme, arsuri, iradiere, mușcături de insecte, leziuni punctiforme sau lezare chimică. Sunt frecvente leziunile de intrare, în special în zona interdigitală. DLA este diagnosticată frecvent ca celulită.

Dacă afectarea limfatică progresează, limfedemul pasager poate evolua spre obstrucție limfatică și modificări permanente, asociate cu elefantiazis (**Fig.128-2**). Edemul deprimabil precoce este urmat de edemul dur, iar odată cu îngroșarea țesuturilor subcutanate apare hipercheratoza. Apar și fisurarea pielii și modificări hiperplazice. Suprainfectarea bacteriană a acestor țesuturi slab vascularizate devine o problemă. În filarioza bancroftiană, în care este frecventă implicarea genitală, poate apărea hidrocelul (Fig. 128-1); în stadiile avansate, această boală poate evolua în limfedem scrotal și elefantiazis scrotal. În plus, dacă limfaticele retroperitoneale se obstruează, creșterea presiunii în vasele limfatice renale duce la ruperea lor și la apariția chiluriei, care este de obicei intermitentă și mai accentuată dimineața.

Manifestările clinice ale filariozei sunt diferite la călătorii sau la persoanele aflate în tranzit, care au intrat recent într-o zonă endemică. De obicei, după 3-6 luni de la mușcăturile produse în număr suficient de vectorii infestanți, la persoanele recent expuse poate apărea inflamație limfatică sau scrotală acută, cu sau fără urticarie și angioedem localizat. Limfadenita epitrohleară, axilară, femurală sau inghinală este adesea urmată de limfangita cu evoluție retrogradă. Accesele acute au durată scurtă și, spre deosebire de febra filariană de la pacienții născuți în zonele endemice, nu sunt însoțite de febră. În expunerea prelungită la țânțarii infestați, aceste episoade acute, netratate, devin și mai severe și conduc la inflamația și obstrucția permanentă a limfaticelor.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv este pus doar prin identificarea paraziților și, din acest motiv, poate fi dificil. Viermii adulți, localizați în vasele sau ganglionii limfatici, sunt în mare măsură inaccesibili. Microfilariile pot fi găsite în sânge, în lichidul din hidrocel sau – ocazional – în alte lichide corporale. Aceste lichide pot fi examinate microscopic, atât direct, cât și – pentru o mai mare sensibilitate – după concentrarea parazitului prin trecerea lichidului printr-un filtru de policarbonat cu pori cilindrici (mărimea porilor 3 μm) sau prin centrifugarea fluidului fixat cu formol 2% (tehnica de concentrare Knott). Momentul recoltării sângelui este critic și trebuie să se bazeze pe periodicitatea microfilariei în zona endemică implicată. Mulți indivizi infestați nu au microfilaremie, iar diagnosticul cert în aceste

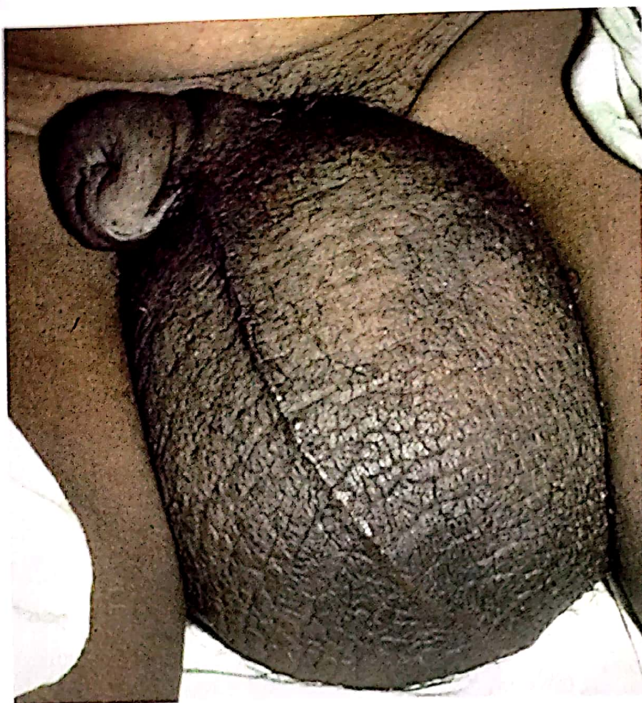


FIGURA 128-1
Hidrocel asociat cu infestația cu ***Wuchereria bancrofti.***



FIGURA 128-2
Elefantiazis al extremității inferioare asociat cu infestația cu *Wuchereria bancrofti.*

Limfadenita și limfangita pot apărea atât la extremitățile superioare, cât și la cele inferioare, în filarioza bancroftiană și cea brugiană, dar implicarea limfatică genitală se dezvoltă aproape exclusiv în infestația cu *W. bancrofti*. Această afectare genitală se poate manifesta prin funiculită, epididimită și durere și sensibilitate scrotală. În zonele endemice, un alt tip de afectare acută – dermatolimfangioadenita (DLA) – este recunoscut ca un sindrom care include febră mare, frisoane, mialgii și cefalee. Se observă plăci inflamatorii edematoase demarcate clar de pielea normală. Pot fi prezente și vezicule, ulcerații și hiperpigmentare. Frecvent, există istoric de traumatisme, arsuri, iradiere, mușcături de insecte, leziuni punctiforme sau lezare chimică. Sunt frecvente leziunile de intrare, în special în zona interdigitală. DLA este diagnosticată frecvent ca celulită.

Dacă afectarea limfatică progresează, limfedemul pasager poate evolua spre obstrucție limfatică și modificări permanente, asociate cu elefantiazis **(Fig.128-2)**. Edemul deprimabil precoce este urmat de edemul dur, iar odată cu îngroșarea țesuturilor subcutanate apare hipercheratoza. Apar și fisurarea pielii și modificări hiperplazice. Suprainfectarea bacteriană a acestor țesuturi slab vascularizate devine o problemă. În filarioza bancroftiană, în care este frecventă implicarea genitală, poate apărea hidrocelul (Fig. 128-1); în stadiile avansate, această boală poate evolua în limfedem scrotal și elefantiazis scrotal. În plus, dacă limfaticele retroperitoneale se obstruează, creșterea presiunii în vasele limfatice renale duce la ruperea lor și la apariția chiluriei, care este de obicei intermitentă și mai accentuată dimineața.

Manifestările clinice ale filariozei sunt diferite la călătorii sau la persoanele aflate în tranzit, care au intrat recent într-o zonă endemică. De obicei, după 3-6 luni de la mușcăturile produse în număr suficient de vectorii infestanți, la persoanele recent expuse poate apărea inflamație limfatică sau scrotală acută, cu sau fără urticarie și angioedem localizat. Limfadenita epitrohleară, axilară, femurală sau inghinală este adesea urmată de limfangita cu evoluție retrogradă. Accesele acute au durată scurtă și, spre deosebire de febra filariană de la pacienții născuți în zonele endemice, nu sunt însoțite de febră. În expunerea prelungită la țânțarii infestați, aceste episoade acute, netratate, devin și mai severe și conduc la inflamația și obstrucția permanentă a limfaticelor.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv este pus doar prin identificarea paraziților și, din acest motiv, poate fi dificil. Viermii adulți, localizați în vasele sau ganglionii limfatici, sunt în mare măsură inaccesibili. Microfilariile pot fi găsite în sânge, în lichidul din hidrocel sau – ocazional – în alte lichide corporale. Aceste lichide pot fi examinate microscopic, atât direct, cât și – pentru o mai mare sensibilitate – după concentrarea parazitului prin trecerea lichidului printr-un filtru de policarbonat cu pori cilindrici (mărimea porilor 3 μm) sau prin centrifugarea fluidului fixat cu formol 2% (tehnica de concentrare Knott). Momentul recoltării sângelui este critic și trebuie să se bazeze pe periodicitatea microfilariei în zona endemică implicată. Mulți indivizi infestați nu au microfilaremie, iar diagnosticul cert în aceste

cazuri poate fi dificil. Testele pentru antigenii circulanți ai *W. bancrofti* permit diagnosticul infestației microfilaremice și criptice (amicrofilaremică). Două teste sunt disponibile în comerț: unul imunoenzimatic (ELISA) și unul imunocromatografic rapid cu suport (card). Ambele teste au sensibilități de 93-100% și specificități de aproape 100%. În prezent, nu există teste pentru detectarea antigenilor circulanți în filarioza brugiană.

A fost dezvoltată analiza bazată pe reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru ADN-ului *W. bancrofti* și *B. malayi* în sânge. O serie de studii indică faptul că sensibilitatea acestei metode diagnostice este echivalentă cu sau chiar mai mare decât cea a metodelor parazitologice.

În cazurile de suspiciune de filarioză limfatică, examinarea scrotului, a ganglionilor limfatici sau (la pacienții de sex feminin) a sânilor prin ecografie de frecvență înaltă și tehnici Doppler poate evidenția paraziții mobili în limfaticele dilatate. Helminții pot fi vizualizați în limfaticele cordonului spermatic la până la 80% dintre bărbații infestați cu *W. bancrofti*. Paraziții adulți vii au un model distinct de deplasare prin vasele limfatice (denumit *semnul dansului filariei*). Imagistica prin limfoscintigrafie cu radioizotopi a membrelor inferioare demonstrează anomaliile limfatice întinse atât la persoanele cu microfilaremie subclinică, cât și la cele cu manifestări clinice ale afectării limfatice. Deși potențial utilă în descrierea modificărilor anatomice asociate cu infestația, este puțin probabil ca limfoscintigrafia să aibă prioritate în evaluarea diagnostică a indivizilor cu suspiciune de infestație; este în principal un instrument de cercetare, deși a fost utilizată pe scară largă pentru evaluarea limfedemelor de orice cauză. Eozinofilia, creșterea concentrațiilor serice de IgE și anticorpi anti-filarii susțin diagnosticul de filarioză limfatică. Pot exista totuși reacții încrucișate între antigenii filarieni și cei ai altor helminți, incluzând viermi cilindrici intestinali obișnuiți; astfel, interpretarea testelor serologice poate fi dificilă. În plus, locuitorii din zonele endemice pot deveni sensibilizați la antigenii filariei (și să fie astfel pozitivi din punct de vedere serologic) prin expunerea la țânțarii infestați, fără a avea infestație filariană manifestă.

ALA asociată cu filarioza limfatică trebuie diferențiată de tromboflebită, infecție și traumatism. Evoluția retrogradă este o trăsătură caracteristică, ce ajută la diferențierea limfangitei filariene de limfangita bacteriană, care ascensionează. Limfedemul filarian cronic trebuie deosebit de limfedemul malign, cicatricele postoperatorii, traumatism, situațiile cu edem cronic și malformațiile congenitale ale sistemului limfatic.

TRATAMENT Filarioza limfatică

Odată cu noile definiții ale sindroamelor clinice în filarioza limfatică și noile metode de evaluare a statusului clinic (de exemplu, ecografie, limfoscintigrafie, teste de detecție a antigenului filarian circulant, PCR), poate fi luată în considerare abordarea tratamentului în funcție de statusul infestației.

Dietilcarbamazina [(DEC), 6 mg/kgc pe zi, timp de 12 zile], cu proprietăți atât macro-, cât și microfilaricide, rămâne medicamentul de elecție pentru tratamentul filariozei limfatice active (definită de microfilaremie, pozitivarea antigenului sau vizualizarea ecografică a viermilor adulți), deși s-a demonstrat că și albendazolul (400 mg de două ori pe zi, timp de 21 de zile) are efect macrofilaricid. O cură de 4-6 săptămâni de doxiciclină (care are ca țintă *Wolbachia* intracelulară) are activitate macrofilaricidă semnificativă, ca și DEC/albendazol utilizat zilnic, timp de 7 zile. S-a demonstrat recent că adăugarea DEC la o cură de 3 săptămâni de doxiciclină este eficientă în filarioza limfatică.

Regimurile care combină doze unice de albendazol (400 mg) cu DEC (6 mg/kgc) sau ivermectină (200 µg/kgc) au un efect microfilaricid susținut și sunt baza programelor de eradicare a filariozei limfatice din Africa (albendazol/ivermectină) și alte zone (albendazol/DEC) (vezi „Profilaxie și control").

După cum a fost menționat anterior, din ce în ce mai multe dovezi indică faptul că, deși pot fi asimptomatice, practic toate persoanele cu microfilaremie cu *W. bancrofti* sau *B. malayi* au un grad de afectare subclinică (hematurie, proteinurie, anomalii pe limfoscintigrafie). Așadar, este recomandat tratamentul precoce al persoanelor asimptomatice, pentru a preveni afectarea limfatică ulterioară. În cazul ALA, sunt recomandate tratamentul de susținere (incluzând administrarea de antipiretice și analgezice), precum și terapia antibiotică dacă este probabilă infecția bacteriană secundară. În mod similar, deoarece afectarea limfatică este asociată cu prezența viermilor adulți, pentru purtătorii de helminți adulți, negativi pentru microfilarii este recomandat tratamentul cu DEC.

La persoanele cu manifestări cronice de filarioză limfatică, regimurile terapeutice care se axează pe igienă, prevenirea infecțiilor bacteriene secundare și fizioterapie au câștigat teren în controlul morbidității. Aceste regimuri sunt similare cu cele recomandate pentru limfedemul de cauze nonfilariene și sunt cunoscute cu variate nume, inclusiv *fizioterapia decongestionantă complexă* și *terapia complexă a limfedemului*. Hidrocelul (Fig. 128-1) poate fi abordat chirurgical. În cazul manifestărilor cronice de filarioză limfatică, tratamentul medicamentos trebuie rezervat indivizilor cu dovezi de infestație activă.

Efectele adverse ale tratamentului cu DEC includ febra, frisoanele, artralgiile, cefaleea, greața și vărsăturile. Atât apariția, cât și severitatea acestor reacții sunt legate direct de numărul microfilariilor din sânge. Reacțiile adverse pot reflecta o reacție acută de hipersensibilitate față de antigenii eliberați de paraziții morți sau muribunzi ori o reacție inflamatorie indusă de endosimbionții *Wolbachia* eliberați din nișa lor intracelulară.

Ivermectina are un profil al reacțiilor adverse similar cu cel al DEC, atunci când este utilizată în filarioza limfatică. La pacienții infestați cu *L. loa*, cu niveluri crescute

de microfilaremie *Loa*, DEC – ca şi ivermectina (vezi „Loiaza", mai departe în acest capitol) – poate determina complicaţii encefalopatice severe. Când este utilizat în regimuri cu doză unică pentru tratamentul filariozei limfatice, albendazolul este asociat cu relativ puţine efecte adverse.

PROFILAXIE ŞI CONTROL

Pentru a se proteja împotriva infestaţiei cu filarii, indivizii trebuie să evite contactul cu ţânţarii infestaţi prin utilizarea măsurilor de protecţie personală, incluzând plasele de pat, mai ales cele impregnate cu insecticide, precum permeterina. Intervenţiile comunitare reprezintă abordarea actuală pentru eliminarea filariozei limfatice ca problemă de sănătate publică. Regula de bază a acestei abordări este că distribuţia în masă anuală a chimioterapiei antimicrofilariene – albendazol cu DEC (pentru toate zonele, cu excepţia celor în care oncocercoza este coendemică; vezi secţiunea despre tratamentul oncocercozei, mai departe în acest capitol) sau ivermectină – va suprima masiv microfilaremia. Dacă se obţine suprimarea, atunci transmiterea poate fi întreruptă.

Creat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în 1997, Programul mondial pentru eliminarea filariozei limfatice se bazează pe administrarea în masă a dozelor unice anuale de DEC plus albendazol în regiunile non-africane şi albendazol plus ivermectină în Africa. Informaţiile disponibile la finalul anului 2008 au indicat faptul că peste 695 milioane de persoane din 51 de ţări au participat la acesta. Nu numai că filarioza limfatică a fost eliminată în unele zone limitate, dar s-au observat şi beneficii colaterale – evitarea dizabilităţii şi tratamentul helminţilor intestinali şi al altor boli (de exemplu, scabia şi pediculoza). Strategia programului global este în curs de perfecţionare şi se fac încercări de integrare a acestui efort cu alte strategii de tratament în masă (de exemplu, programele de deparazitare, controlul malariei şi controlul trahoamelor).

EOZINOFILIA PULMONARĂ TROPICALĂ

Eozinofilia pulmonară tropicală (EPT) este un sindrom distinct, care apare la unele persoane infestate cu specii de filarii limfatice. Afectează bărbaţii şi femeile în proporţie de 4:1, adesea în timpul celei de-a treia decade de viaţă. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate în India, Pakistan, Sri Lanka, Brazilia, Guyana şi Asia de Sud-Est.

MANIFESTĂRI CLINICE

Caracteristicile principale includ antecedentele de rezidenţă într-o regiune endemică pentru filarii, tusea paroxistică cu wheezing (care apare de obicei noaptea şi este legată probabil de periodicitatea nocturnă a microfilariilor), pierderea ponderală, subfebrilitatea, limfadenopatia şi eozinofilia sangvină pronunţată (>3 000 eozinofile/μl). Radiografiile toracice sau examinările CT pot fi normale, dar în general arată accentuarea desenului bronhovascular. În câmpurile pulmonare medii şi inferioare pot fi prezente leziuni miliare difuze sau opacităţi tip mozaic. Jumătate dintre testele funcţionale pulmonare arată disfuncţie obstructivă, iar cele mai multe disfuncţie restrictivă. Caracteristic, nivelul IgE seric total (10 000–100 000 ng/ml) şi titrul anticorpilor anti-filarii sunt semnificativ crescute.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În EPT are loc îndepărtarea rapidă a microfilariilor şi a antigenilor parazitari din torentul sangvin de către plămâni, simptomele clinice rezultând din reacţiile alergice şi inflamatorii provocate de paraziţii îndepărtaţi. La unii pacienţi, microfilariile sechestrate în alte organe reticuloendoteliale pot produce hepatomegalie, splenomegalie sau limfadenopatie. Adesea este prezent un infiltrat intraalveolar marcat, bogat în eozinofile, însoţit de eliberarea de proteine granulare eozinofilice proinflamatorii citotoxice, care pot media o parte din aspectul anatomopatologic observat în EPT. Dacă tratamentul nu a avut succes, fibroza interstiţială poate duce la lezare pulmonară progresivă.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

EPT trebuie să fie diferenţiată de astm, sindromul Löffler, aspergiloza bronhopulmonară alergică, granulomatoza alergică cu angeită (sindromul Churg-Strauss), vasculitele sistemice (mai ales periarterita nodoasă şi granulomatoza cu poliangeită [Wegener]), pneumonia eozinofilică cronică şi sindromul hipereozinofilic idiopatic.

TRATAMENT **Eozinofilia pulmonară tropicală**

DEC este folosită în doză de 4-6 mg/kgc pe zi, timp de 14 zile. De obicei, rezoluţia simptomelor apare în 3-7 zile după iniţierea terapiei. Recurenţa, care apare la 12-25% dintre cazuri (uneori la un interval de ani), necesită reluarea tratamentului.

ONCOCERCOZA

EPIDEMIOLOGIE

Oncocercoza („cecitatea riverană") este cauzată de nematodul filarie *O. volvulus*, care afectează circa 37 de milioane de persoane din 35 de ţări. Majoritatea persoanelor infestate cu *O. volvulus* locuiesc în regiunea Africii ecuatoriale, extinzându-se de la coasta Atlanticului la coasta Mării Roşii. În America, au fost identificate focare izolate în Mexic, Guatemala, Columbia, Ecuador, Venezuela şi Brazilia. Infestaţia este întâlnită şi în Yemen.

ETIOLOGIE

Infestaţia la oameni începe prin depunerea larvelor în tegument prin înţepătura unei muşte negre infestate. Din

larve rezultă adulții, care sunt găsiți tipic în nodulii subcutanați. După o perioadă de 7 luni – 3 ani de la momentul infestării, femela purtătoare eliberează microfilariile, care migrează din nodul și, străbătând țesuturile, se concentrează în derm. Infestația este transmisă altei persoane atunci când musca femelă ingerează microfilarii din pielea gazdei, microfilarii care devin apoi larve infestante. Femelele și masculii adulți de *O. volvulus* au lungimi de 40-60 cm, respectiv 3-6 cm. Durata de viață a adulților poate ajunge până la 18 ani, cu o medie de aproximativ 9 ani. Deoarece musca vectoare își are habitatul de-a lungul cursurilor râurilor repezi și torentelor de apă (mai ales în vârtejuri), restrângându-și zborul pe o arie de câțiva kilometri în cadrul acestor zone, atât înțepătura, cât și transmiterea bolii sunt extrem de intense în aceste locuri.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Oncocercoza afectează în primul rând pielea, ochii și ganglionii limfatici. Spre deosebire de filarioza limfatică, leziunile din oncocercoză sunt provocate de microfilarii, și nu de paraziții adulți. În tegument, modificările inflamatorii sunt moderate, dar cronice și se pot finaliza cu pierderea fibrelor elastice, atrofie și fibroză. Nodulii subcutanați, numiți oncocercoame, sunt formați în primul rând din țesuturi fibroase ce înconjoară viermele adult, adesea cu un inel periferic de celule inflamatoare (caracterizat ca având origine limfatică) înconjurat de un strat endotelial. În ochi, neovascularizația și cicatrizarea corneei duc la opacități corneene și cecitate. Inflamația din camerele anterioară și posterioară ale globului ocular conduce frecvent la uveită anterioară, corioretinită și atrofie optică. Deși opacitățile punctiforme sunt datorate unei reacții inflamatorii ce înconjoară microfilariile moarte sau pe cale de distrugere, patogeneza multor altor manifestări ale oncocercozei este încă neclară.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tegumentul

Pruritul și erupția sunt cele mai frecvente manifestări ale oncocercozei. Pruritul poate fi extrem de supărător; rash-ul este în mod caracteristic o erupție papuloasă **(Fig. 128-3)**, mai degrabă generalizată decât localizată la o anumită zonă a corpului. Infestația de lungă durată are ca rezultat ridarea exagerată și prematură a pielii, pierderea fibrelor elastice și atrofia epidermului, ceea ce poate duce la hipotonicitatea pielii în exces și la hipo- sau hiperpigmentare. Dermatita eczematiformă localizată poate determina hipercheratoză, descuamări și modificări pigmentare. Într-o formă hiperreactivă imunologic de oncodermatită (denumită obișnuit *sowdah* sau oncodermatită localizată), pielea afectată se pigmentează ca o consecință a inflamației profunde, produsă pe măsură ce microfilariile din piele sunt eliminate).

Oncocercoamele

Acești noduli subcutanați, care pot fi palpabili și/sau vizibili, conțin viermele adult. La pacienții africani sunt localizați la nivelul coccisului și sacrului, al trohanterului femural, al crestei iliace antero-laterale și al altor proeminențe osoase; la pacienții din America de Sud și Centrală, nodulii se găsesc preferențial în partea superioară a corpului, în particular pe cap, gât și umeri. Nodulii au dimensiuni variabile și, în mod caracteristic, sunt fermi și nedureroși. Se apreciază că pentru fiecare nodul palpabil există alți patru noduli nepalpabili mai profunzi.



FIGURA 128-3
Erupție papuloasă ca o consecință a oncocercozei.

Țesutul ocular

Diminuarea acuității vizuale este cea mai gravă complicație a oncocercozei și afectează de obicei doar acele persoane cu infestație moderată sau gravă. Leziunile pot apărea în toate structurile ochiului. Cea mai obișnuită modificare precoce este conjunctivita cu fotofobie. Cheratita punctiformă – reacții inflamatorii acute ce înconjoară microfilariile muribunde, manifestate sub formă de opacități tip „fulgi de zăpadă" – este frecventă la pacienții mai tineri și se remite fără complicații evidente.



Cheratita sclerozantă apare la 1-5% dintre persoanele infestate și este cauza principală de cecitate prin oncocercoză în Africa. Uveita anterioară și iridociclita apar la aproximativ 5% dintre persoanele infestate din Africa. În America Latină, complicațiile regiunii uveale anterioare (deformările pupilare) pot cauza glaucom secundar. Leziunile corioretiniene caracteristice se dezvoltă ca rezultat al atrofiei și hiperpigmentației epiteliului pigmentar retinian. Pot apărea îngustarea câmpului vizual și atrofie optică francă.

Ganglionii limfatici

Este frecventă adenopatia ușoară până la moderată, mai ales în regiunile inghinală și femurală, unde ganglionii

măriți pot atârna datorită gravitației („regiune inghinală atârnată"), predispunând uneori la formarea herniilor inghinale și femurale.

Manifestări sistemice

La pacienții cu infestații masive apare cașexia, cu pierdere de țesut adipos și de masă musculară. Rata mortalității crește de trei-patru ori în rândul adulților care orbesc.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de certitudine depinde de identificarea viermelui adult într-un nodul cutanat excizat sau, mai obișnuit, a microfilariilor într-un fragment de piele. Fragmentele de piele se obțin cel mai bine fie cu un instrument de prelevare sclero-corneană, ce recoltează probe de țesut cutanat fără sânge, care se întind până imediat sub epiderm, fie prin ridicarea pielii cu vârful unui ac și excizia unui fragment mic (1-3 mm), cu o lamă de bisturiu sterilă. Țesutul biopsiat este incubat într-un mediu de cultură tisular sau în soluție salină, pe o lamă de sticlă sau într-o placă de microtitrare plată. După o incubație de 2-4 ore (sau ocazional, în infestațiile ușoare, peste noapte) se examinează prin microscopie cu putere mică larvele migrate din fragmentul cutanat.

Eozinofilia și nivelurile serice crescute de IgE sunt frecvente, dar, deoarece apar în multe infestații parazitare, nu sunt diagnostice în sine. În laboratoarele specializate sunt folosite teste, care sunt foarte sensibile și specifice, pentru a identifica anticorpii specifici anti-*Onchocerca* și PCR pentru detecția ADN-ului parazitului în fragmentul cutanat.

TRATAMENT

Obiectivele majore ale terapiei sunt prevenirea apariției leziunilor ireversibile și ameliorarea simptomelor. Excizia chirurgicală a nodulilor este recomandată atunci când aceștia sunt localizați la nivelul capului (ca urmare a proximității față de globul ocular a viermilor adulți, producători de microfilarii), dar chimioterapia rămâne pe primul loc în cadrul tratamentului. Ivermectina, o lactonă macrociclică semisintetică, activă împotriva microfilariilor, este medicamentul de primă linie în oncocercoză. Se administrează oral în doză unică de 150 µg/kgc, anual sau la șase luni. Recent, a fost sugerată administrarea sa mai frecventă (la fiecare 3 luni) pentru a ameliora pruritul și afectarea cutanată. În plus, administrarea de patru ori pe an are o oarecare activitate macrofilaricidă.

După tratament, majoritatea persoanelor au reacții adverse puține sau absente. Pruritul, edemul cutanat și/sau erupția maculo-papuloasă apar la 1-10% dintre cei tratați. Totuși, în zonele coendemice pentru *O. volvulus* și *L. loa* din Africa, ivermectina este contraindicată (ca și la gravide și femeile care alăptează), din cauza encefalopatiei severe posttratament observată la pacienții, mai ales copii, cu filaremie mare de *L. loa* (>2 000-5 000 microfilarii/mL). Deși tratamentul cu ivermectină duce la reducerea marcată a densității microfilariilor, efectele acestuia durează puțin (sub 3 luni în unele cazuri). Așadar, uneori este necesar să se administreze ivermectină mai frecvent în cazul simptomelor persistente.

O cură de 6 săptămâni de doxiciclină are activitate microfilaristatică, producând sterilitate pe termen lung la femelele adulte. Deoarece acest agent acționează împotriva endosimbiontului *Wolbachia* al parazitului filarian, pot deveni disponibile noi abordări pentru tratamentul definitiv (adică vindecare).

PROFILAXIE

Controlul vectorilor a fost util în zonele înalt endemice, cu locuri de reproducere ale vectorului accesibile pulverizării de insecticide, dar majoritatea zonelor endemice pentru oncocercoză nu se pretează la acest tip de control. Administrarea comunitară de ivermectină la fiecare 6-12 luni este utilizată pentru a întrerupe transmiterea în zonele endemice. Această măsură, alături de combaterea vectorilor, au ajutat deja la reducerea prevalenței bolii în zonele endemice din Africa și America Latină. Niciun medicament nu s-a dovedit util pentru profilaxia infestației cu *O. volvulus*.

LOIAZA

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE



Loiaza este produsă de *L. loa* (viermele ocular african), prezent în pădurile tropicale ale Africii Centrale și de Vest. Paraziții adulți (femela având lungimea de 50-70 mm și lățimea de 0,5 mm, iar masculul, 25-35 mm, respectiv 0,25 mm) trăiesc în țesutul subcutanat; microfilariile circulă în sânge cu o periodicitate diurnă cu maximul între orele 12 și 14.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările loiazei la persoanele native din zonele endemice pot diferi de cele de la rezidenții temporari sau călători. În rândul populației indigene, loiaza este adesea o infestație asimptomatică cu microfilaremie. Infestația poate fi recunoscută doar după migrarea subconjunctivală a viermelui adult **(Fig. 128-4)** sau se poate manifesta ca tumefacții episodice Calabar – angioedem și eritem localizate cu caracter trecător la nivelul extremităților, și, mai rar, în alte părți ale corpului. Pot apărea nefropatia, encefalopatia și cardiomiopatia, dar sunt rare. La cei care nu locuiesc în zonele endemice predomină simptomele alergice, episoadele de edem Calabar tind să fie mult mai frecvente și mai debilitante; microfilaremia este rară, iar eozinofilia și creșterea nivelurilor anticorpilor anti-filarii sunt caracteristice.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Patogeneza manifestărilor clinice ale loiazei este foarte puțin cunoscută. Se crede că edemul Calabar este dat de o reacție de hipersensibilitate față de antigenii viermelui adult.

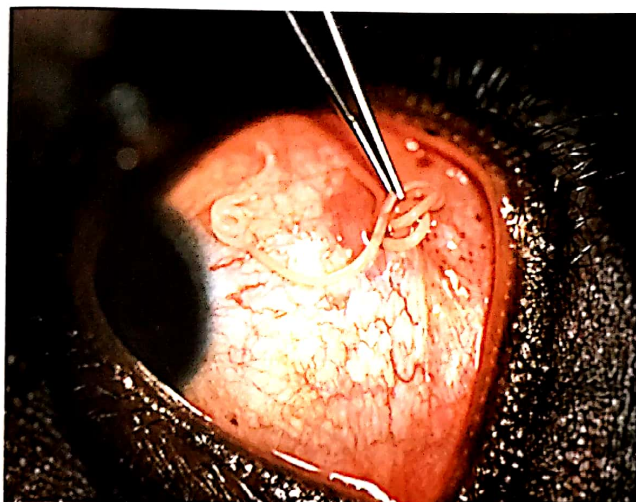


FIGURA 128-4
***Loa loa* adult care este îndepărtat chirurgical** după migrarea sa subconjunctivală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de certitudine necesită detectarea microfilariilor în sângele periferic sau izolarea viermelui adult din ochi (Fig. 128-4) ori dintr-o probă de biopsie subcutanată pe locul tumefacției dezvoltate după tratament. Testele bazate pe PCR pentru detectarea ADN-ului *L. loa* în sânge sunt disponibile în laboratoare specializate și sunt foarte sensibile și specifice, la fel ca și unele tehnici serologice mai noi, bazate pe antigen recombinat. În practică, diagnosticul se bazează adesea pe: anamneza și prezentarea clinică specifice, eozinofilia sangvină, creșterea nivelurilor anticorpilor anti-filarii, mai ales la călătorii în regiunile endemice, care de obicei nu au microfilaremie. Alte constatări clinice la cei din urmă includ hipergamaglobulinemia, creșterea nivelului IgE serice, și numărul crescut de leucocite și de eozinofile.

TRATAMENT Loiaza

DEC (8-10 mg/kgc pe zi, timp de 21 de zile) este eficace atât împotriva paraziților adulți, cât și împotriva microfilariilor de *L. loa*, dar frecvent sunt necesare cure multiple înainte de remisiunea completă a bolii. În caz de microfilaremie masivă, în cursul tratamentului pot apărea diferite reacții alergice sau inflamatorii, incluzând implicarea sistemului nervos central, cu comă și encefalită. Infestațiile severe pot fi tratate inițial cu afereză pentru a îndepărta microfilariile și cu glucocorticoizi (40-60 mg de prednison pe zi), urmați de DEC (0,5 mg/kgc pe zi). Dacă nu apar efecte adverse ale tratamentului anti-filarii, doza de prednison poate fi redusă rapid, iar doza de DEC se mărește gradat la 8-10 mg/kgc pe zi.

Albendazolul sau ivermectina, deși neaprobate de FDA pentru acest scop, sunt eficiente în reducerea încărcăturii de microfilarii. În plus, ivermectina este contraindicată la pacienții cu >5 000 de microfilarii/mL deoarece acest medicament a fost asociat cu peste 1 200 de decese la pacienții cu loiază, cu infestare severă, din Africa de Vest și Centrală. DEC (300 mg săptămânal) reprezintă un regim profilactic eficient pentru loiază.

STREPTOCERCOZA



Mansonella streptocerca se găsește în principal în centura pădurii tropicale a Africii, din Ghana până în Republica Democrată Congo, și se transmite prin înțepăturile musculițelor. Manifestările clinice majore implică pielea și cuprind pruritul, rash-ul papulos și modificările pigmentare. Multe persoane infestate au adenopatie inghinală, deși majoritatea sunt asimptomatice. Diagnosticul se stabilește prin detectarea microfilariilor caracteristice în fragmentele de piele. Ivermectina în doză unică de 150 μg/kgc conduce la suprimarea susținută a microfilariilor în piele și este, probabil, tratamentul de elecție în streptocercoză.

INFESTAȚIA CU *MANSONELLA PERSTANS*



Mansonella perstans este răspândită în centrul Africii și nord-estul Americii de Sud și este transmisă de musculițe. Viermii adulți se localizează în cavitățile seroase – pericardică, pleurală și peritoneală – dar și în mezenter și în țesuturile perirenal și retroperitoneal. Circulația microfilariilor în sânge nu prezintă periodicitate. Trăsăturile clinice și anatomopatologice ale infestației sunt slab definite. Cei mai mulți pacienți par să fie asimptomatici, dar manifestările clinice pot cuprinde angioedemul fugace și pruritul brațelor, feței și ale altor părți ale corpului (analog edemului Calabar din loiază), febră, cefalee, artralgii și dureri în hipocondrul drept. Ocazional, apar pericardita și hepatita. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prezenței microfilariilor în sânge sau în revărsatele seroase. Filarioza produsă de *M. perstans* se asociază adesea cu eozinofilie sangvină periferică și cu creșteri ale anticorpilor anti-filarii.

Odată cu identificarea endosimbiontului *Wolbachia* în *M. perstans*, tratamentul cu doxiciclină (200 mg de două ori pe zi) timp de 6 săptămâni a fost primul tratament eficient pentru această infestație.

INFESTAȚIA CU *MANSONELLA OZZARDI*



Mansonella ozzardi are o arie de răspândire restrânsă la America Centrală și de Sud și anumite insule caraibiene. Viermii adulți sunt rareori evidențiați la om. Microfilariile circulă în sânge fără periodicitate. Deși acest nematod a fost considerat adesea nepatogen, infestației cu *M. ozzardi* i-au fost atribuite cefaleea, durerile articulare, febra, simptomele pulmonare, adenopatia, hepatomegalia,

pruritul și eozinofilia. Diagnosticul se stabilește prin descoperirea microfilariilor în sângele periferic. Ivermectina (o doză unică de 6 mg) este eficientă în tratarea acestei infestații.

DRACUNCULOZA (INFESTAȚIA CU VIERMELE DE GUINEEA)

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Incidența dracunculozei, produsă de *Dracunculus medinensis*, a scăzut dramatic datorită eforturilor globale de eradicare. Estimările curente sugerează că există doar puțin peste 3 000 de cazuri distribuite în lume; infestația este endemică doar în Etiopia, Ghana, Mali, Niger, Nigeria și Sudan. Asia a fost declarată fără dracunculoză.

Infestația cu *D. medinensis* este dobândită de om prin ingestia apei conținând larve infestante care provin din *Cyclops*, un crustaceu cu rol de gazdă intermediară. Larvele traversează peretele gastric sau intestinal, se împerechează și se maturează. Masculul adult probabil moare; viermele femelă se dezvoltă în decurs de un an și migrează în țesuturile subcutanate, de obicei la nivelul extremităților inferioare. Pe măsură ce femela subțire, cu o lungime între 30 cm și 1 m, se apropie de piele, se formează o vezicul care se sparge în decurs de câteva zile, producând o ulcerație. Când vezicula se deschide, un număr mare de larve rabditiforme mobile pot fi eliminate în apa stătătoare; ingerarea de către crustaceele *Cyclops* finalizează ciclul vital.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale dranunculozei lipsesc sau sunt reduse până aproape de momentul formării veziculelor, când are loc debutul febrei, al simptomelor alergice generalizate, incluzând edem periorbitar, wheezing și urticarie. Apariția viermelui la nivel cutanat se asociază cu durere locală și edem. Când vezicula se rupe (de obicei ca rezultat al imersiei în apă) și viermele adult elimină un fluid bogat în larve, simptomele se diminuează. Ulcerația superficială care înconjoară viermele adult ce se elimină se vindecă în decurs de câteva săptămâni sau luni. Aceste ulcere se pot infecta secundar, rezultând celulita, inflamația locală, formarea de abces sau (mai puțin obișnuit) tetanosul. Uneori, viermele adult nu se elimină, ci se încapsulează și se calcifică.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se bazează pe constatarea modificărilor apărute odată cu eliminarea viermelui adult, după cum a fost descris mai sus.

TRATAMENT

Extracția gradată a viermelui prin rularea lui cu câțiva centimetri pe zi, pe o baghetă, rămâne metoda cea mai obișnuită și cea mai eficientă. Viermii pot fi excizați chirurgical. Niciun medicament nu este eficient împotriva dracunculozei.

PROFILAXIE

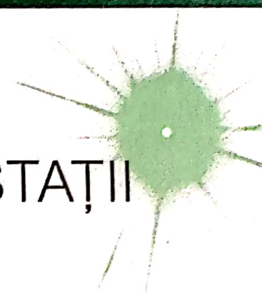
Profilaxia, care rămâne singura măsură viabilă de control, depinde de aprovizionarea cu apă potabilă sigură.

ZOONOZE PRODUSE DE FILARII

Dirofilariile, care afectează în primul rând câinii, pisicile și ratonii, infestează accidental oamenii. La fel se comportă paraziții *Brugia* și *Onchocerca*, ce afectează mamiferele mici. Deoarece omul nu este o gazdă normală, paraziții nu se dezvoltă niciodată complet. Infestația pulmonară determinată de *Dirofilaria immitis*, care parazitează inima câinelui, se manifestă la om, în general, ca un nodul pulmonar solitar. Durerea toracică, hemoptizia și tusea sunt rare. Infestația cu *D. repens* (de la câini) sau *D. tenuis* (de la ratoni) poate produce la om noduli subcutanați locali. Infestația zoonotică cu *Brugia* poate produce limfadenopatie izolată, pe când *Onchocerca* zoonotică poate determina formațiuni subconjunctivale. În mod obișnuit, eozinofilia și titrurile de anticorpi anti-filarii nu sunt crescute. Biopsia excizională este atât diagnostică, cât și curativă; de obicei, aceste infestații nu răspund la chimioterapie.

CAPITOLUL 129

SCHISTOZOMIAZA ȘI ALTE INFESTAȚII CU TREMATODE



Adel A. F. Mahmoud

Trematodele sunt un grup de organisme eterogene din punct de vedere morfologic și biologic, care aparțin încrengăturii *Platyhelminthes*. Infestația umană cu trematode are loc în multe zone geografice și poate determina morbiditate și mortalitate importante. Dependența de un singur medicament – praziquantel – pentru tratamentul majorității infestațiilor determinate de helminți, inclusiv trematode, crește riscul dezvoltării rezistenței la acești viermi; deja s-au raportat câteva cazuri de scădere a eficacității medicamentului.

AGENȚII ETIOLOGICI ȘI CICLURILE LOR VITALE

În scop clinic, infestațiile importante cu trematode ale omului pot fi împărțite în funcție de țesuturile invadate de viermii adulți: sânge, arborele biliar, intestine și plămâni (**Tabelul 129-1**). Trematodele au unele trăsături morfologice comune, incluzând mărimea macroscopică (de la unul la câțiva centimetri); corpul simetric aplatizat dorsoventral bilateral (viermii adulți); și cele două ventuze proeminente.

TABELUL 129-1

PRINCIPALELE INFESTAȚII CU TREMATODE LA OM

TREMATOD	TRANSMITERE	ZONELE ENDEMICE
Trematode sangvine		
Schistosoma mansoni	Penetrarea tegumentului de către cercarii eliberați din melci	Africa, America de Sud, Orientul Mijlociu
S. japonicum	Penetrarea tegumentului de către cercarii eliberați din melci	China, Filipine, Indonezia
S. intercalatum	Penetrarea tegumentului de către cercarii eliberați din melci	Africa de Vest
S. mekongi	Penetrarea tegumentului de către cercarii eliberați din melci	Asia de Sud-Est
S. haematobium	Penetrarea tegumentului de către cercarii eliberați din melci	Africa, Orientul Mijlociu
Trematode biliare (hepatice)		
Clonorchis sinensis	Ingestia metacercarilor din peștii de apă dulce	Orientul Îndepărtat
Opisthorchis viverrini	Ingestia metacercarilor din peștii de apă dulce	Orientul Îndepărtat, Thailanda
O. felineus	Ingestia metacercarilor din peștii de apă dulce	Orientul Îndepărtat, Europa
Fasciola hepatica	Ingestia metacercarilor de pe plantele acvatice sau din apă	Tot globul
F. gigantica	Ingestia metacercarilor de pe plantele acvatice sau din apă	Sporadic, Africa
Trematode intestinale		
Fasciolopsis buski	Ingestia metacercarilor de pe plantele acvatice	Asia de Sud-Est
Heterophyes heterophyes	Ingestia metacercarilor din peștii de apă dulce sau de apă salmastră	Orientul Îndepărtat, Africa de Nord
Trematode pulmonare		
Paragonimus westermani	Ingestia metacercarilor din raci sau crabi	Tot globul, cu excepția Americii de Nord și Europei

Cu excepția schistozomelor, toate trematodele care parazitează omul sunt hermafrodite. Ciclurile lor vitale implică o gazdă definitivă (mamifer/om), în care viermii adulți încep reproducerea sexuată, și o gazdă intermediară (melci), în care are loc multiplicarea asexuată a larvelor. Pentru unele specii de trematode pot fi necesare mai multe gazde intermediare. Infestația umană este inițiată fie prin penetrarea directă a pielii intacte, fie prin ingestie. Odată cu maturarea în interiorul omului, viermii adulți inițiază reproducerea sexuată și producerea de ouă. Ouăle helminților părăsesc gazda definitivă prin deșeuri de excreție sau spută și, la întâlnirea condițiilor de mediu adecvate, eclozează, eliberând miracidii vii, care vor căuta anumiți melci gazde intermediare. După reproducerea asexuată, cercarii sunt eliberați din melcii infestați. În cazul anumitor specii, aceste organisme infestează omul; în cazul altora, acestea găsesc a doua gazdă intermediară pentru a avea loc închistarea în metacercari – stadiul infecțios.

Relația gazdă-parazit în cazul infestațiilor cu trematode este produsul anumitor caracteristici biologice ale acestor organisme: sunt multicelulare, sunt supuse mai multor modificări stadiale în interiorul gazdei și, de obicei, au ca rezultat infestații cronice. În general, distribuția infestațiilor cu viermi în populația umană este *supradispersată*, adică urmează o relație matematică binomială negativă prin care majoritatea indivizilor infestați au o încărcătură parazitară mică, în timp ce un procentaj mic sunt sever infestați. Minoritatea sever infestată este predispusă în mod particular la sechele ale bolii și constituie un rezervor de infestație semnificativ din punct de vedere epidemiologic în zonele endemice. La fel de importantă este aprecierea că viermii nu se multiplică în gazda definitivă și au o durată de viață relativ mare, variind de la câteva luni până la câțiva ani. Morbiditatea și decesul cauzate de infestațiile cu trematode reflectă un proces multifactorial ce rezultă din basculărea echilibrului delicat între intensitatea infestației și reacțiile gazdei, care inițiază și modulează prognosticul imunologic și patologic. În plus, genetica parazitului și a gazdei umane contribuie la prognosticul infestației și al bolii. Infestațiile cu trematode care migrează prin sau se află în țesuturile gazdei sunt asociate cu eozinofilie moderată-severă în sângele periferic; asocierea este semnificativă în sechelele protective și imunopatologice și este un indicator clinic util al infestației.

ABORDAREA PACIENTULUI **Infestația cu trematode**

Abordarea indivizilor cu suspiciune de infestație cu trematode începe cu întrebarea: Unde ați călătorit? Elementele esențiale din istoricul bolii sunt detaliile traseului geografic, expunerea la apă dulce, consumul de alimente locale fără asigurarea siguranței alimentelor sau a apei. Planul de investigații trebuie să includă examinarea fizică detaliată și teste adecvate infestației suspectate. Diagnosticul este bazat fie pe detectarea parazitului într-un stadiu relevant în materiile fecale, spută sau (rar) în probele de țesut, fie prin teste serologice sensibile și specifice. Pentru ghidarea diagnosticului și stabilirea terapiei este utilă consultarea cu medici familiarizați cu aceste infestații sau cu Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA.

TREMATODELE SANGVINE: SCHISTOZOMIAZA

Schistozomiaza (bilharzioza) umană este determinată de cinci specii de paraziți din genul trematodelor parazite *Schistosoma*: speciile intestinale *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* și *S. intercalatum* și specia urinară *S. haematobium*. Infestația poate determina morbiditate considerabilă la nivel intestinal, hepatic și al tractului urinar, iar o proporție dintre indivizii afectați decedează. Alte schistozome (de exemplu, speciile aviare) pot invada pielea umană, dar apoi mor în țesutul subcutanat, producând doar manifestări cutanate autolimitate.

ETIOLOGIE

Infestația umană este inițiată prin penetrarea pielii intacte de către cercarii infecțioși. Aceste organisme, eliberate din melcii infestați în acumulările de apă dulce, măsoară 2 mm în lungime și posedă o ventuză anterioară și una ventrală care se atașează pe piele și facilitează penetrarea. Odată ajunși în țesutul subcutanat, cercarii se transformă în schistozomulă, cu modificări morfologice, membranare și imunologice. Membrana exterioară a cercarilor se modifică din trilaminară în heptalaminară, care este menținută pe parcursul vieții intraumane a organismelor. Această transformare este considerată principalul mecanism adaptativ al schistozomei pentru supraviețuirea intraumană. Schistozomulele își încep migrația în 2-4 zile prin vasele venoase și limfatice, ajungând la plămâni și, în final, la parenchimul hepatic. Viermii maturi din punct de vedere sexual coboară în sistemul venos către locuri anatomice specifice: venele intestinale (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi și S. intercalatum*) și venele vezicale (*S. haematobium*). După împerechere, femelele adulte gravide călătoresc contra torentului sangvin venos, către tributarele mici, unde își depun ouăle intravascular. Ouăle de *Schistosoma* (**Fig. 129-1**) au caracteristici morfologice specifice, care variază în funcție de specie. Cu ajutorul secrețiilor enzimatice eliberate prin miniporii cojii ouălor, acestea se deplasează prin peretele venos, traversează țesuturile gazdei, pentru a ajunge la lumenul tractului intestinal sau urinar, de unde se elimină prin scaun și urină. Aproximativ 50% dintre ouă rămân local în țesuturile gazdei (intestine sau tractul urinar) sau sunt purtate de fluxul sangvin venos către ficat sau alte organe. Ouăle de *Schistosoma* care ajung în acumulările de apă dulce eclozează, eliberând miracidii vii, care caută melcul, gazdă intermediară, și sunt supuse câtorva cicluri de înmulțire asexuată. În final, cercarii infecțioși sunt eliberați de melci.

Schistozomele adulte au lungimea de 1-2 cm. Masculii sunt puțin mai scurți decât femelele, cu corp aplatizat și margini curbate anterior, care formează canalul ginecofor, în care sunt ținute, de obicei, femelele mature adulte.



FIGURA 129-1
Morfologia ouălor de schistozomă, stadiul diagnostic al ciclului biologic al parazitului. ***A.*** Oul de *S. haematobium* (într-o probă de urină) este mare (~140 mm lungime), cu un spin terminal. ***B.*** Oul de *S. mansoni* (într-o probă de materii fecale) este mare (~150 mm lungime), cu un înveliş subţire şi un spin lateral. ***C.*** Oul de *S. japonicum* (în fecale) este mai mic decât cel de *S. mansoni* (~90 mm lungime), cu un mic spin sau o structură asemănătoare unui cârlig. ***D.*** Oul de *S. mekongi* (în fecale) este asemănător oului de *S. japonicum*, dar mai mic (~65 mm lungime). ***E.*** Oul de *S. intercalatum* (în fecale) este mai mare decât cel de *S. haematobium* (~190 mm lungime), cu un spin mai lung, ascuţit. (Din *LR Ash, TC Orihel: Atlas of Human Parasitology, 3rd ed. Chicago, ASCP Press, 1990; cu permisiune.)*

Femelele sunt mai lungi, subţiri şi rotunjite în secţiune transversală. Natura exactă a schimburilor biochimice şi reproductive între cele două sexe şi mecanismele reglatoare ale împerecherii nu sunt cunoscute. Schistozomele adulte parazitează anumite locuri din sistemul venos al gazdelor. Nu se cunoaşte ce ghidează schistozomele adulte intestinale în ramurile venelor mezenterice superioare sau inferioare sau viermii adulţi *S. haematobium* în plexul vezical. În plus, viermii adulţi inhibă cascada coagulării şi evită braţele efectoare ale răspunsului imun al gazdei prin mecanisme încă nedeterminate. Genomul schistozomei este relativ mare (~270 Mb) şi aranjat în şapte perechi de autozomi şi o pereche de cromozomi sexuali. Secvenţierea genomurilor *S. japonicum* şi *S. mansoni* a furnizat primele detalii legate de caracterele genomice şi proteomice ale viermilor, oferind oportunitatea de a descoperi noi ţinte pentru medicamente şi de a înţelege bazele moleculare ale patogenezei.

EPIDEMIOLOGIE



Distribuţia globală a infestaţiei cu schistozome în populaţia umană **(Fig. 129-2)** este dependentă atât de factorii parazitului, cât şi de cei ai gazdei. Informaţiile legate de prevalenţa şi distribuţia pe glob sunt inexacte. Se estimează că cele cinci specii de *Schistosoma* infestează 200-300 de milioane de persoane în America de Sud, zona Caraibilor, Africa, Orientul Mijlociu şi Asia de Sud-Est. Populaţia totală care locuieşte în condiţii favorabile transmiterii este de două sau trei ori mai mare decât acest număr – un aspect care reflectă importanţa schistozomiazei pentru sănătatea publică.

În zonele endemice, incidenţa (rata anuală a apariţiei de noi infestaţii) este, în general, mică. Pe de altă parte, prevalenţa începe să fie apreciabilă după vârsta de 3-4 ani şi creşte până la un maxim care variază în funcţie de regiunea endemică (până la 100%) la grupa de vârstă 15-20 de ani. Prevalenţa se stabilizează sau scade uşor în grupele de vârstă mai mare (>40 de ani). Intensitatea infestaţiei (măsurată prin numărul ouălor din fecale sau urină, care se corelează cu încărcătura de viermi adulţi în cele mai multe circumstanţe) urmează creşterea prevalenţei până la vârsta de 15-20 de ani, scăzând apoi semnificativ în grupele de vârstă mai înaintată. Acest declin poate reflecta dobândirea rezistenţei sau poate fi datorat modificărilor legate de modelul de contact cu apa, de vreme ce persoanele mai în vârstă au o expunere mai mică. Infestaţia cu *Schistosoma* la om are un tipar particular. Majoritatea indivizilor infestaţi au o încărcătură redusă de viermi şi doar o proporţie mică suferă de infestaţie de mare intensitate. Acest model se poate datora diferenţelor legate de capacitatea de infestare a viermilor sau unui spectru de sensibilitate genetică la populaţiile umane.

Boala produsă de infestaţia cu schistozome este rezultatul factorilor parazitologici, ai gazdei şi infecţiilor virale asociate sau al celor nutriţionali şi de mediu. Majoritatea sindroamelor sunt legate de prezenţa unuia sau mai multor stadii parazitare la om. Manifestările bolii la populaţiile din zonele endemice se corelează, în general, cu intensitatea şi durata infestaţiei, precum şi cu vârsta şi sensibilitatea genetică a gazdei. Per total, manifestările bolii sunt relevante din punct de vedere clinic la doar o proporţie mică de persoane infestate cu oricare dintre schistozomele intestinale. În schimb, schistozomiaza urinară are manifestări clinice la majoritatea indivizilor infestaţi. Morbiditatea totală estimată din cauza schistozomiazei cronice indică o povară semnificativ mai mare decât fusese apreciat anterior.

Pacienţii cu infecţie cu HIV şi schistozomiază excretă mult mai puţine ouă în materiile fecale decât cei infestaţi doar cu *S. mansoni*; substratul mecanismului acestei diferenţe nu este cunoscut. Tratamentul cu praziquantel poate

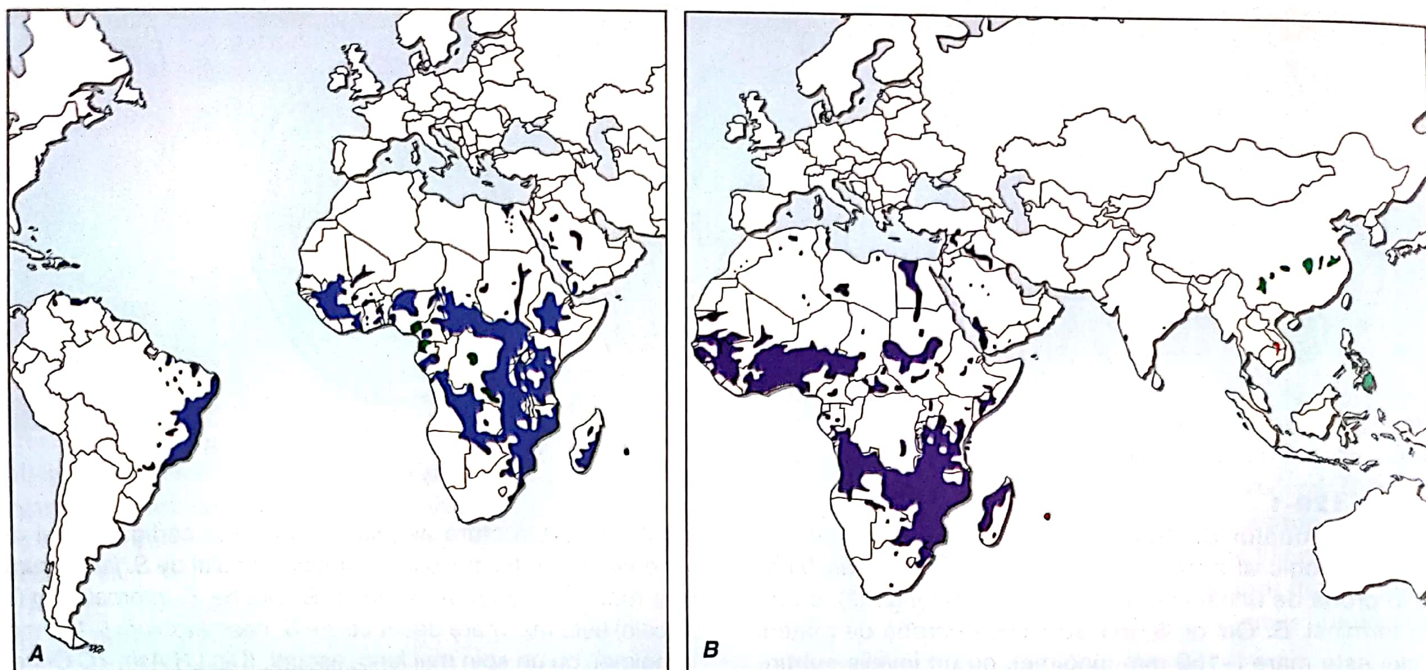


FIGURA 129-2
Distribuția globală a schistozomiazei. ***A.*** Infestația cu *S. mansoni* (*albastru închis*) este endemică în Africa, Orientul Mijlociu, America de Sud și câteva țări caraibiene. Infestația cu *S. intercalatum* (*verde*) este endemică în focare sporadice din Africa de Vest și Centrală. ***B.*** Infestația cu *S. haematobium* (*mov*) este endemică în Africa și Orientul Mijlociu. Cele mai importante țări endemice pentru infestația cu *S. japonicum* (*verde*) sunt China, Filipine și Indonezia. Infestația cu *S. mekongi* (*roșu*) este endemică în focare sporadice din Asia de Sud-Est.

avea ca rezultat scăderea multiplicării HIV și creșterea numărului de limfocite T CD4+.

PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Invazia cercarilor este asociată cu dermatită din cauza răspunsurilor inflamatorii dermic și subdermic, mediate atât umoral, cât și celular. Pe măsură ce paraziții ajung la maturitatea sexuală în ficatul indivizilor infectați și, odată ce începe depunerea ouălor, poate apărea schistozomiaza acută sau febra Katayama (afecțiune asemănătoare bolii serului; vezi „Caracteristici clinice"). Antigenii asociați în exces formează complexe imune solubile, care se pot depozita în diverse țesuturi, inițiind multiple manifestări patologice. În schistozomiaza cronică, majoritatea manifestărilor bolii sunt determinate de ouăle rămase în țesuturile gazdă. Răspunsul granulomatos din jurul acestor ouă este mediat celular și este reglat atât pozitiv, cât și negativ de o cascadă de citokine, răspunsuri celulare și umorale. Formarea granuloamelor începe cu recrutarea unor celule inflamatorii ale gazdei, ca răspuns la antigenii secretați de organismele vii din ouă. Celulele recrutate inițial includ fagocite, celule T specifice antigenului și eozinofile. Fibroblastele, celulele gigantice și limfocitele B predomină ulterior. Aceste leziuni ating dimensiuni mult mai mari decât ouăle de parazit, astfel inducând organomegalie și obstrucție. Imunomodularea sau subreglarea răspunsurilor gazdei la ouăle schistozomelor joacă un rol important în limitarea extinderii leziunilor granulomatoase – și, în consecință, a bolii – la animalele de experiență și la persoanele infestate cronic. Mecanismele subiacente includ o altă cascadă de citokine reglatoare și anticorpi idiotipici. După răspunsul granulomatos se instalează fibroza, având ca rezultat sechele permanente ale bolii. Deoarece schistozomiaza este, de asemenea, o infestație cronică, acumularea complexelor antigen-anticorp are ca rezultat depunerea în glomerulii renali și poate determina afectare renală gravă.

Sechelele patologice mai bine studiate ale schistozomiazei sunt cele observate în afectarea hepatică. Ouăle care sunt transportate prin circulația sangvină portală embolizează în ficat. Din cauza dimensiunii lor (~150 × 60 µm în cazul *S. mansoni*), acestea se opresc în capilarele presinusoidale, unde se formează granuloamele. Aceste granuloame contribuie la hepatomegalia observată la pacienții infestați **(Fig. 129-3)**. Hepatomegalia din schistozomiază este asociată, de asemenea, cu anumite haplotipuri și markeri ai antigenului leucocitar uman (HLA) de clasele I și II; bazele sale genetice par să fie multigenice. Blocajul presinusoidal portal determină modificări hemodinamice severe, inclusiv hipertensiune portală și dezvoltarea de colaterale portosistemice la nivelul joncțiunii eso-gastrice și în alte zone. Varicele esofagiene sunt predispuse la rupere și determină episoade repetate de hematemeză. Deoarece modificările fluxului sangvin portal au loc lent, se instalează arterializarea compensatorie a fluxului sangvin hepatic. Deși acest mecanism compensatoriu poate fi asociat cu anumite efecte secundare metabolice, retenția perfuziei hepatocitare permite menținerea funcției hepatice normale timp de câțiva ani.

Cea de-a doua modificare patologică în ficat în ordinea importanței este reprezentată de fibroză. Aceasta este în mod caracteristic periportală (fibroza Symmers), dar poate fi și



FIGURA 129-3
Hepatosplenomegalie cronică determinată de schistozomiaza mansoni. Hepatosplenomegalia, ascita și cașexia sunt observate în mod caracteristic la pacienții cu infestație cronică cu *S. mansoni.*

difuză. Atunci când este difuză, fibroza poate fi observată în zonele de depunere a ouălor și de formare a granuloamelor, dar și la distanță, cum ar fi tracturile portale. Schistozomiaza are ca rezultat formarea de leziuni fibroase clare în ficat; ciroza apare când sunt implicați și alți factori nutriționali sau agenți infecțioși (de exemplu, virusul hepatitic B sau C). Depunerea țesutului fibros în matricea extracelulară apare în urma interacțiunii dintre limfocitele T cu celule din seria fibroblastică; câteva citokine, cum ar fi interleukina (IL) 2, IL-4, IL-1 și factorul de creștere transformator β (TGF- β) stimulează fibrogeneza. Procesul poate fi dependent de constituția genetică a gazdei. În plus, citokinele reglatoare care pot suprima fibrogeneza, precum interferonul γ (IFN-γ) sau IL-12, pot juca un rol în modularea răspunsului.

În timp ce descrierea anterioară se concentrează pe formarea granuloamelor și fibroza hepatică, în schistozomiaza urinară au loc procese similare. Formarea de granuloame la extremitatea inferioară a ureterelor obstrucționează fluxul urinar, cu dezvoltarea ulterioară a hidroureterului și a hidronefrozei. Leziunile similare din vezica urinară determină protruzionarea structurilor papilomatoase în cavitatea sa; acestea pot ulcera și/sau sângera. Stadiul cronic al infestației este asociat cu cicatrizarea și depunerea de calciu în peretele vezicii urinare.

Studiile legate de imunitatea împotriva schistozomiazei, înnăscută sau adaptativă, au extins cunoștințele legate de componentele acestor răspunsuri și de antigenele țintă. Întrebarea critică, însă, este dacă oamenii dezvoltă imunitate la schistozome. Datele epidemiologice sugerează că debutul imunității dobândite are loc în timpul infestației la adulții tineri. Tratamentul curativ al populației infestate cronic în zonele endemice este urmat de diferențierea în ceea ce privește tiparul de reinfestare. Unii indivizi (sensibili) dezvoltă reinfestația rapid, în timp ce alții (rezistenți) se reinfestează lent. Această deosebire poate fi explicată prin diferențele de transmitere, răspunsuri imunologice sau sensibilitate genetică. Mecanismul imunității dobândite implică anticorpi, sistemul complement și diverse celule efectoare, în special eozinofile. În plus, intensitatea infestației cu schistozome a fost corelată cu o regiune a cromozomului 5. În diverse studii au fost identificați câtiva antigeni schistozomiali protectivi drept candidați pentru fabricarea unui vaccin, dar niciunul nu a fost evaluat până în prezent în populațiile umane.

MANIFESTĂRI CLINICE

În general, manifestările schistozomiazei au loc în trei stadii, care variază nu numai în funcție de specie, ci și de intensitatea infestației și alți factori legați de gazdă, cum ar fi vârsta și genetica. În timpul fazei de invazie cercarială, se poate observa o formă de dermatită. Acest așa-zis prurit al înotătorilor apare mai frecvent în cazul infestațiilor cu *S. mansoni* și *S. japonicum* și se manifestă la două-trei zile după invazie ca o erupție maculo-papuloasă pruriginoasă pe zonele de piele afectate. Afectarea este mai severă în cazul celor expuși la schistozome aviare. Această formă de dermatită cercarială este observată și în jurul lacurilor cu apă dulce din nordul Statelor Unite, mai ales primăvara. Dermatita cercarială este o entitate clinică autolimitată. În timpul maturării viermilor și la debutul depunerii ouălor (adică la 8 săptămâni după invazia cutanată) poate apărea schistozomiaza acută sau febra Katayama – sindrom asemănător bolii serului, cu febră, limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie. Indivizii cu schistozomiază acută au un grad mare de eozinofilie în sângele periferic. Anticorpii specifici parazitului pot fi detectați înainte ca ouăle de schistozomă să fie identificate în produsele de excreție.



Schistozomiaza acută a devenit o entitate clinică importantă pe tot globul, din cauza călătoriilor frecvente în zonele endemice. Călătorii sunt expuși la paraziți în timp ce înoată sau traversează mase de apă

dulce și prezintă manifestări acute la întoarcere. Evoluția bolii este benignă, în general, dar ocazional se raportează decese în asociere cu expunerea masivă la schistozome.

Principalele manifestări clinice ale schistozomiazei cronice depind de specie. Speciile intestinale (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* și *S. intercalatum*) determină afectare intestinală și hepatosplenică, dar și câteva manifestări asociate cu hipertensiunea portală. În timpul fazei intestinale, care poate debuta la câteva luni de la infestație și poate dura câțiva ani, pacienții simptomatici au, în mod caracteristic, durere abdominală colicativă, diaree sangvinolentă și anemie. Pacienții pot descrie și fatigabilitate și lipsa capacității de a executa funcții cotidiene de rutină și se poate evidenția retard de creștere. Morbiditatea schistozomiazei este subapreciată în general. Severitatea schistosomiazei intestinale este corelată frecvent cu gradul încărcăturii parazitare. Afectarea are o evoluție cronică și poate determina polipoză colonică, raportată în unele zone endemice, cum ar fi Egipt.

Faza hepatosplenică a bolii se manifestă precoce (în primul an de infestație, mai ales la copii) cu hepatomegalie datorată leziunilor granulomatoase induse de paraziți. Hepatomegalia se observă la ~15-20% dintre indivizii infestați; se corelează aproximativ cu intensitatea infestației, are loc mai frecvent la copii și poate fi legată de anumite haplotipuri HLA. În fazele ulterioare ale infestației obstrucția presinusoidală a fluxului sangvin conduce la hipertensiune portală și splenomegalie (Fig. 129-3). În plus, hipertensiunea portală poate determina varice la nivelul extremității distale a esofagului și în alte zone. Pacienții cu boală hepatică determinată de schistozome pot prezenta durere trenantă în hipocondrul drept în timpul fazei de hepatomegalie, iar durerea poate migra în hipocondrul stâng, pe măsură ce splenomegalia progresează. Totuși, sângerarea varicelor esofagiene poate fi prima manifestare clinică a acestei faze. Pacienții pot prezenta sângerări repetate, dar se pare că tolerează impactul lor, deoarece fluxul hepatic total adecvat permite funcționarea normală a ficatului o perioadă îndelungată. În stadiile tardive ale bolii au loc în mod tipic modificări fibrotice odată cu deteriorarea funcției hepatice și apariția ascitei, hipoalbuminemie și deficite de coagulare. Infecțiile virale hepatice intercurente (în special hepatita B și C) sau carențele nutriționale pot accelera sau exacerba deteriorarea funcției hepatice.

Gradul și severitatea afectărilor intestinală și hepatică în schistozomiaza produsă de *S. mansoni* și *S. japonicum* au fost descrise pe larg. Deși inițial s-a considerat că *S. japonicum* poate induce manifestări mai severe ale bolii deoarece viermii adulți pot produce de 10 ori mai multe ouă decât *S. mansoni*, studiile de teren ulterioare nu au susținut această ipoteză. Observațiile clinice ale indivizilor infestați cu *S. mekongi* sau *S. intercalatum* au fost mai puțin detaliate, parțial din cauza distribuției geografice limitate a acestor organisme.

Manifestările clinice ale infestației cu *S. haematobium* au loc relativ precoce și implică un procentaj ridicat de indivizi infestați. Până la 80% dintre copiii infestați cu *S. haematobium* au disurie, polachiurie și hematurie, care poate fi terminală. Examinarea urinei evidențiază hematurie și albuminurie, precum și frecvența mare a infecțiilor bacteriene de tract urinar și sediment urinar cu celule metaplazice. Aceste manifestări se corelează cu intensitatea infestației, prezența granuloamelor vezicii urinare și ulcerație ulterioară. Pe lângă efectele locale ale formării de granuloame în vezica urinară, obstrucția extremității distale a ureterelor are ca rezultat hidroureter și hidronefroză, care se pot observa la 25-50% dintre copiii infestați. Pe măsură ce infestația progresează, granuloamele vezicale suferă fibroză, care determină zone granulare tipice vizibile cistoscopic. În multe zone endemice, s-a observat asocierea dintre carcinomul scuamocelular al vezicii și infestația cu *S. haematobium*. S-a detectat astfel de malignitate la un grup de pacienți mai tineri decât cei cu carcinom cu celule de tranziție. De fapt, *S. haematobium* a fost clasificat drept carcinogen uman.

În cadrul schistozomiazei cronice poate apărea afectarea importantă a altor organe. Au fost documentate afectarea pulmonară și a sistemului nervos central (SNC); mult mai rar sunt afectate alte organe, precum pielea și organele genitale. În schistozomiaza pulmonară, ouăle emboligene stau în arteriolele mici, producând arteriolită necrozantă acută și granuloame. În timpul infestației cu *S. mansoni* și *S. japonicum*, ouăle de schistozome ajung la plămâni după dezvoltarea circulației colaterale porto-sistemice; în infestația cu *S. haematobium*, ouăle pot ajunge la plămâni direct pe calea conexiunilor dintre circulația vezicală și cea sistemică. Depunerea ulterioară de țesut fibros conduce la endarterită obliterantă, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar. Cele mai frecvente simptome sunt tusea, febra și dispneea. Cordul pulmonar poate fi diagnosticat radiologic pe baza proeminenței cordului drept și a dilatării arterei pulmonare. Dovada clară a insuficienței cardiace drepte poate fi observată în stadiile tardive.

Deși mai rară decât manifestările pulmonare, schistozomiaza SNC este gravă, apărând în mod caracteristic în asociere cu infestația cu *S. japonicum*. Viermii migratori depun ouă în creier și induc un răspuns granulomatos. Frecvența acestei manifestări printre cei infestați din unele zone endemice (de exemplu, Filipine) este calculată la 2-4%. Epilepsia jacksoniană determinată de infestația cu *S. japonicum* este a doua cauză ca frecvență a epilepsiei în aceste zone. Infestațiile cu *S. mansoni* și *S. haematobium* au fost asociate cu mielita transversă. Se consideră că acest sindrom este determinat de ouăle care migrează prin plexul venos din jurul măduvei spinării. În schistozomiaza *mansoni*, mielita transversă este observată, de obicei, în stadiul cronic, după dezvoltarea hipertensiunii portale și a șunturilor portosistemice, care permit ouălor să migreze către venele măduvei spinării. Această secvență de evenimente propusă a fost contestată din cauza câtorva raportări de mielită transversă apărută precoce în evoluția infestației cu *S. mansoni*. Sunt necesare mai multe informații pentru a confirma aceste observații. În timpul schistozomiazei cu *S. haematobium*, ouăle pot migra prin plexurile comunicante dintre venele vezicale și cele sistemice, determinând afectarea măduvei spinării, care poate fi întâlnită în oricare stadiu al infestației. Studiile anatomopatologice ale leziunilor din mielita transversă determinată de schistozome pot evidenția ouă și leziuni necrozate sau granulomatoase. Pacienții se prezintă de obicei cu slăbiciune acută sau rapid progresivă a membrelor inferioare, însoțită de disfuncție sfincteriană.



DIAGNOSTIC

Medicii din zonele non-endemice pentru schistozomiază se confruntă cu provocări diagnostice considerabile. În cea mai frecventă formă de prezentare, un călător revine cu simptome și semne de sindroame acute de schistozomiază – și anume, dermatită cercarială sau febră Katayama. Esențială pentru diagnosticul corect este ancheta riguroasă legată de istoricul călătoriilor și expunerea la acumulările de apă dulce – rapid sau lent curgătoare – dintr-o zonă non-endemică. Diagnosticul diferențial al febrei la călătorul întors din sejur include un spectru de infecții cu etiologie virală (de exemplu, febră Denga), bacteriană (de exemplu, febră enterică, leptospiroză), rickettsiană sau infestații cu protozoare (de exemplu, malaria). În cazurile de febră Katayama, diagnosticul prompt este esențial și se bazează pe prezentarea clinică, eozinofilie mare în sângele periferic și test serologic pozitiv pentru anticorpi anti-schistozome. Sunt disponibile două teste în cadrul CDC: testul screening Falcon/ELISA (FAST-ELISA) și testul blot de imunoelectrotransfer enzimatic (EITB) de confirmare. Ambele teste sunt foarte sensibile și au o specificitate de ~96%. În unele cazuri, examinarea materiilor fecale sau a urinei pentru observarea ouălor poate avea rezultate pozitive.

Indivizii cu infestație sigură sunt diagnosticați printr-o combinație de date legate de istoricul geografic, prezentarea clinică specifică și prezența de ouă de schistozome în excreții. Diagnosticul poate fi stabilit și prin testele serologice menționate anterior sau prin cele care detectează antigenii circulanți de schistozome. Aceste teste se pot aplica pentru sânge sau alte lichide biologice (de exemplu, LCR). În cazul suspiciunii de infestație cu schistozome, examinarea materiilor fecale prin picătura groasă Kato sau orice altă metodă de concentrare identifică, în general, toate persoanele, cu excepția celor cu infestații foarte ușoare. În cazul *S. haematobium*, sedimentul urinar poate fi examinat microscopic sau se poate realiza filtrarea unui volum cunoscut de urină prin filtre Nucleopore. Picătura groasă Kato și filtrarea Nucleopore furnizează informații cantitative legate de intensitatea infestației, ceea ce are valoare în determinarea gradului de afectare tisulară și în monitorizarea efectului chimioterapiei. Infestația cu schistozome poate fi diagnosticată și prin examinarea fragmentelor tisulare, în mod tipic biopsiile de rect; nu sunt necesare alte proceduri bioptice (de exemplu, biopsia hepatică) decât în circumstanțe rare.

Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei schistozomiale trebuie să includă hepatita virală de toate etiologiile, tuberculoza miliară, malaria, leishmanioza viscerală, abuzul de alcool și alte cauze de obstrucție a venelor hepatice și portă. Diagnosticul diferențial al hematuriei în infestația cu *S. haematobium* include cistita bacteriană, tuberculoza, litiaza urinară și malignitățile.

TRATAMENT **Schistozomiaza**

Tratamentul schistozomiazei depinde de stadiul infestației și de prezentarea clinică. Pentru dermatita cercarială determinată de schistozomele aviare nu este necesar niciun tratament specific, în afară de aplicații topice dermatologice pentru ameliorarea pruritului. Tratamentul schistozomiazei acute sau a febrei Katayama necesită ajustare adecvată în fiecare caz. Poate fi utilizată chimioterapia anti-schistozome, dar nu are un impact semnificativ asupra viemilor maturi. În schistozomiaza severă acută, este necesar managementul în regim de terapie acută, cu măsuri de susținere a funcțiilor vitale și eventual tratament cu glucocorticoizi. Odată depășită faza acută, este indicată chimioterapia specifică pentru eradicarea parazitului. Persoanelor cu infestație constituită le trebuie administrat tratament pentru eradicarea paraziților. Medicamentul de elecție este praziquantel, care – în funcție de specia infestantă (Tabelul 129-2) – este administrat p.o., în total 40 sau 60 mg/kgc, divizate în două sau trei prize pe parcursul unei singure zile.

Tratamentul cu praziquantel este curativ în circa 85% dintre cazuri și reduce numărul de ouă cu mai mult de 90%. Au fost întâlnite puține reacții adverse, iar cele care apar nu necesită, de obicei, întreruperea tratamentului. Existența unui singur agent chimioterapeutic a determinat posibilitatea apariției rezistenței schistozomelor; până în prezent, acest efect nu pare semnificativ din punct de vedere clinic. Efectul anti-schistozome al tratamentului asupra manifestărilor bolii depinde de stadiul bolii. Se cunoaște că hepatomegalia precoce și leziunile

TABELUL 129-2

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ PENTRU INFESTAȚIILE CU TREMATODE LA OM

INFESTAȚIA	MEDICAMENTUL DE ELECȚIE	DOZA LA ADULT ȘI DURATA
Trematode sangvine		
S. mansoni, *S. intercalatum*, *S. haematobium*	Praziquantel	20 mg/kgc, 2 doze într-o zi
S. japonicum, *S. mekongi*	Praziquantel	20 mg/kgc, 3 doze într-o zi
Trematode biliare (hepatice)		
C. sinensis, *O. viverrini*, *O. felineus*	Praziquantel	25 mg/kgc, 3 doze într-o zi
F. hepatica, *F. gigantica*	Triclabendazol	10 mg/kgc în doză unică
Trematode intestinale		
F. buski, *H. heterophyes*	Praziquantel	25 mg/kgc, 3 doze într-o zi
Trematode pulmonare		
P. westermani	Praziquantel	25 mg/kgc, 3 doze pe zi, timp de 2 zile

vezicale se remit după chimioterapie, dar manifestările tardive, cum ar fi fibroza, nu dispar. Pentru indivizii cu alte manifestări, precum insuficiența hepatocelulară sau hematemeza recurentă, sunt necesare metode suplimentare de management. Utilizarea acestor intervenţii este ghidată de principiile generale medicale şi chirurgicale.

PROFILAXIE ŞI CONTROL



Transmiterea schistozomiazei este dependentă de comportamentul uman. Având în vedere că distribuţia infestaţiei în regiunile endemice ale globului nu este bine demarcată, este prudent pentru călătorii în zonele endemice să evite contactul cu toate acumulările de apă curgătoare, indiferent de viteza fluxului de apă sau presupusele declaraţii de siguranţă. Unii agenţi topici, aplicaţi pe piele, pot inhiba penetrarea cercarilor, dar niciunul nu este disponibil în prezent. Dacă are loc expunerea, este recomandat controlul medical. Prevenirea infestaţiei în rândul locuitorilor din zonele endemice reprezintă o provocare importantă. Locuitorii acestor regiuni utilizează acumulările de apă dulce în scopuri sanitare, domestice, recreative şi agricole. Au fost utilizate diverse metode de control, inclusiv aplicarea de moluscicide, aprovizionarea cu apă potabilă, înlăturarea deşeurilor, chimioterapie şi educaţie sanitară. Recomandările actuale în ţările endemice pentru schistozomiază subliniază utilizarea mai multor abordări. Odată cu apariţia unui agent anti-schistozome oral, sigur şi eficient, terapia medicamentoasă (chimioterapia) a avut cele mai bune rezultate în reducerea intensităţii infestaţiei şi în vindecarea bolii. Durata acestui impact pozitiv depinde de dinamica transmiterii parazitului în zona endemică respectivă. Scopul cercetării legate de prevenire şi control este dezvoltarea unui vaccin. Deşi există câteva piste promiţătoare, acest scop nu va fi atins, cel mai probabil, în următorul deceniu.

TREMATODELE HEPATICE (BILIARE)



Câteva specii de trematode biliare patogene pentru om se întâlnesc, în mod particular, în Asia de Sud-Est şi Rusia. Alte specii sunt transmise în Europa, Africa şi America. Pe baza căii de migrare la om, aceşti paraziţi pot fi împărţiţi în grupurile *Clonorchis* şi *Fasciola* (Tabelul 129-1).

CLONORCOZA ŞI OPISTORCOZA



Infestaţia cu *Clonorchis sinensis* (trematodul chinez sau oriental), este endemică printre mamiferele care consumă peşte în Asia de Sud-Est. Omul este gazdă accidentală; prevalenţa infestaţiei la om este cea mai mare în China, Vietnam şi Coreea. Infestaţia cu *Opisthorchis viverrini* şi *O. felineus* este zoonotică la pisici şi câini. Transmiterea la om are loc ocazional, mai ales în Thailanda (*O. viverrini*) şi în Asia de Sud-Est şi Europa de Est (*O. felineus*). Datele legate de distribuţia geografică exactă a acestor agenţi infecţioşi în populaţiile umane sunt sărace.

Infestaţia cu oricare dintre aceste trei specii are loc prin ingestia de peşte de apă dulce crud sau preparat termic inadecvat, care conţine metacercari. Aceste organisme se dechistează în duoden, eliberează larvele, care traversează ampula lui Vater şi se maturează în viermi adulţi în canaliculele biliare. Viermii maturi sunt plaţi şi elongaţi, măsurând 1-2 cm în lungime. Viermii hermafrodiţi se reproduc prin eliberare de ouă mici, operculate, care trec împreună cu bila în intestine şi sunt eliminate prin scaun. Ciclul vital este încheiat în mediul înconjurător în anumiţi melci de apă dulce (prima gazdă intermediară), iar închistarea metacercarilor are loc în peştii de apă dulce.

Cu excepţia sechelelor tardive, nu sunt definite cu exactitate sindroamele clinice determinate de clonorcoză şi opistorcoză. Având în vedere că majoritatea indivizilor infestaţi au o încărcătură parazitară mică, mulţi sunt asimptomatici. Infestaţia moderată şi severă poate fi asociată cu durere difuză în hipocondrul drept. În schimb, infestaţia cronică sau repetată este asociată cu manifestări precum colangita, colangiohepatita şi obstrucţia biliară. Colangio-carcinomul este corelat epidemiologic cu infestaţiile cu *C. sinensis* în China şi cu *O. viverrini* în nord-estul Thailandei. Această asociere a contribuit la clasificarea acestor agenţi infecţioşi drept carcinogeni umani.

FASCIOLOZA



Infestaţiile cu *Fasciola hepatica* şi *F. gigantica* sunt zoonoze pe tot globul, endemice în mod special în ţările în care există crescătorii de oi. Au fost raportate cazuri la om în America de Sud, Europa, Africa şi Orientul Îndepărtat. Estimările recente indică o prevalenţă globală de 17 milioane de cazuri. În anumite zone din Peru şi Bolivia a fost raportată endemicitate înaltă. În majoritatea zonelor endemice, specia predominantă este *F. hepatica*, dar în Asia şi Africa s-a observat un grad variabil de suprapunere cu *F. gigantica*.

Oamenii dobândesc fascioloza prin ingestia metacercarilor ataşaţi de anumite plante acvatice, cum ar fi măcrişul. Infestaţia poate fi dobândită şi prin consumul de apă contaminată sau ingestia alimentelor spălate cu astfel de apă. S-au raportat cazuri de infestaţie umană produsă prin consumul ficatului crud proaspăt preparat, care conţine paraziţi imaturi. Infestaţia debutează când metacercarii ies din chisturi, penetrează peretele intestinal şi migrează prin cavitatea peritoneală, invadând capsula hepatică. Viermii adulţi ajung la ductele biliare, unde produc ouă mari, operculate, care sunt evacuate prin bilă şi tractul gastrointestinal în mediul înconjurător. Ciclul vital al paraziţilor este încheiat în anumiţi melci (prima gazdă intermediară) şi prin închistarea pe plante acvatice.

Manifestările clinice ale fasciolozei se corelează cu stadiul şi intensitatea infestaţiei. Boala acută apare în timpul migrării parazitului (la una-două săptămâni după infestaţie) şi include febră, durere în hipocondrul drept,

hepatomegalie și eozinofilie. CT hepatică poate evidenția traiectele migratorii. Simptomele și semnele dispar, de obicei, pe măsură ce paraziții ajung în habitatul lor final. La indivizii cu infestație cronică, obstrucția biliară și ciroza biliară sunt evidențiate rareori. Nu a fost atribuită fasciolozei nicio legătură cu malignitatea hepatică.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infestației cu oricare din trematodele biliare se bazează pe un grad mare de suspiciune, evidențierea unui istoric geografic adecvat și examinarea coproparazitologică pentru ouăle parazitului, cu formă caracteristică. Argumente suplimentare pot fi obținute prin documentarea eozinofiliei din sângele periferic și imagistica hepatică. Testele serologice sunt utile, mai ales la persoanele cu infestație ușoară.

TRATAMENT **Trematodele biliare**

Terapia medicamentoasă (praziquantel sau triclabendazol) este rezumată în Tabelul 129-2. Pacienții cu leziuni anatomice ale tractului biliar sau malignitate sunt tratați conform ghidurilor medicale generale.

TREMATODELE INTESTINALE

Infestația omului este determinată de două specii de trematode intestinale, în zone geografice definite (Tabelul 129-1). Parazitul mare *Fasciolopsis buski* (adulții măsoară 2 × 7 cm) este endemic în Asia de Sud-Est, în timp ce *Heterophyes heterophyes*, mai mic, se întâlnește în delta Nilului din Egipt și în Orientul Îndepărtat. Infestația este inițiată de ingestia metacercarilor atașați de plantele acvatice (*F. buski*) sau închistate în peștii de apă dulce sau salmastră (*H. heterophyes*). Trematodele se maturează în intestinele umane, iar ouăle sunt eliminate în scaun. Majoritatea indivizilor infestați sunt asimptomatici. În infestațiile grave cu *F. buski*, pot fi întâlnite diaree, durere abdominală și malabsorbție. Infestația gravă cu *H. heterophyes* poate fi asociată cu durere abdominală și diaree mucoasă. Diagnosticul este stabilit prin detecția ouălor cu formă caracteristică în probele de scaun. Medicamentul de elecție pentru tratament este praziquantel (Tabelul 129-2).

TREMATODELE PULMONARE

Infestația cu trematodul pulmonar *Paragonimus westermani* (Tabelul 129-1) și speciile înrudite (de exemplu, *P. africanus*) este endemică în multe părți ale lumii, cu excepția Americii de Nord și Europei. Endemicitatea este observată cu precădere în Africa de vest, America Centrală și de Sud și Asia. În natură, gazdele rezervor ale *P. westermani* sunt felinele sălbatice și domestice. În Africa, *P. africanus* a fost întâlnită la alte specii, precum câinii. Trematodele pulmonare adulte, care au 7-12 mm în lungime, sunt găsite încapsulate în plămânii persoanelor infestate. În circumstanțe rare, se întâlnesc închistate în SNC (paragonimiaza cerebrală) sau în cavitatea abdominală. Oamenii dobândesc infestația cu trematode pulmonare prin ingestia de metacercari infecțioși închistați în mușchii și viscerele langustelor și ale crabilor de apă dulce. În zonele endemice, aceste crustacee sunt consumate crude sau murate. În momentul în care aceste organisme ajung în duoden, ele se dechistează, penetrează peretele intestinal și migrează prin cavitatea peritoneală, diafragm și spațiul pleural, ajungând la plămâni. Paraziții maturi se întâlnesc în bronhiolele înconjurate de leziuni chistice. Ouăle parazitului sunt fie expectorate prin spută, fie înghițite, trecând apoi în mediul înconjurător prin fecale. Ciclul vital este încheiat în melci și în crustaceele de apă dulce.

Când trematodele mature rămân în țesutul pulmonar, determină hemoragie și necroză, având ca rezultat formarea de chisturi. În parenchimul pulmonar adiacent există infiltrare inflamatorie, predominant cu eozinofile. Chisturile măsoară de obicei 1-2 cm în diametru și pot conține unul sau doi viermi fiecare. Odată cu debutul depunerii de ouă, chisturile se rup, de obicei, în bronhiolele adiacente – eveniment ce permite ouălor să fie eliminate din gazda umană. Chisturile mai vechi dezvoltă pereți groși, care se pot calcifica. În timpul fazei active a paragonimiazei, țesutul pulmonar care înconjoară chisturile parazitare poate prezenta semne de pneumonie, bronșită, bronșiectazii și fibroză.

Paragonimiaza pulmonară este simptomatică mai ales la persoanele cu infestație moderată sau gravă. Tusea productivă cu spută maronie sau hemoptizia francă asociate cu eozinofilie în sângele periferic sunt, de obicei, elementele care marchează debutul bolii. Examinarea toracelui poate evidenția semne de pleurezie. În cazurile cronice, pot predomina bronșita sau bronșiectaziile, dar aceste tipuri de afectare conduc arareori la abces pulmonar. Imagistica pulmonară evidențiază elemente caracteristice, incluzând densități parcelare, cavități, revărsat pleural și umbre inelare. Paragonimiaza cerebrală se manifestă ca leziune înlocuitoare de spațiu sau epilepsie.

DIAGNOSTIC

Paragonimiaza pulmonară este diagnosticată prin detecția ouălor parazitului în spută și/sau în scaun. Serologia este extrem de utilă în cazurile în care nu se evidențiază ouă și în paragonimiaza cerebrală.

TRATAMENT **Trematodele pulmonare**

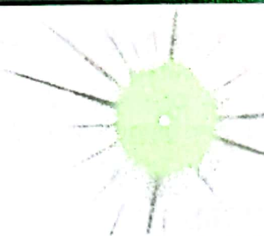
Medicamentul de elecție pentru tratament este praziquantel (Tabelul 129-2). Pentru leziunile pulmonare și cerebrale poate fi necesară o altă abordare medicală sau chirurgicală.

CONTROLUL ȘI PROFILAXIA TREMATODELOR TISULARE

Pentru locuitorii zonelor nonendemice care vizitează o regiune endemică, singura măsură eficientă de prevenire este evitarea ingestiei de plante, pește sau crustacee locale; dacă ingestia lor e necesară, aceste produse trebuie spălate sau preparate termic riguros. Sfatul medicului pentru călători trebuie să includă instrucțiuni legate de consumul de apă și prepararea mâncării (Cap. 5). Întreruperea transmiterii printre rezidenții din zonele endemice depinde de evitarea ingestiei paraziților în stadiile infecțioase și îndepărtarea adecvată a fecalelor și a sputei, pentru a preveni eclozarea ouălor în mediul înconjurător. Aceste două abordări se bazează în principal pe dezvoltarea socio-economică și educația sanitară. În țările în care progresul economic a avut ca rezultat ameliorarea financiară și socială, transmiterea a scăzut. A treia abordare pentru control în comunitățile endemice constă în utilizarea selectivă a chimioterapiei pentru indivizii cu risc mare de transmitere (de exemplu, cei cu infestație gravă). Disponibilitatea praziquantelului – un agent antihelmintic cu spectru larg, sigur și eficient – oferă un mijloc de reducere a rezervoarelor infestației în populațiile umane. Totuși, existența majorității acestor infestații helmintice ca zoonoze la câteva specii de animale complică eforturile de control.

CAPITOLUL 130

INFESTAȚIILE CU CESTODE



A. Clinton White jr. ■ Peter F. Weller

Cestodele sau teniile sunt viermi plați segmentați. Adulții trăiesc în tractul digestiv, dar larvele pot fi găsite în aproape orice organ. Infestațiile omului cu cestode pot fi împărțite în două grupuri clinice majore. Într-un grup, oamenii sunt gazdele definitive, iar teniile adulte trăiesc în tractul digestiv (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis* și *Dipylidium caninum*). În celălalt, oamenii sunt gazde intermediare, paraziții în stadiul larvar fiind prezenți în țesuturi; bolile din această categorie cuprind echinococoza, sparganoza și cenuroza. Pentru *Taenia solium*, oamenii pot fi gazde atât definitive, cât și intermediare. Ambele stadii de *Hymenolepis nana* se întâlnesc simultan în intestinul uman.

Teniile în formă de panglică se atașează de mucoasa intestinală prin intermediul unor ventuze de sucțiune sau cârlige localizate la nivelul capului (scolex). După scolex se află un gât scurt și îngust, din care se formează proglote (sau segmente). Odată cu maturarea fiecărei proglote, aceasta este deplasată posterior față de gât, prin apariția segmentelor noi, mai puțin mature. Lanțul de proglote atașate, care se elonghează progresiv, denumit *strobilă*, constituie cea mai mare parte a teniei. Lungimea variază în funcție de specie. Tenia poate conține peste 1 000 de proglote, atingând câțiva metri în lungime. Proglotele mature sunt hermafrodite și produc ouă, care ulterior sunt eliberate. Deoarece ouăle diverselor specii *Taenia* sunt morfologic identice, baza pentru identificarea diagnostică a speciilor constă în diferențele de morfologie a scolexului sau a proglotelor.

Majoritatea teniilor omului necesită cel puțin o gazdă intermediară pentru a încheia dezvoltarea larvară. După ingestia ouălor sau a proglotelor de către gazda intermediară, oncosferele larvare sunt activate, ies din ou și penetrează mucoasa intestinală. Oncosfera migrează în țesuturi și se dezvoltă într-o formă închistată denumită *cisticerc* (cu scolex unic), *coenurus* (cu scolexuri multiple) sau *hidatidă* (chist cu mai multe chisturi fiice, fiecare conținând mai multe protoscolexuri). Ingestia de către gazda definitivă a țesuturilor care conțin chisturi face posibilă dezvoltarea teniei din scolex.

INFESTAȚIILE CU *TAENIA SAGINATA* ȘI *TAENIA ASIATICA*



Tenia bovinelor, *T. saginata*, este întâlnită în toate țările în care se consumă carne de vită crudă sau insuficient preparată termic. Este cea mai frecventă în țările din Africa subsahariană și din Orientul Mijlociu. *T. asiatica* este strâns înrudită cu *T. saginata* și se găsește în Asia, având ca gazdă intermediară porcii. Manifestările clinice și morfologia acestor două specii sunt foarte similare și, de aceea, sunt discutate împreună.

Etiologie și patogeneză

Omul este singura gazdă definitivă a stadiului adult al *T. saginata* și *T. asiatica*. Teniile, care pot atinge o lungime de 8 metri, cu 1 000-2 000 de proglote, trăiesc în jejunul superior. Scolexul *T. saginata* are patru ventuze proeminente, în timp ce *T. asiatica* are un *rostellum*. Fiecare segment gestant are 15-30 de ramificații (spre deosebire de *T. solium*, cu 8-12). Ouăle nu pot fi deosebite de cele ale *T. solium*; ele măsoară 30-40 μm, conțin oncosfera și au un înveliș extern striat, gros și maroniu. Ouăle depozitate pe vegetație pot trăi luni sau ani, până la ingestia lor de către bovine sau alte erbivore (*T. saginata*) ori porci (*T. asiatica*). După ingestie, embrionul este eliberat, invadează peretele intestinal și este transportat în mușchii striați sau în viscere, unde se transformă în cisticerc. Prin ingestia cărnii de vită crude sau insuficient preparate termic, această formă poate infesta omul. După ingestia cisticercului, în aproximativ două luni se dezvoltă viermele adult.

Manifestări clinice

Cel mai frecvent, pacienții devin conștienți de infestație prin observarea eliminării proglotelor în materiile lor fecale. Proglotele sunt deseori mobile, pacienții putând simți disconfort perianal atunci când le elimină. Pot apărea durere sau disconfort abdominal, greață, modificări ale apetitului, slăbiciune și pierdere ponderală.

Diagnostic

Diagnosticul este pus prin evidențierea ouălor sau a proglotelor în scaun. Ouăle pot fi prezente și în regiunea perianală, astfel încât, dacă proglotele sau ouăle nu sunt găsite în scaun, regiunea perianală trebuie examinată folosind o baghetă cu o bandă de celofan (scotch) (la fel ca pentru infestația cu oxiuri; Cap. 127). Distincția dintre infestația cu *T. saginata* sau *T. asiatica* necesită examinarea proglotelor mature. Toate cele trei specii pot fi diferențiate prin examinarea scolexului. Analizele serologice disponibile nu sunt utile din punct de vedere diagnostic. Se pot întâlni eozinofilie și niveluri crescute ale IgE serice.

TRATAMENT **Infestațiile *cu Taenia saginata* și *Taenia asiatica***

O doză unică de praziquantel (10 mg/kgc) este foarte eficientă.

Profilaxie

Principala metodă de prevenire a infestației este prepararea termică adecvată a viscerelor de vită sau porc; expunerea la temperaturi mai ridicate de 56°C timp de 5 minute va distruge cisticercii. Refrigerarea sau sărarea perioade îndelungate sau congelarea la −10°C timp de 9 zile, de asemenea, distruge cisticercii din carnea de vită. Măsurile preventive generale cuprind inspecția cărnii de vită și măsuri igienice privind evacuarea adecvată a materiilor fecale ale oamenilor.

INFESTAȚIA CU *TAENIA SOLIUM* ȘI CISTICERCOZA

La om, tenia porcului, *T. solium*, poate produce două forme distincte de infestație: cu teniile adulte în intestin și cu formele larvare în țesuturi (cisticercoză). Omul este singura gazdă definitivă pentru *T. solium*; porcul este gazda intermediară obișnuită, cu toate că și alte animale pot adăposti formele larvare.



T. solium este răspândită pe tot globul, dar are prevalență mai mare în America Latină, Africa subsahariană, China, India și Asia de Sud-Est. Cisticercoza se întâlnește și în țările industrializate, fiind în mare măsură rezultatul imigrării persoanelor infestate din regiunile endemice.

Etiologie și patogeneză

Tenia adultă se găsește în general în jejunul superior. Scolexul se atașează prin cele patru ventuze și două coroane de cârlige. Deseori este prezent un singur vierme adult, dar acesta poate trăi ani. Tenia atinge de obicei 3 m în lungime, poate avea până la 1000 de proglote, fiecare producând până la 50 000 de ouă. În general, sunt eliberate și eliminate prin materiile fecale grupuri de câte 3-5 proglote, iar ouăle acestora sunt infestante atât pentru om, cât și pentru animale. Ouăle pot supraviețui în mediul înconjurător câteva luni. După ingestia ouălor de către porc, gazda intermediară, larvele se activează, ies din ouă, penetrează peretele intestinal și sunt transportate în diverse țesuturi; sunt identificate cu predilecție în mușchii striați ai gâtului, limbii și trunchiului. În decurs de 60-90 de zile, se dezvoltă stadiul larvar închistat. Acești cisticerci pot supraviețui luni până la ani. La om, infestația cu tenii intestinale se produce prin consumul cărnii de porc cu cisticerci, insuficient preparată termic. Infestațiile care determină cisticercoza umană se produc în urma ingestiei ouălor de *T. solium*, de obicei prin contactul apropiat cu un purtător al viermelui. Autoinfestația poate surveni dacă persoana purtătoare de tenie care produce ouă ingerează ouăle provenite din propriile materii fecale.

Manifestări clinice

Infestațiile intestinale cu *T. solium* pot fi asimptomatice. Există rare acuze, ca disconfort epigastric, greață, senzație de foame, pierdere ponderală și diaree. Pacienții pot observa eliminarea proglotelor în materiile fecale. Alte simptome sunt rare.

În cisticercoză, manifestările clinice sunt variabile. Cisticercii pot fi găsiți oriunde în organism, dar cel mai frecvent în creier, lichidul cefalorahidian (LCR), mușchii scheletici, țesutul subcutanat sau ochi. Manifestările clinice ale cisticercozei depind de numărul și localizarea cisticercilor, precum și de amploarea răspunsului inflamator asociat sau a sechelelor. Manifestările neurologice sunt cele mai obișnuite (**Fig. 130-1**). Crizele epileptice sunt asociate cu inflamația care înconjoară cisticercii în parenchimul cerebral. Acestea pot fi generalizate, focale sau jacksoniene. Hidrocefalia apare din cauza obstrucției fluxului LCR produsă de cisticerci și de inflamația însoțitoare sau ca urmare a obstrucției eliminării LCR prin arahnoidită. Semnele de hipertensiune intracraniană, incluzând cefaleea, greața,

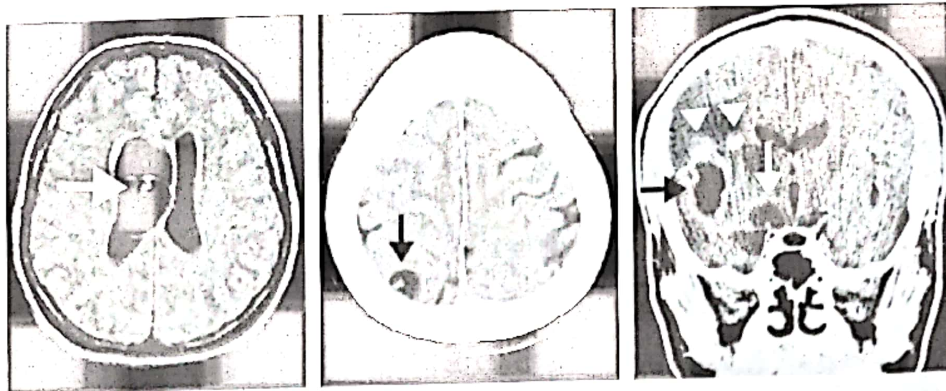


FIGURA 130-1
Neurocisticercoza este determinată de *Taenia solium*. Infestația neurologică poate fi clasificată pe baza localizării și viabilității paraziților. Paraziții aflați în ventricule determină adesea hidrocefalie obstructivă. ***Stânga:*** IRM înfățișând un cisticerc în ventriculul lateral, cu hidrocefalie secundară. Săgeata indică scolexul din chistul parazitar. ***Centru:*** CT înfățișând un cisticerc parenchimatos, cu evidențierea peretelui chistic și a scolexului intern (*săgeata*). ***Dreapta:*** Multipli cisticerci, inclusiv leziuni calcificate de la infestația anterioară (*vârfurile de săgeată*), cisticerci viabili în cisternele bazilare (*săgeata albă*) și un cisticerc mare, degenerativ în scizura sylviană (*săgeata neagră*). (*Modificat cu permisiune din JC Bandres et al: Clin Infect Dis 15:799, 1992. © The University of Chicago Press.*)

vărsăturile, modificările vederii, amețeala, ataxia sau confuzia, sunt deseori prezente. La pacienții cu hidrocefalie pot apărea edemul papilar și alterarea statusului mental. Când cisticercii se dezvoltă la baza creierului sau în spațiul subarahnoidian, pot produce meningită sau arahnoidită cronică, hidrocefalie comunicantă sau accidente vasculare cerebrale.

Diagnostic

Diagnosticul infestației intestinale cu *T. solium* este stabilit prin evidențierea ouălor sau a proglotelor, cum a fost descris la *T. saginata*. În prezent, metodele mai sensibile, incluzând ELISA de captură a antigenului, PCR și serologia pentru antigenele teniilor specifice stadiului, sunt disponibile doar ca tehnici de cercetare. În cisticercoză, diagnosticul poate fi dificil. În cadrul unei conferințe de consens s-au stabilit criteriile absolute, majore, minore și epidemiologice pentru diagnostic **(Tabelul 130-1)**. Diagnosticul de certitudine este posibil doar prin evidențierea clară a parazitului (criteriu absolut). Această cerință poate fi îndeplinită prin: observarea histologică a parazitului în țesutul excizat, vizualizarea oftalmoscopică a parazitului în ochi (în camera anterioară, spațiul vitros sau subretinian) sau investigații neuroimagistice, indicând leziuni chistice, ce conțin scolexul caracteristic. Odată cu îmbunătățirea rezoluției investigațiilor neuroimagistice, în prezent, scolexul poate fi identificat în multe cazuri. În alte cazuri, diagnosticul clinic se realizează pe baza combinației de tablou clinic, investigații radiografice, teste serologice și istoric de expunere.

Constatările neuroimagistice sugestive de neurocisticercoză constituie cel mai important criteriu major de diagnostic. Acestea includ leziuni chistice cu sau fără accentuare (de exemplu, accentuare inelară), una sau mai multe calcificări nodulare (care pot avea și accentuare asociată), sau leziuni focale cu accentuare. Cisticercii din parenchimul cerebral au, de obicei, un diametru de 5-20 mm și sunt rotunjiți. Leziunile chistice din spațiul subarahnoidian sau scizuri se pot mări până la 6 cm în diametru și pot fi lobulate. Pentru cisticercii din spațiul subarahnoidian sau ventricule, pereții pot fi foarte subțiri, iar fluidul chistic are adesea aceeași densitate ca LCR. Astfel, hidrocefalia obstructivă sau accentuarea meningelor bazilare poate fi unica anomalie la CT în neurocisticercoza extraparenchimatoasă. Pentru un neuroradiolog experimentat, cisticercii din ventricule sau din spațiul subarahnoidian sunt, de obicei, vizibili pe CT sau IRM după injectarea intraventriculară de substanță de contrast. CT este mai sensibilă decât IRM în identificarea leziunilor calcificate, în timp ce IRM este mai bună pentru identificarea leziunilor chistice, a scolexurilor și a edemului.

Al doilea criteriu major de diagnostic este detectarea anticorpilor specifici împotriva cisticercilor. Deși majoritatea testelor care utilizează antigen nefracționat au rate mari de rezultate fals negative sau fals pozitive, această problemă poate fi depășită prin utilizarea analizei immunoblot, mai specifică. Un astfel de test folosind glicoproteine purificate cu lectină din linte are specificitate >99% și sensibilitate mare. Totuși, pacienții cu leziuni intracraniene unice sau cu calcificări pot fi seronegativi. În cazul acestui test, probele de ser au o sensibilitate diagnostică mai mare decât cele de LCR. Toți antigenii diagnostici au fost clonați și sunt dezvoltate teste care utilizează antigeni recombinați. Testele de detecție a antigenilor care utilizează anticorpi monoclonali pentru identificarea antigenilor parazitari din sânge sau LCR pot facilita diagnosticul și urmărirea pacientului. Totuși, în prezent, ele nu sunt disponibile pe scară largă.

Studiile au demonstrat că criteriile clinice pot facilita diagnosticul în anumite cazuri. La pacienții din zone endemice care au avut leziuni edematoase unice, cu tablou clinic format din crize convulsive, examen obiectiv normal și fără dovezi de afectare sistemică (de exemplu, fără febră, adenopatie sau anomalii la radiografia toracică), constelația de leziuni rotunjite cu diametru de 5-20 mm, fără devierea liniei mediane, a fost aproape întotdeauna cauzată de neurocisticercoză.

TABELUL 130-1

CRITERIILE PENTRU DIAGNOSTICUL CISTICERCOZEI LA OM[a]

1. Criterii absolute
   a. Evidențierea cisticercilor prin examinarea histologică sau microscopică a materialului bioptic
   b. Vizualizarea parazitului în ochi prin oftalmoscopie
   c. Evidențierea neuroradiologică a leziunilor chistice conținând un scolex caracteristic
2. Criterii majore
   a. Leziuni neuroradiologice sugestive de neurocisticercoză
   b. Evidențierea anticorpilor anti-cisticerci în ser prin ELISA
   c. Rezoluția leziunilor chistice intracraniene spontan sau după terapia cu albendazol sau praziquantel în monoterapie
3. Criterii minore
   a. Leziuni compatibile cu neurocisticercoza detectate prin investigații neuroimagistice
   b. Manifestări clinice sugestive de neurocisticercoză
   c. Evidențierea anticorpilor anti-cisticerci sau a antigenului cisticercal în lichidul cefalorahidian prin ELISA
   d. Evidențierea cisticercozei în afara sistemului nervos central (de exemplu, calcificări sub formă de trabuc în țesuturile moi)
4. Criterii epidemiologice
   a. Rezidența într-o zonă endemică pentru cisticercoză
   b. Călătorii frecvente într-o zonă endemică pentru cisticercoză
   c. Contact domestic cu o persoană infestată cu *Taenia solium*

[a] Diagnosticul este confirmat printr-un criteriu absolut sau o combinație de două criterii majore, un criteriu minor și un criteriu epidemiologic. Un diagnostic probabil este susținut de îndeplinirea: (1) unui criteriu major plus două criterii minore; (2) unui criteriu major plus un criteriu minor și un criteriu epidemiologic; sau (3) a trei criterii minore plus un criteriu epidemiologic.
Sursă: Modificat după OH Del Brutto et al: Neurology 57:177 2001.

Criteriile minore de diagnostic includ leziuni neuroimagistice compatibile cu neurocisticercoza, dar mai puțin caracteristice ei, manifestări clinice sugestive de neurocisticercoză (de exemplu, crize convulsive, hidrocefalie sau status mental alterat), dovezi ale cisticercozei în afara sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, calcificări ale țesuturilor moi în formă de trabuc) sau detectarea anticorpilor în LCR prin ELISA. Criteriile epidemiologice includ expunerea la un purtător de tenie sau la un membru de familie infestat cu *T. solium*, rezidența actuală sau anterioară dintr-o zonă endemică și călătoriile frecvente într-o zonă endemică.

Diagnosticul este confirmat la pacienții cu un criteriu absolut sau o combinație de două criterii majore, un criteriu minor și un criteriu epidemiologic **(Tabelul 130-1)**. Diagnosticul probabil este susținut de îndeplinirea: (1) unui criteriu major plus două criterii minore; (2) unui criteriu major plus un criteriu minor și un criteriu epidemiologic; sau (3) a trei criterii minore plus un criteriu epidemiologic. Deși LCR este de obicei anormal în neurocisticercoză, anomaliile sale nu sunt patognomonice. Pacienții pot prezenta pleiocitoza LCR, cu predominanța limfocitelor, a neutrofilelor sau a eozinofilelor. Proteinorahia poate fi crescută; glicorahia este de obicei normală, dar poate fi scăzută.

TRATAMENT Infestația cu *Taenia solium* și cisticercoza

Infestația intestinală cu *T. solium* este tratată cu praziquantel în doză unică (10 mg/kgc). Însă, praziquantel provoacă ocazional un răspuns inflamator la nivelul sistemului nervos central, în cazul prezenței concomitente a cisticercozei criptice. Și niclosamida (2 g) este eficientă, dar nu este disponibilă pe scară largă.

Tratamentul inițial al neurocisticercozei trebuie să se axeze pe tratamentul simptomatic al crizelor convulsive sau al hidrocefaliei. Crizele convulsive pot fi controlate de obicei cu tratament antiepileptic. Dacă leziunile parenchimatoase se remit fără apariția calcificărilor și pacienții nu mai au convulsii, terapia antiepileptică poate fi oprită după 1-2 ani. Studiile controlate cu placebo încep să clarifice avantajele clinice ale medicamentelor antiparazitare în neurocisticercoza parenchimatoasă. În majoritatea studiilor s-a observat tendința la rezoluția mai rapidă a modificărilor neuroradiologice. Beneficiul clinic este mai puțin dramatic și constă, în principal, în scurtarea perioadei în care au loc crize recurente și scăderea numărului pacienților cu crize convulsive recurente numeroase. În cazul pacienților simptomatici cu cisticerci în parenchimul cerebral, majoritatea experților pledează pentru medicamentele antiparazitare incluzând albendazol (15 mg/ kgc pe zi, timp de 8-28 zile) sau praziquantel (50-100 mg/kgc pe zi în trei doze, timp de 15-30 zile). În cazul pacienților cu cisticerci multipli subarahnoidieni sunt necesare adesea cure mai lungi. Deoarece ambele substanțe accentuează răspunsurile inflamatorii din jurul cisticercilor pe cale de distrugere, exacerbează crizele convulsive sau hidrocefalia. Astfel, pacienții cărora li se administrează aceste medicamente trebuie monitorizați riguros, administrându-li-se doze ridicate de glucocorticoizi în timpul tratamentului. Având în vedere că glucocorticoizii induc metabolizarea praziquantelului la primul pasaj hepatic și pot scădea efectul său antiparazitar, trebuie administrată concomitent cimetidină, pentru a-i inhiba metabolizarea. Studiile pilot sugerează că cele două medicamente pot fi mai eficiente combinate decât individual.

Pentru pacienții cu hidrocefalie, elementul principal al tratamentului este reducerea presiunii intracraniene. În cazul hidrocefaliei obstructive, abordarea preferată este îndepărtarea cisticercilor prin chirurgie endoscopică. Totuși, această intervenție nu este întotdeauna posibilă. O abordare alternativă este utilizarea inițial a unei proceduri de deviere, cum ar fi șuntul ventriculo-peritoneal. În trecut, șunturile au eșuat, de obicei, dar au fost obținute rate de eșec mai mici prin utilizarea de medicamente antiparazitare și glucocorticoizi. Craniotomia pentru îndepărtarea cisticercilor este necesară rareori în prezent. La pacienții cu chisturi subarahnoidiene și cisticerci gigantici, este necesară terapia cu glucocorticoizi

pentru reducerea arahnoiditei și a vasculitei însoțitoare. Majoritatea experților recomandă cure prelungite de medicamente antiparazitare și șunturi, în cazul hidrocefaliei. Metotrexatul poate fi utilizat în locul steroizilor la pacienții care necesită terapie îndelungată. La pacienții cu edem cerebral difuz și hipertensiune intracraniană din cauza multiplelor leziuni inflamatorii, glucocorticoizii reprezintă baza terapiei, iar medicamentele antiparazitare trebuie evitate. În cazul leziunilor oculare și spinale, inflamația indusă de medicamente poate produce afectare ireversibilă. Majoritatea pacienților trebuie tratați chirurgical, deși au fost descrise și cazuri cu vindecare prin terapie medicamentoasă.

Profilaxie

Măsurile de prevenire a infestației intestinale cu *T. solium* constau în aplicarea pentru porci a precauțiilor similare celor descrise mai sus pentru vite, privind infestația cu *T. saginata*. Prevenirea cisticercozei implică minimizarea șanselor de a ingera ouă provenite din fecale prin igienă personală bună, evacuarea eficientă a materiilor fecale și tratarea și profilaxia infestațiilor intestinale ale omului. În vederea eradicării bolii, s-a administrat chimioterapie în masă populațiilor de oameni și suine. În final, vaccinurile pentru prevenirea cisticercozei porcine par promițătoare în studii și sunt în dezvoltare.

ECHINOCOCOZA



Echinococoza este o infestație a omului produsă de stadiul larvar al complexului *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* sau *Echinococcus vogeli*. Paraziții complexului *E. granulosus*, care produc leziuni chistice uniloculare și sunt frecvenți în zonele în care există creșterea animalelor în asociere cu câini, determină hidatidoza chistică. Dovezile moleculare sugerează că tulpinile de *E. granulosus* aparțin, de fapt, mai multor specii; în mod specific, tulpinile de la oi, vite, porci, cai și cămile reprezintă, probabil, specii separate. Acești paraziți sunt întâlniți pe toate continentele, cu zone de prevalență mare în China, Asia Centrală, Orientul Mijlociu, bazinul mediteranean, Africa de Est și părți din America de Sud. *E. multilocularis*, care produce leziuni alveolare multiloculare, invazive local, este întâlnit în regiunile alpine, subarctice și arctice, incluzând Canada, SUA, centrul și nordul Europei; China; și Asia Centrală. *E. vogeli* produce boala hidatică polichistică și este întâlnit doar în America Centrală și de Sud.

La fel ca și alte cestode, speciile *Echinococcus* au gazde atât intermediare, cât și definitive. Gazdele definitive sunt câinii, care elimină ouăle în materiile fecale. Atunci când gazdele intermediare – oile, bovinele, oamenii, caprele, cămilele și caii pentru complexul *E. granulosus*, șoarecii și alte rozătoare pentru *E. multilocularis* – ingerează ouăle, în organismul lor se dezvoltă chisturi. Atunci când un câine (*E. granulosus*) sau o vulpe (*E. multilocularis*) ingerează carne de vită sau de oaie conținând chisturi, ciclul biologic este încheiat.

Etiologie

Viermii mici (lungime de 5 mm) adulți ai complexului *E. granulosus*, care trăiesc 5-20 de luni în jejunul câinilor, conțin doar trei proglote: una imatură, una matură și una gestantă. Segmentul gestant se scindează pentru a elibera ouăle, similare morfologic cu cele de *Taenia* și extrem de dure. După ce oamenii ingerează ouăle, embrionii sunt eliberați din ouă, penetrează mucoasa intestinală, intră în circulația portală, fiind transportați în diverse organe, cel mai frecvent ficatul și plămânii. Larvele se dezvoltă în chisturi hidatice uniloculare pline cu lichid, alcătuite dintr-o membrană externă și un strat germinativ intern. Chisturile fiice se dezvoltă din fața internă a stratului germinativ, sub forma unor structuri chistice care germinează, denumite *capsule proligere*. În interiorul lor se dezvoltă un număr mare de noi larve, denumite *protoscolexuri*. Chisturile se măresc lent, în decurs de ani.

Ciclul biologic al *E. multilocularis* este asemănător, cu excepția faptului că gazdele definitive sunt caninele sălbatice, precum vulpile, iar rozătoarele mici servesc drept gazde intermediare. Totuși, forma larvară de *E. multilocularis* este destul de diferită, prin aceea că rămâne în faza proliferativă, chistul hidatic fiind întotdeauna multilocular, iar veziculele fără capsulă proligeră sau protoscolexuri invadează progresiv țesutul gazdei prin extensia periferică a proceselor din stratul germinativ.

Manifestări clinice

Chisturile hidatice, care cresc lent, rămân în general asimptomatice, până când dimensiunea în creștere sau efectul înlocuitor de spațiu în organul interesat provoacă simptome. Interesarea ficatului și a plămânului este cea mai frecventă. Ficatul este implicat în aproape două treimi dintre infestațiile cu *E. granulosus* și în aproape toate infestațiile cu *E. multilocularis*. Deoarece deseori sunt necesari ani până când chisturile cresc suficient pentru a produce simptome, ele pot fi descoperite accidental la un examen radiologic sau ecografic de rutină.

Pacienții simptomatici cu echinococoză hepatică prezintă de cele mai multe ori dureri abdominale sau o formațiune palpabilă în hipocondrul drept. Compresiunea tractului biliar sau scurgerea lichidului din chist în arborele biliar poate mima litiaza biliară recurentă, obstrucția biliară putând cauza icter. Ruptura sau scurgerea episodică dintr-un chist hidatic poate produce febră, prurit, urticarie, eozinofilie sau anafilaxie. Chisturile hidatice pulmonare se pot rupe în arborele bronșic sau în cavitatea peritoneală și produc tuse, expectorație sărată, dispnee, durere toracică sau hemoptizie. Ruptura chisturilor hidatice, care poate avea loc spontan sau în timpul intervenției chirurgicale, poate determina diseminarea multifocală a protoscolexurilor, care pot forma chisturi suplimentare. Alte manifestări apar din cauza implicării oaselor (invazia cavității medulare, cu eroziune osoasă lentă ce produce fracturi patologice), a SNC (leziuni înlocuitoare de spațiu), a inimii (tulburări de conducere, pericardită) și a pelvisului (formațiune pelvină).

Formele larvare de *E. multilocularis* se prezintă în mod caracteristic ca tumoră hepatică cu creștere lentă și cu distrugerea progresivă a ficatului și extindere în structurile vitale. Frecvent, pacienții acuză dureri în hipocondrul drept și epigastru. Pot fi prezente hematomegalia și icterul obstructiv. Leziunile pot infiltra organele învecinate (de exemplu, diafragmul, rinichii sau plămânii) sau pot metastaza în splină, plămâni sau creier.

Diagnostic

Investigațiile imagistice radiologice și înrudite sunt importante în detectarea și evaluarea chisturilor hidatice. Radiografiile simple evidențiază chisturile pulmonare – de obicei ca formațiuni rotunde cu densitate uniformă – dar le pot omite pe cele din alte organe, exceptând cazul în care peretele chistului este calcificat (așa cum se întâmplă în ficat). CT, IRM și ecografia pun în evidență chisturi bine delimitate, cu pereți groși sau subțiri. Dacă chisturile mai vechi conțin un strat de nisip hidatic bogat în protoscolexuri acumulate, aceste metode imagistice pot decela acest strat lichidian cu densitate variabilă. Totuși, elementul patognomonic, dacă poate fi demonstrat, este vizualizarea chisturilor fiice în interiorul chistului mai mare. Această constatare, la fel ca și calcificările în coajă de ou sau murale pe CT, indică infestația cu *E. granulosus* și ajută la diferențierea chisturilor de carcinoame, abcesele hepatice bacteriene sau amibiene ori de hemangioame. Pe de altă parte, în cazul chisturilor hidatice alveolare, CT evidențiază formațiuni solide neclare, cu necroză centrală și calcificări în formă de plăci.

Diagnosticul specific de infestație cu *E. granulosus* poate fi pus prin examinarea lichidului aspirat în vederea evidențierii cârligelor protoscolexurilor, dar aspirația în scop diagnostic nu este recomandată în mod normal, din cauza riscului scurgerii lichidului hidatic, cu diseminarea infestației sau cu reacții anafilactice. Analizele serodiagnostice pot fi utile, deși rezultatul negativ nu exclude diagnosticul de echinococoză. Chisturile hepatice induc răspunsuri imune umorale (anticorpi pozitivi) în circa 90% dintre cazuri, în timp ce până la 50% dintre indivizii cu chisturi pulmonare sunt seronegativi. Decelarea anticorpilor față de un antigen hidatic specific prin immunoblotting are cel mai ridicat grad de specificitate.

TRATAMENT **Echinococoza**

Tratamentul echinococozei chistice se face în funcție de dimensiunile, localizarea și manifestările clinice ale chisturilor, ținând seama de starea generală de sănătate a pacientului. Intervenția chirurgicală a reprezentat, în mod tradițional, principala metodă definitivă de tratament. În prezent, se recomandă stadializarea ecografică a infestațiilor cu *E. granulosus* (**Fig. 130-2**). Leziunile mici C1, CE1 și CE3 pot răspunde la terapia medicamentoasă cu albendazol. Pentru leziunile CE1 și leziunile CE3 necomplicate este recomandată în prezent tehnica PAIR (aspirație percutanată, infuzie de agenți scolicizi și reaspirare), în locul intervenției chirurgicale. PAIR este contraindicată pentru chisturile localizate superficial (din cauza riscului de ruptură), chisturile cu multiple diviziuni produse de septuri interne groase (aspectul de fagure de miere) și chisturile care comunică cu arborele biliar. Pentru profilaxia echinococozei peritoneale secundare determinată de scurgerea accidentală de lichid în timpul PAIR, trebuie inițiată administrarea de albendazol (15 mg/kgc zilnic, divizat în două doze) cu cel puțin 4 zile înainte de procedură și continuată cel puțin 4 săptămâni după aceea. Aspirația ghidată ecografic sau CT permite confirmarea diagnosticului prin evidențierea protoscolexurilor în aspirat. După aspirare, trebuie injectată substanță de contrast pentru a detecta comunicarea ocultă cu tractul biliar. Alternativ, lichidul poate fi testat pentru prezența sucului biliar cu un dipstick. Dacă nu este evidențiată bila sau vizualizată comunicarea, substanța de

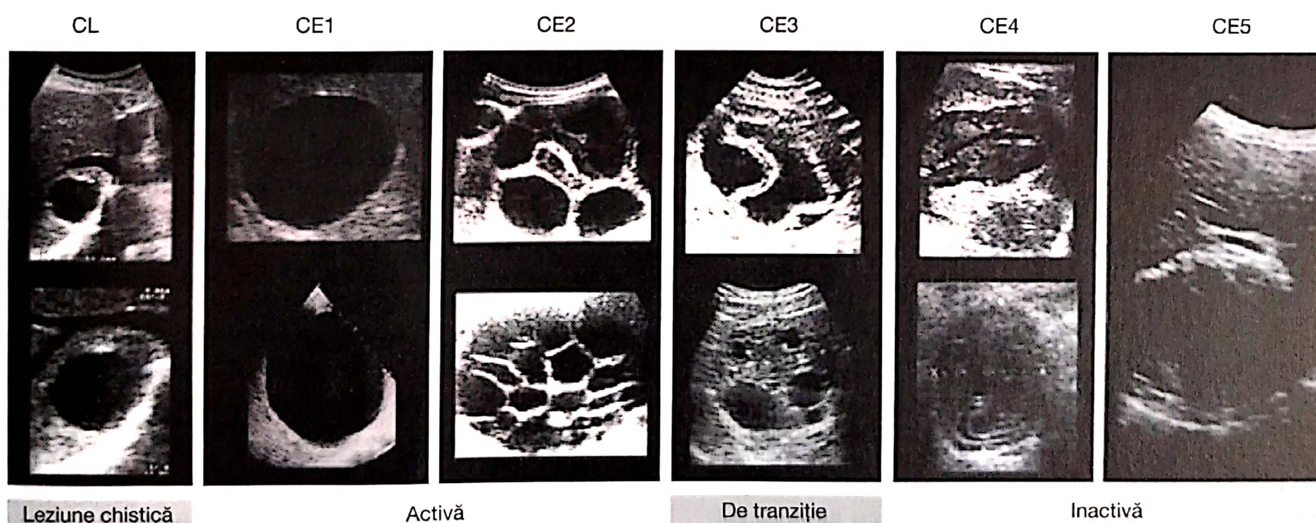


FIGURA 130-2
Managementul chisturilor hidatice determinate de *Echinococcus granulosus* trebuie să se bazeze pe viabilitatea parazitului, care poate fi estimată prin aspectul radiografic. Aspectul ecografic include leziuni clasificate ca active, de tranziție și inactive. Chisturile *active* includ tipurile CL (cu leziune chistică și fără perete chistic vizibil), CE1 [cu perete chistic vizibil și ecouri interne (semnul fulgului de zăpadă)] și CE2 (cu perete chistic vizibil și septare internă). Chisturile *de tranziție* (CE3) pot avea membrane laminare detașate sau pot fi parțial colabate. Chisturile *inactive* includ tipurile CE4 (formațiune neomogenă) și CE5 (chist cu un perete gros calcificat). [Adaptat după *RL Guerrant et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p 1312. © 2005, cu permisiunea Elsevier Science.*]

contrast este reaspirată, cu infuzia ulterioară de agenţi scolicizi (de obicei etanol 95%; alternativ soluţie salină hipertonică). Această abordare, implementată de un medic cu experienţă, are rate de vindecare şi de recădere egale cu cele de după intervenţia chirurgicală, cu morbiditate perioperatorie mai mică şi spitalizare mai scurtă. În cazul unui medic cu experienţă, unele leziuni CE2 pot fi tratate prin aspirare cu un trocar. Chisturile fiice din chistul primar pot impune puncţionare separată şi poate fi necesar drenaj pe cateter.

Intervenţia chirurgicală rămâne tratamentul de elecţie pentru chisturile *E. granulosus* complicate (de exemplu, cele care comunică cu tractul biliar) sau pentru zonele în care tehnica PAIR nu este posibilă. Pentru *E. granulosus*, abordarea chirurgicală preferată este perichistectomia, prin care tot chistul şi ţesutul fibros înconjurător sunt îndepărtate. Riscurile rezultate din scurgerea lichidului în timpul intervenţiei chirurgicale şi al PAIR cuprind anafilaxia şi diseminarea protoscolexurilor infestante. Ultima complicaţie a fost minimizată prin atenţia la prevenirea vărsării chistului şi înmuierea pansamentelor în soluţie salină hipertonică. Infuzia de agenţi scolicizi nu mai este recomandată deoarece aceştia pot produce hipernatremie, intoxicaţie sau colangită sclerozantă. Albendazolul, activ împotriva *Echinococcus*, ar trebui administrat ca adjuvant începând cu câteva zile înainte de rezecţie şi continuând câteva săptămâni, în cazul *E. granulosus*. Praziquantel (50 mg/kgc zilnic, timp de 2 săptămâni) poate accelera distrugerea protoscolexurilor. Ca tratament medicamentos, albendazolul singur administrat timp de 12 săptămâni până la 6 luni are ca rezultat vindecarea în aproximativ 30% dintre cazuri şi ameliorarea în alte 50%. În multe situaţii de eşec al terapiei, infestaţiile cu *E. granulosus* sunt tratate ulterior cu PAIR sau cure suplimentare de terapie medicamentoasă. Răspunsul la tratament este evaluat cel mai bine prin investigaţii imagistice seriate, cu atenţie la mărimea şi consistenţa chisturilor. Unele chisturi pot să nu evidenţieze rezoluţie radiologică completă, chiar dacă nu sunt prezente protoscolexuri viabile. O parte dintre aceste chisturi cu rezoluţie radiologică parţială (de exemplu, CE4 sau CE5) pot fi abordate doar prin observare.

Rezecţia chirurgicală rămâne tratamentul de elecţie pentru infestaţia cu *E. multilocularis*. Îndepărtarea completă a parazitului oferă în continuare cea mai bună şansă de vindecare. Se recomandă continuarea terapiei cu albendazol cel puţin 2 ani după îndepărtarea chirurgicală presupus curativă. Pentru a urmări activitatea bolii poate fi utilizată examinarea prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate într-un stadiu în care rezecţia completă nu este posibilă; în aceste cazuri, tratamentul cu albendazol trebuie continuat pe termen nedefinit, cu monitorizare atentă. În unele cazuri, s-a practicat transplantul hepatic, din cauza dimensiunii rezecţiei hepatice necesare. Totuşi, imunosupresia continuă favorizează proliferarea larvelor de *E. multilocularis* şi reinfestarea ficatului transplantat. Aşadar, este necesar tratament pe termen nedefinit cu albendazol.

Profilaxie

În regiunile endemice, echinococoza poate fi prevenită prin: tratamentul cu praziquantel al câinilor infestaţi, interzicerea accesului acestora în apropierea animalelor infestate şi vaccinarea oilor. Reducerea numărului de câini vagabonzi ajută la diminuarea prevalenţei infestaţiei la om.

INFESTAŢIA CU *HYMENOLEPIS NANA*



Infestaţia cu *Hymenolepis nana*, tenia pitică, este cea mai frecventă dintre toate infestaţiile cu cestode. *H. nana* este endemică atât în zonele temperate, cât şi în cele tropicale ale globului. Infestaţia este răspândită prin contaminare fecală/orală şi este frecventă la copiii instituţionalizaţi.

Etiologie şi patogeneză

H. nana este singurul cestod al omului care nu necesită o gazdă intermediară. Atât faza larvară, cât şi faza adultă ale ciclului vital au loc în organismul uman. Adultul – cea mai mică tenie care parazitează omul – are aproximativ 2 cm în lungime şi stă în ileonul proximal. Proglotele, destul de mici şi rareori observate în scaun, eliberează ouă sferice cu diametrul de 30-44 μm, fiecare conţinând o oncosferă cu şase cârlige. Ouăle sunt imediat infestante şi nu pot supravieţui în mediul exterior peste 10 zile. Atunci când oul este ingerat de o gazdă nouă, oncosfera este eliberată şi penetrează vilozităţile intestinale, devenind o larvă cisticercoidă. Larvele migrează înapoi în lumenul intestinal, se ataşează de mucoasă şi se maturează în decurs de 10-12 zile în viermi adulţi. De asemenea, ouăle pot ecloza înaintea eliminării lor prin scaun, producând autoinfestaţia internă cu viermi intestinali în cantităţi crescute. Deşi durata vieţii viermilor adulţi *H. nana* este de doar 4-10 săptămâni, ciclul autoinfestării perpetuează infestaţia.

Manifestări clinice

Infestaţia cu *H. nana*, chiar şi cu numeroşi viermi intestinali, este de obicei asimptomatică. Atunci când ea este intensă, pot apărea anorexie, durere abdominală şi diaree.

Diagnostic

Infestaţia este diagnosticată prin punerea în evidenţă a ouălor în materiile fecale.

TRATAMENT Infestaţia cu *Hymenolepis nana*

Praziquantel (25 mg/kgc doză unică) este tratamentul de elecţie, deoarece acesta acţionează atât asupra viermilor adulţi, cât şi asupra larvelor cisticercoide din vilozităţile intestinale. Nitazoxanida (500 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile) poate fi folosită ca alternativă.

Profilaxie

Igiena personală bună şi ameliorarea sanitaţiei pot eradica boala. Epidemiile au fost controlate prin folosirea chimioterapiei în masă, cuplată cu îmbunătăţirea igienei.

INFESTAȚIA CU *HYMENOLEPIS DIMINUTA*

Hymenolepis diminuta, un cestod al rozătoarelor, infestează uneori copiii mici care ingerează larvele din alimente cu cereale insuficient preparate termic, contaminate de purici sau alte insecte în care se dezvoltă larvele. Infestația este de obicei asimptomatică și este diagnosticată prin punerea în evidență a ouălor în materiile fecale. Tratamentul cu praziquantel realizează vindecarea în majoritatea cazurilor.

INFESTAȚIA CU *DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM*



Diphyllobothrium latum și celelalte specii *Diphyllobothrium* pot fi întâlnite în lacurile, râurile și deltele din emisfera nordică, Africa Centrală și America de Sud.

Etiologie și patogeneză

Viermele adult – cel mai lung cestod (până la 25 de metri) – se atașează de mucoasa ileală, și rareori de cea jejunală, prin ventuzele sale, localizate pe scolexul alungit. Viermele adult are 3 000-4 000 de proglote, care eliberează aproximativ un milion de ouă zilnic în materiile fecale. Dacă ajunge în apă, oul eclozează și eliberează embrioni liberi plutitori, care pot fi înghițiți de crustaceele mici de apă dulce (specii *Cyclops* sau *Diaptomus*). După ce crustaceul infestat, care conține o larvă procercoidă dezvoltată, este înghițit de un pește, larva migrează în țesuturile musculare ale peștelui și se transformă într-o larvă plerocercoidă sau spargană. Oamenii dobândesc infestația prin ingestia peștelui crud sau afumat infestat. În decurs de 3-5 săptămâni, parazitul se maturează în intestinul omului, devenind adult.

Manifestări clinice

Majoritatea infestațiilor cu *D. latum* sunt asimptomatice, cu toate că se pot întâlni manifestări precum disconfort abdominal tranzitoriu, diaree, vărsături, slăbiciune și pierdere ponderală. Ocazional, infestația produce durere abdominală acută și ocluzie intestinală; în cazuri rare, colangita sau colecistita pot fi produse de proglotele migrante. Deoarece tenia absoarbe mari cantități de vitamina B_{12}, interferând cu absorbția ileală a acesteia, poate apărea deficitul de vitamină B_{12}, dar acest efect a fost observat doar în Scandinavia, unde până la 2% dintre pacienții infestați, în special vârstnicii, au anemie megaloblastică asemănătoare anemiei pernicioase și pot prezenta sechele neurologice ale deficitului de vitamină B_{12}.

Diagnostic

Diagnosticul este stabilit imediat prin decelarea în scaun a ouălor cu aspect caracteristic. Ouăle posedă o singură cuticulă cu un opercul la un capăt și un pinten la celălalt. Poate fi prezentă eozinofilia ușoară-moderată.

TRATAMENT Difilobotriaza

Praziquantel (5-10 mg/kgc doză unică) este foarte eficient. Vitamina B_{12} trebuie administrată pe cale parenterală, dacă deficitul de B_{12} este manifest.

Profilaxie

Infestația poate fi prevenită prin prepararea termică a cărnii de pește la 54°C timp de 5 minute sau prin congelarea la –18°C timp de 24 de ore. În saramură concentrată, ouăle din pește sunt distruse după perioade îndelungate.

INFESTAȚIA CU *DIPYLIDIUM CANINUM*

Dipylidium caninum, un vierme plat obișnuit întâlnit la câini și pisici, poate infesta oamenii accidental. Câinii, pisicile și uneori oamenii sunt infestați prin ingestia puricilor care adăpostesc larvele cisticercoide. Copiii sunt mai predispuși la infestație decât adulții. Majoritatea infestațiilor sunt asimptomatice, dar pot surveni dureri abdominale, diaree, prurit anal, urticarie și eozinofilie sau trecerea segmentelor în scaun. Diagnosticul de dipilidioză este pus prin decelarea proglotelor sau a ouălor în scaun. Tratamentul este același ca pentru *D. latum*, cu praziquantel. Prevenirea necesită tratamentul antihelmintic și combaterea puricilor la câinii și pisicile de casă.

SPARGANOZA

Oamenii pot să fie infestați cu larva plerocercoidă sau sparganum a unui vierme lat difilobotrid din genul *Spirometra*. Infestația poate fi dobândită prin: consumul apei care conține crustacee *Cyclops* infestate, ingestia de șerpi, păsări sau mamifere infestate; ori prin aplicarea cărnii infestate drept cataplasme. Viermele migrează lent în țesuturi și infestația se prezintă obișnuit ca o tumefacție subcutanată. Pot fi interesate țesuturile periorbitare, sparganoza oculară putând distruge ochiul. Excizia chirurgicală este folosită în tratamentul sparganozei localizate.

CENUROZA

Această infestație rară la om, dată de formele larvare (*coenurus*) ale teniei câinelui, *Taenia multiceps* sau *T. serialis*, produce o leziune chistică înlocuitoare de spațiu. La fel ca în cisticercoză, interesarea SNC și a țesutului subcutanat este cea mai frecventă. Atât diagnosticul cert, cât și tratamentul necesită excizia chirurgicală a leziunii. Agenții chimioterapeutici nu sunt eficienți în general.

SECȚIUNEA A IX-A

OTRĂVIRI CU VENINURI, INFESTAȚII, MUȘCĂTURI ȘI ÎNȚEPĂTURI

CAPITOLUL 131

AFECȚIUNILE CAUZATE DE MUȘCĂTURILE DE REPTILE VENINOASE ȘI DE EXPUNEREA LA VIETĂȚI MARINE

Paul S. Auerbach ■ Robert L. Norris

Acest capitol subliniază principiile generale de evaluare și de îngrijire a victimelor otrăvite cu veninul unor reptile și vietăți marine. Deoarece incidența mușcăturilor și a înțepăturilor grave este relativ scăzută în țările dezvoltate, există puține cercetări clinice relevante; prin urmare, deciziile terapeutice sunt bazate adeseori pe informații empirice.

MUȘCĂTURILE DE ȘERPI VENINOȘI

EPIDEMIOLOGIE

Șerpii veninoși aparțin familiilor Viperidae (subfamilia Viperinae: viperele din Lumea Veche; subfamilia Crotalinae: viperele din Lumea Nouă și asiatice), Elapidae (incluzând cobrele, șopârlele krait, șerpii-coral și toți șerpii veninoși australieni), Hydrophiidae (șerpi de mare), Atractaspididae (șerpii de vizuină) și Colubridae (o familie mare în care majoritatea speciilor sunt neveninoase și doar câteva sunt toxice la nivel periculos pentru om). Incidența mușcăturilor de șerpi veninoși este cea mai mare în regiunile temperate și tropicale ale lumii, în care oamenii practică agricultura manuală. Estimări recente indică între 1,2 și 5,5 milioane de mușcături anual, cu 421 000-1 841 000 de otrăviri cu venin și 20 000-94 000 de decese. Această variație atât de largă a estimărilor dovedește două lucruri: colectarea datelor este dificilă în regiunile cele mai afectate de mușcături de șerpi veninoși (lumea „în curs de dezvoltare") și noțiunea de „mușcătură de șarpe" variază în rândul cercetătorilor. Unii iau în considerare toate mușcăturile de șarpe (inclusiv pe cele produse de șerpi neveninoși), iar alții – doar intoxicațiile cu venin evidente.

ANATOMIA/IDENTIFICAREA ȘERPILOR

În mod obișnuit, aparatul producător de venin al șerpilor este alcătuit dintr-o pereche de glande secretoare de venin, situate de o parte și de alta a capului, inferior și posterior față de ochi, conectate prin canale la dinții anteriori maxilari, care au canal intern. La viperide (vipere și vipere cu gropițe), acești dinți sunt colți mari, mobili, care se retrag spre cerul gurii când animalul este în repaus. La elapide și la șerpii de mare colții sunt doar puțin mai mari și fixați în poziție dreaptă. În circa 20% dintre mușcăturile produse de șerpii cu clopoței și chiar într-un procent mai mare dintre mușcăturile cauzate de alte familii de șerpi (până la 75% pentru șerpii de mare) nu se eliberează venin (mușcături „uscate"). Otrăvirea semnificativă cu venin are loc probabil în aproximativ 50% dintre toate mușcăturile șerpilor veninoși.

Deosebirea între speciile de șerpi veninoși și neveninoși poate fi dificilă. Viperidele au capete oarecum triunghiulare (trăsătură care apare și la mulți șerpi inofensivi); pupilele eliptice (trăsătură întâlnită și la șerpii neveninoși, precum boa și pitoni); colți maxilari dezvoltați; și, în cazul viperelor cu gropițe, orificiile termosensibile (organele foveale), localizate de fiecare parte a capului. Șarpele cu clopoței din Lumea Nouă are în general o serie de plăci de cheratină suprapuse (clopoțeii) la vârful cozii; clopoțeii sunt folosiți pentru a descuraja potențialele atacuri. Coloritul este complet nefolositor în identificarea majorității șerpilor veninoși. Mulți șerpi inofensivi au tiparele de culoare similare celor ale șerpilor veninoși întâlniți în aceeași regiune.

VENINURI ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Veninurile de șarpe sunt amestecuri complexe de enzime, polipeptide cu greutate moleculară mică, glicoproteine, ioni metalici și alți constituenți. Printre componentele dăunătoare se numără hemoraginele, care fac pereții vasculari permeabili și astfel cauzează sângerări locale și sistemice. Enzimele proteolitice determină necroză tisulară locală, afectează procesul coagulării în diferite etape și deregleaza funcționarea unor organe. Factorii deprimanți miocardici scad debitul cardiac, iar neurotoxinele acționează fie pre-, fie postsinaptic, inhibând impulsurile nervoase periferice. Majoritatea veninurilor de șarpe afectează multiple organe ale victimelor.

Otrăvirea cu veninul necrozant al majorității viperidelor și al unor elapide produce edem local, durere și echimoză

progresive **(Fig. 131-1)** și (în decurs de ore sau zile) bule hemoragice și vezicule seroase. În mușcăturile grave, lipsa de țesut poate fi semnificativă **(Fig. 131-2)**. Semnele sistemice pot cuprinde disgeuzie, parestezii peribucale, fasciculații musculare, tahicardie sau bradicardie, hipotensiune, edem pulmonar, hemoragie (din orice zonă anatomică) și disfuncție renală. Otrăvirile cu venin de elapide neurotoxice, precum șopârlele krait (*Bungarus* spp.), multe elapide australiene [de exemplu, șopârlele morții (*Atractapis* spp.) și șerpii-tigru (*Notechis* spp.)], unele cobre (*Naja* spp.) și unele viperide [de exemplu, șarpele cu clopoței sud-american (*Crotalus durissus*) și o parte dintre viperele indiene Russell (*Daboia russelii*)] determină disfuncție neurologică. Modificările precoce pot fi reprezentate de pareza nervilor cranieni (de exemplu, manifestată prin ptoză) și stare mentală alterată. Otrăvirile severe cu venin pot avea ca rezultat paralizia, inclusiv a mușchilor respiratori, care conduce la deces prin insuficiență respiratorie și aspirație. După mușcăturile de elapide, timpul până la apariția simptomelor de intoxicație cu venin variază de la minute la ore, în funcție de specia implicată, de localizarea anatomică a leziunii și de cantitatea de venin inoculată. Intoxicațiile cu venin produse de șerpii de mare determină de obicei durere locală (variabilă), mialgii, rabdomioliză și neurotoxicitate; aceste manifestări pot fi întârziate ocazional câteva ore.





FIGURA 131-1
Otrăvire cu venin produsă de șarpele cu clopoței din Pacificul de Nord (*Crotalus oreganus oreganus*). ***Sus:*** Otrăvire cu venin moderat-severă. Observați edemul și echimoza precoce, apărută la două ore după mușcătura produsă la deget. ***Jos:*** Otrăvire cu venin severă. Observați echimoza extinsă la 5 zile după mușcătura produsă la gleznă.



FIGURA 131-2
Stadiu precoce de necroză profundă după mușcătura produsă de o **viperă Russell (*Daboia russelli*)** în sud-vestul Indiei.

TRATAMENT Mușcăturile de șarpe veninos

CONDUITA PE TEREN Cea mai importantă măsură de luat pentru îngrijirea mușcăturilor de șarpe veninos este transportul victimei către un centru dotat cu măsuri de terapie intensivă (căile respiratorii, respirația și circulația) și administrarea de antivenin cât mai rapid. Majoritatea măsurilor de prim-ajutor recomandate în trecut au un beneficiu mic, iar unele chiar înrăutățesc prognosticul. Trebuie aplicată o atelă la nivelul extremității afectate, pentru a limita sângerarea și disconfortul și, dacă este posibil, pentru a menține membrul aproximativ la nivelul cordului. În regiunile în curs de dezvoltare, indigenii trebuie încurajați să se adreseze unităților sanitare care pot furniza antivenin rapid și să nu consulte vracii locali, întârziind astfel semnificativ tratamentul adecvat.

Incizia plăgilor și/sau sucțiunea locului mușcăturii trebuie evitate, deoarece aceste măsuri nu sunt eficiente și exacerbează leziunea tisulară locală. La fel de ineficiente și potențial dăunătoare sunt aplicarea de pomezi, de gheață și șocul electric. Tehnicile sau dispozitivele utilizate pentru a limita răspândirea veninului (de exemplu, bandaje sau garouri limfoocluzive) sunt ineficiente și pot determina leziune tisulară locală mai mare, mai ales din cauza veninurilor necrozante. Utilizarea unui garou poate avea ca rezultat amputarea și pierderea funcției membrului, chiar în absența otrăvirii cu venin.

Veninurile elapidelor, care sunt, în primul rând, neurotoxice și fără efecte semnificative asupra țesutului local, pot fi localizate prin tehnica presiune-imobilizare, în care

întreaga extremitate mușcată este înfășurată imediat cu un bandaj (cauciucat sau elastic) și apoi imobilizată. Pentru ca această tehnică să fie eficientă, presiunea de aplicare trebuie să fie exactă (40-70 mmHg în aplicarea la membrul inferior și 55-70 mmHg pentru membrul superior), iar victima trebuie cărată de la locul mușcăturii pentru a evita acțiunea de pompă a mușchilor – indiferent de localizarea mușcăturii –, care ar dispersa veninul dacă victima s-ar deplasa singură. Tehnica presiune-imobilizare trebuie utilizată doar în cazul în care șarpele este identificat și cunoscut cu siguranță ca fiind neurotoxic, salvatorul este instruit în aplicarea tehnicii presiune-imobilizare, dotările necesare sunt disponibile rapid, iar victima poate fi deplasată într-o unitate medicală – o combinație de condiții rar întâlnită, mai ales în regiunile în care asemenea mușcături sunt frecvente.

TRATAMENTUL LA SPITAL Odată ajunsă la spital, victima trebuie monitorizată strict (funcțiile vitale, ritmul cardiac, saturația de oxigen și diureza), în timp ce se realizează rapid anamneza și examinarea fizică scurtă, dar riguroasă. Pentru evaluarea obiectivă a progresiei înveninării locale, nivelul edemului în extremitatea mușcată trebuie marcat și circumferințele membrelor trebuie măsurate în câteva locuri la fiecare 15 minute, până când edemul se stabilizează. În timpul perioadei de observare/monitorizare, extremitatea trebuie poziționată aproximativ la nivelul cordului. Măsurile aplicate la locul incidentului (cum ar fi benzile constrictive sau garourile) trebuie îndepărtate odată ce s-a obținut abordul intravenos, știind că eliminarea acestor ligaturi poate determina hipotensiune sau aritmii când sângele acid stagnant este eliberat în circulația sistemică. Abordul i.v. cu calibru mare trebuie obținut la una sau două extremități neafectate. Hipotensiunea precoce se datorează transvazării sângelui în paturile vasculare pulmonar și splanhnic. Mai târziu, hemoragia sistemică, hemoliza și pierderea de volum intravascular în țesuturile moi pot juca un rol important. Pentru instabilitatea hemodinamică trebuie să fie inițiată administrarea de soluție salină izotonică (20-40 mL/kgc i.v.), iar dacă pacienții nu răspund la această perfuzie, se încearcă administrarea de soluție de albumină 5% (10-20 mL/kg i.v). Doar după reechilibrarea agresivă a volemiei și administrarea de antivenin (vezi în continuare) trebuie administrate substanțe vasopresoare (de exemplu, dopamina). Monitorizarea hemodinamică invazivă (presiunile venoase centrală și/sau arterială pulmonară) poate fi utilă în astfel de cazuri, deși obținerea accesului vascular este riscantă în caz de prezență a coagulopatiei.

Cât mai curând posibil, trebuie recoltat sânge pentru determinarea grupei sangvine și a compatibilității și pentru analizele de laborator. Sunt importante hemograma completă pentru a evalua gradul hemoragiei sau al hemolizei și pentru identificarea trombocitopeniei, analizele pentru funcțiile renale și hepatice, testele de coagulare pentru diagnosticarea coagulopatiei de consum și testarea urinei pentru hematii și mioglobină. În regiunile în curs de dezvoltare, testul de coagulare de 20 de minute poate fi utilizat pentru diagnosticul sigur al coagulopatiei. Într-un recipient de sticlă nou, curat, transparent (de exemplu, o eprubetă) se pun câțiva mililitri de sânge proaspăt și se lasă timp de 20 de minute. Ulterior eprubeta se înclină la 45° pentru a observa dacă s-a format un cheag. Dacă nu, este diagnosticată coagulopatia. În cazurile severe sau în prezența comorbidității semnificative, pot fi necesare determinarea gazelor în sângele arterial, electrocardiograma și radiografia toracică. Orice puncție arterială în contextul coagulopatiei necesită atenție deosebită și trebuie realizată într-o regiune anatomică în care se poate face compresiune directă. După tratamentul anti-venin (vezi în continuare), valorile datelor de laborator trebuie verificate la fiecare 6 ore, până când pacientul devine stabil din punct de vedere clinic. Dacă valorile analizelor de laborator inițiale sunt normale, hemograma completă și testele de coagulare trebuie repetate în fiecare oră, până când este clar că nu s-a petrecut otrăvirea sistemică. Victimele inoculărilor de venin neurotoxic trebuie monitorizate cu atenție pentru disfuncția nervilor cranieni (de exemplu, ptoză palpebrală), care poate preceda debutul disfagiei sau al insuficienței respiratorii și necesită asigurarea permeabilității căilor respiratorii prin intubare endotraheală.

Cel mai important aspect al managementului mușcăturilor de șarpe cu inoculare semnificativă de venin este administrarea antiveninului specific. Antiveninurile sunt produse prin injectarea veninurilor de la șerpii cu importanță medicală la animale, în general la cai sau la oi. Odată ce animalele produc anticorpi anti-venin, se recoltează serul lor, iar anticorpii sunt izolați pentru prepararea antiveninului, care poate implica grade variate de digestie și de purificare ale moleculelor de IgG. Scopul administrării antiveninului este să permită anticorpilor (sau fragmentelor de anticorpi) să lege componentele veninului circulante înainte ca acestea să se atașeze de țesuturile țintă și să determine efecte distructive. Antiveninurile pot fi monospecifice (pentru o anumită specie de șerpi) sau polispecifice (acoperind câteva specii importante din punct de vedere medical din regiunea respectivă), dar rareori oferă protecție încrucișată împotriva veninului altor specii de șarpe în afară de cele utilizate în producția antiveninului, cu excepția cazului în care se cunoaște că acestea au venin omolog. Astfel, selectarea antiveninului trebuie făcută în funcție de șarpele atacator; dacă antiveninul ales nu conține anticorpi împotriva componentelor veninului respectiv, nu va avea niciun efect și poate duce la complicații inutile (vezi în continuare). În SUA, asistența pentru găsirea antiveninului adecvat poate fi obținută de la centrele regionale de control al otrăvirilor.

Orice manifestare de toxicitate sistemică (semne și simptome sistemice sau anomalii de laborator) și orice semn local sever și rapid progresiv (de exemplu, inflamația țesuturilor moi care depășește o articulație sau care implică mai mult de jumătate din membrul cu mușcătură) constituie indicații pentru administrarea de antivenin victimelor mușcăturilor viperidelor sau elapidelor citotoxice. Unele specii relativ inofensive determină edem tisular la locul mușcăturii, astfel încât trebuie mare atenție în determinarea semnificației edemului izolat produs de mușcătura unui șarpe neindentificat. În cazul

acestor mușcături, antiveninurile sunt inutile și potențial dăunătoare. Eficacitatea antiveninurilor în prevenirea leziunii tisulare determinate de veninurile necrozante este limitată. Necroza poate fi imposibil de evitat în totalitate, deoarece componentele veninului se leagă tisular foarte repede – înainte de administrarea antiveninului. Așadar, antiveninul trebuie administrat de îndată ce este identificată necesitatea acestuia, pentru a limita leziunea tisulară și efectele sistemice. Administrarea de antivenin după mușcăturile elapidelor neurotoxice este indicată la primul semn de neurotoxicitate [disfuncția nervilor cranieni (de exemplu, ptoză) sau neuropatie periferică].

În **Tabelul 131-1** apar comentarii specifice legate de managementul mușcăturilor de șarpe veninos în Statele Unite și în Canada. Prospectul unui anumit antivenin evidențiază speciile acoperite, metoda de administrare, doza inițială și necesitatea (dacă există) de redozare. Totuși, informațiile din prospectul antiveninului nu sunt întotdeauna exacte și sigure. Oricând este posibil, medicii curanți trebuie să ceară sfatul specialiștilor în mușcături de șarpe legat de indicația și dozele de antivenin. În cazul mușcăturilor de viperide, administrarea de antivenin trebuie continuată corespunzător până când victima prezintă ameliorare clară (de exemplu, stabilizarea semnelor vitale, reducerea durerii, normalizarea coagulării). Neurotoxicitatea determinată de mușcăturile de elapide poate fi mai greu de eliminat cu antivenin. Odată ce s-a instalat neurotoxicitatea și este necesară intubarea orotraheală, este puțin probabil ca readministrarea de antivenin să mai aibă vreun beneficiu. În astfel de cazuri victima trebuie menținută sub ventilație mecanică până la recuperare, care poate surveni după zile sau săptămâni.

Utilizarea oricărui produs seric heterolog poartă riscul de reacții anafilactice nonalergice (și, mai rar, alergice) și de hipersensibilitate întârziată (boala serului). Testele cutanate pentru potențiala alergie, deși recomandate de anumiți producători de antivenin, nu sunt sensibile și nici specifice și nu trebuie efectuate. În lume, calitatea antiveninurilor este extrem de variabilă. Rata reacțiilor anafilactice nonalergice la astfel de produse depășește 50%. Din acest motiv, unii experți în domeniu au recomandat pretratamentul cu antihistaminice i.v. (de exemplu, difenhidramina, 1 mg/kgc până la maximum 100 mg, și cimetidina, 5-10 mg/kgc până la maximum 300 mg) sau chiar o doză profilactică de adrenalină subcutanat sau intramuscular (0,01 mg/kgc până la 0,3 mg). Totuși se impune cercetarea suplimentară pentru a determina dacă vreo măsură instituită înaintea tratamentului este eficientă. Creșterea modestă a volumului intravascular cu soluții cristaloide poate estompa reacțiile adverse acute. Adrenalina trebuie să fie disponibilă imediat, iar doza de antivenin de administrat trebuie diluată în volumul de cristaloid adecvat, conform instrucțiunilor din prospect. Antiveninul trebuie administrat doar pe cale i.v., iar perfuzia cu antivenin trebuie începută lent, cu medicul alături, pentru a interveni imediat la primele semne ale unei reacții acute (care poate fi marcată inițial de o papulă sau de prurit ușor ori poate apărea sub formă de bronhospasm sau colaps cardiovascular acut). Rata perfuziei trebuie crescută gradat în absența fenomenelor alergice, până la administrarea dozei totale inițiale (pe o perioadă de o oră). Pot fi necesare doze suplimentare de antivenin dacă starea clinică se degradează sau nu se stabilizează. Există dovezi că fragmentele de antivenin Fab cu greutate moleculară mai mică sunt eliminate mai rapid din circulație decât moleculele întregi IgG sau $F(ab)_2$ și astfel este necesară readministrarea de antivenin dacă manifestările veninului controlate inițial reapar. Decizia de a administra în continuare antivenin unui pacient stabilizat trebuie să se bazeze în general pe dovezile clinice ale persistenței componentelor nelegate ale antiveninului în circulație. Antiveninul este eficient doar în anihilarea efectelor toxice ale veninului activ; nu are niciun beneficiu în anihilarea efectelor produse deja (de exemplu, insuficiența renală, paralizia, necroza), care se vor ameliora doar odată cu timpul și cu alte alte tipuri de tratament.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție adversă acută la antivenin, perfuzia acestuia trebuie oprită temporar și reacția trebuie tratată prompt cu adrenalină i.m. și antihistaminice și glucocorticoizi i.v. Odată ce reacția este controlată, dacă severitatea otrăvirii necesită antivenin suplimentar, doza trebuie diluată în soluție salină izotonică și reinstituită cât mai repede. Rareori, în cazurile refractare, este necesară perfuzia de adrenalină i.v concomitentă, pentru a controla reacțiile alergice cât timp este administrat antiveninul. În timpul acestui tratament pacientul trebuie monitorizat strict, preferabil în terapie intensivă.

Rareori sunt necesare produse de substituție sangvină pentru managementul pacientului inoculat cu venin. Veninurile multor specii de șarpe pot determina scăderea numărului de trombocite sau a hematocritului și reducerea cantității factorilor de coagulare. Totuși, acești compuși se refac în câteva ore după administrarea antiveninului adecvat. Dacă este nevoie mare de produse sangvine (de exemplu, în cazul unei trombocitopenii severe la un pacient cu hemoragie), acestea trebuie date doar după administrarea adecvată de antivenin, pentru a evita întreținerea coagulopatiei de consum.

Rabdomioliza și hemoliza trebuie tratate în mod clasic. Victimele care dezvoltă insuficiență renală acută trebuie evaluate de un nefrolog și trimise la un centru de dializă peritoneală sau de hemodializă, după caz. Astfel de insuficiență renală, care este cauzată de obicei de necroza tubulară acută, este frecvent reversibilă. Totuși, dacă se produce necroză corticală bilaterală, prognosticul de recuperare renală este mai puțin favorabil și poate fi necesară dializa pe termen lung, cu posibil transplant renal.

Inhibitorii de acetilcolinesterază (de exemplu, edrofoniu și neostigmină) pot determina ameliorarea neurologică a pacienților mușcați de șerpi cu neurotoxine postsinaptice. Victimele cu semne clare de disfuncție neurologică după mușcătura de șarpe trebuie să primească un tratament de probă cu inhibitori de acetilcolinesterază, după cum este subliniat în **Tabelul 131-2**. Dacă au un răspuns favorabil, se va continua administrarea dozelor de neostigmină cu acțiune pe termen lung, după cum este necesar. Este necesară supravegherea riguroasă pentru a

MANAGEMENTUL MUŞCĂTURILOR DE ŞARPE VENINOS ÎN SUA ŞI ÎN CANADA[a]

Muşcăturile viperei cu gropiţe [şarpele cu clopoţei (*Crotalus* şi *Sistrurus* spp.), mocasinul de apă (*Agkistrodon piscivorus*) şi şarpele arămiu american (*A. contortrix*)]

- Stabilizarea căilor respiratorii, a respiraţiei şi circulaţiei.
- Instituirea monitorizării (cardiacă şi pulsoximetrie).
- Instituirea a două catetere de abord i.v. cu calibru mare şi perfuzie cu ser fiziologic (se administrează un bolus de 20-40 mL/kgc dacă pacientul este hipotensiv; dacă hipotensiunea persistă, se ia în calcul albumina).
- Realizarea anamnezei şi efectuarea examinării fizice rapide (inclusiv semnele vitale).
- Măsurarea/înregistrarea circumferinţelor extremităţii muşcate la fiecare 15 minute, până când edemul se stabilizează.
- Identificarea reptilei atacatoare, dacă este posibil.
- Trimiterea probelor către laborator [hemogramă, panel metabolic, coagulare (PT/INR/PTT), nivelul de fibrinogen, factorii de degradare plachetară, grupa sangvină, sumarul de urină].
  - Dacă sunt normale, se repetă hemograma, testele de coagulare, nivelul de fibrinogen şi factorii de degradare plachetară la fiecare oră, până când este sigur că nu s-a produs o afectare cu venin sistemică.
  - Dacă sunt anormale, se repetă la 6 ore după administrarea de antivenin (vezi mai jos).
- Determinarea severităţii otrăvirii cu venin:
  - niciuna („muşcătură uscată"): doar urme de colţi
  - mică: doar semne locale (de exemplu, durere, echimoză locală, edem neprogresiv)
  - moderată: edem clar progresiv, semne sau simptome sistemice şi/sau anomalii de laborator
  - mare: detresă respiratorie, disfuncţie neurologică şi/sau instabilitate cardiovasculară/şoc
- Localizarea şi administrarea antiveninului indicat: Crotalidae Polyvalent Immune Fab (CroFab) (ovin) (Protherics US Inc., Brentwood, TN).
  - Doza de atac
    - Bazată pe severitatea intoxicaţiei cu venin
      - niciuna sau mică: fără
      - moderată: 4-6 fiole
      - mare: 6 fiole
    - Se diluează fiolele reconstituite în 250 mL de ser fiziologic.
    - Fără pretestare pentru potenţială alergie; fără premedicaţie.
    - Se administrează i.v. timp de o oră (cu medicul în apropiere).
  - Dacă apar reacţii acute la antivenin
    - Se stopează perfuzia.
    - Se tratează cu doze standard de adrenalină (i.m sau i.v.; a doua cale doar în caz de hipotensiune severă), antihistaminice (i.v.) şi glucocorticoizi (i.v.).
    - Când reacţia este controlată, se reporneşte perfuzia de antivenin cât mai repede (se poate dilua mai mult într-un volum mai mare de ser fiziologic).
  - Monitorizarea statusului clinic timp de o oră
    - Stabilizat, ameliorat: internare în spital
    - Progresia afectării sau fără ameliorare: se repetă doza de start (acest model se repetă până când starea pacientului este stabilă sau ameliorată)
- Managementul durerii: paracetamol şi/sau narcotice, după caz (se evită salicilaţii şi agenţii antiinflamatori nesteroidieni)
- Rapel de vaccin antitetanic, după caz.
- Profilaxia antibiotică nu este necesară, cu excepţia cazului în care la locul incidentului s-au practicat incizii sau sucţiune orală.
- Rareori sunt necesare produse sangvine sau factori de coagulare; dacă sunt necesari, trebuie administraţi doar după administrarea antiveninului.
- Internare în spital. (Dacă nu există nicio dovadă de otrăvire cu venin, se monitorizează pacientul timp de 8 ore înainte de externare.)
  - Administrare în continuare de CroFab (două fiole la fiecare 6 ore, 3 doze suplimentare; monitorizare atentă).
  - Monitorizarea dovezilor de creştere a presiunilor intracompartimentale (vezi în text).
  - Asigurarea îngrijirii plăgii (vezi în text).
  - Începerea terapiei fizice (vezi în text).
- La externare, avertizarea pacientului despre posibila coagulopatie recurentă şi semnele/simptomele bolii serului de tip întârziat.

Muşcăturile şarpelui-coral (*Micrurus* spp. şi *Micruroides euryxanthus*)

- Stabilizarea căilor respiratorii, a respiraţiei şi a circulaţiei, după caz.
- Instituirea monitorizării (cardiace şi pulsoximetrie).
- Instituirea unui cateter intravenos cu lumen mare şi perfuzie cu ser fiziologic.
- Realizarea anamnezei şi efectuarea examinării fizice rapide (inclusiv semnele vitale).
- Identificarea reptilei atacatoare, dacă este posibil.
- Analizele de laborator sunt cel mai probabil inutile.

(continuare)

TABELUL 131-1

MANAGEMENTUL MUȘCĂTURILOR DE ȘARPE VENINOS ÎN SUA ȘI ÎN CANADA[a] (CONTINUARE)

- Dacă există vreo dovadă de disfuncție neurologică (de exemplu, orice anomalie a nervilor cranieni, cum ar fi ptoza):
  - Tratament de probă cu inhibitori de anticolinesterază (vezi Tabelul 131-2)
  - La orice dovadă de dificultate a deglutiției sau a respirației, realizarea intubării endotraheale și suport ventilator (poate fi necesar timp de zile sau săptămâni).
- Rapel de vaccin antitetanic, după caz.
- Profilaxia antibiotică nu este necesară, cu excepția cazului în care la locul incidentului s-au practicat incizii sau sucțiune orală.
- Internare în spital (unitatea de terapie intensivă), chiar dacă nu este nicio dovadă de otrăvire cu venin (monitorizare timp de cel puțin 24 de ore).
- La momentul publicării, nu este disponibil în comerț niciun antivenin de șarpe-coral pentru utilizarea de rutină în SUA.

[a] Aceste recomandări sunt specifice pentru îngrijirea victimelor șerpilor veninoși din SUA și Canada și nu trebuie aplicate pentru mușcăturile din alte regiuni.

preveni aspirația dacă se utilizează doze repetate de neostigmină pentru a preîntâmpina intubarea endotraheală.

Îngrijirea plăgii mușcate include aplicarea unui pansament steril uscat și imobilizarea extremității cu atelă și vătuire între degete. Odată inițiată administrarea de antivenin, extremitatea trebuie ridicată deasupra nivelului cordului pentru a scădea edemul. Imunizarea antitetanică trebuie actualizată în mod adecvat. Utilizarea profilactică a antibioticelor este adesea inutilă în cazul mușcăturii șerpilor nord-americani, având în vedere că incidența infecțiilor secundare este mică. Totuși antibioticele pot fi luate în calcul dacă primul ajutor este acordat în mod eronat, cu incizii sau sucțiune orală. În unele regiuni infecțiile bacteriene secundare sunt mai frecvente, iar consecințele sunt redutabile. În aceste regiuni antibioticele (de exemplu, cefalosporinele) sunt frecvent utilizate profilactic. Controlul durerii trebuie realizat cu paracetamol sau analgezice narcotice. Salicilații și agenții antiinflamatori nesteroidieni trebuie evitați din cauza efectelor lor asupra coagulării.

Majoritatea înveninărilor produse de șerpi implică depunerea subcutanată de venin. Totuși, uneori veninul poate fi injectat mai profund în compartimentele musculare, mai ales dacă șarpele atacator a fost mare, iar mușcătura, produsă la nivelul gambei, al piciorului, al antebrațului sau al mâinii. Dacă edemul extremității mușcate atinge niveluri astfel încât edemul muscular subfascial poate să împiedice perfuzia tisulară (sindromul de compartiment muscular), trebuie măsurate presiunile intracompartimentale (PIC) printr-o tehnică minim invazivă – de exemplu, cateter cu fitil sau monitor de măsurare a presiunii intracompartimentale (Instrumente Stryker, Kalamazoo, MI). Dacă PIC sunt mari (>30-40 mmHg), extremitatea trebuie menținută ridicată până se administrează antivenin în continuare. Se poate administra o doză de manitol i.v (1g/kgc) pentru a reduce edemul muscular dacă pacientul este stabil hemodinamic. Dacă, după o oră de astfel de tratament, PIC rămâne ridicată, trebuie solicitat prompt un consult chirurgical pentru o posibilă fasciotomie. Deși rezultatele preliminare ale studiilor pe animale sugerează că fasciotomia poate agrava mionecroza, totuși decompresiunea compartimentului este necesară pentru păstrarea funcției nervilor. Din fericire, sindromul de compartiment muscular este foarte rar după mușcăturile de șerpi, fasciotomia fiind necesară în sub 1% dintre cazuri. Totuși este necesară supravegherea; dacă este indicată fasciotomia, aceasta trebuie realizată după obținerea consimțământului informat al pacientului, atunci când acest lucru este posibil.

Îngrijirea plăgii în zilele de după mușcătură necesită debridarea atentă în asepsie a țesutului necrozat după ce coagularea s-a normalizat. Veziculele seroase intacte sau bulele hemoragice nu trebuie sparte. Dacă se rup, trebuie debridate prin tehnici sterile. Orice debridare a mușchilor afectați trebuie să fie conservatoare, deoarece există dovezi că astfel de mușchi se pot recupera în mare măsură.

Terapia fizică de recuperare trebuie începută când durerea se ameliorează, pentru ca victima să poate reveni

TABELUL 131-2

UTILIZAREA INHIBITORILOR DE ACETILCOLINESTERAZĂ ÎN ÎNVENINĂRILE NEUROTOXICE PRODUSE DE ȘERPI

1. Pacienții cu dovadă clară, obiectivă de neurotoxicitate după mușcătura de șarpe (de exemplu, ptoză sau imposibilitatea de a menține privirea în sus) trebuie să primească o probă terapeutică de edrofoniu (dacă este disponibil) sau neostigmină.
   a. Pretratament cu atropină: 0,6 mg i.v. (la copii 0,02 mg/kgc; minimum 0,1 mg)
   b. Ulterior:
      Edrofoniu: 10 mg i.v. (la copii 0,25 mg/kgc)
      sau Neostigmină: 1,5-2 mg i.m. (la copii 0,025-0,08 mg/kgc)
2. Dacă se observă ameliorarea obiectivă la 5 minute, se continuă administrarea de neostigmină în doză de 0,5 mg (la copii 0,01 mg/kgc) i.v. sau s.c. la fiecare 30 de minute în funcție de nevoie, cu administrarea în continuare a atropinei în perfuzie continuă de 0,6 mg pe parcursul a 8 ore (la copii 0,02 mg/kgc pe parcursul a 8 ore).
3. Menținerea supravegherii legate de riscul de aspirație și securizarea căilor respiratorii prin intubare orotraheală, la nevoie.

la un status funcțional normal. Incidența pierderii funcției motorii pe termen lung (de exemplu, reducerea amplitudinii mișcărilor, funcție senzorială afectată) este neclară, dar probabil destul de mare (>30%), mai ales după mușcăturile viperidelor.

Orice pacient cu semne de otrăvire cu venin trebuie internat în spital spre a fi ținut sub observație cel puțin 24 de ore. În America de Nord, orice pacient cu o mușcătură aparent „uscată" trebuie supravegheat cel puțin 8 ore înainte de externare, deoarece ocazional mușcăturile „uscate" de viperă progresează spre toxicitate semnificativă după o întârziere de câteva ore. După mușcăturile câtorva elapide (în special șarpele-coral, *Micrurus* spp.), ale unor viperide non-nord americane [de exemplu, vipera cu nas cu cocoașă (*Hypnale hypnale*)] și ale șerpilor de mare debutul simptomelor sistemice este întârziat cu câteva ore. Pacienții mușcați de aceste reptile trebuie urmăriți în spital timp de 24 de ore. Pacienții care nu au o stare stabilă trebuie internați într-o unitate de terapie intensivă.

La externare, victimele mușcăturilor de șarpe veninos trebuie avertizate legat de semnele și simptomele infecției plăgii, ale bolii serului cauzate de antivenin și ale potențialelor sechele pe termen lung, precum insuficiența pituitară în cazul mușcăturii viperei Russel (*D. russelii*). Dacă în fazele acute apare coagulopatie, aceasta poate reapărea în primele 2-3 săptămâni după mușcătură. În astfel de cazuri, victimele trebuie avertizate să evite chirurgia electivă sau activitățile cu risc mare traumatic în această perioadă. Tratamentul analgezic și terapia de recuperare fizică trebuie continuate și după externare.

În cazul bolii serului (febră, frison, urticarie, mialgii, artralgii și posibilă disfuncție renală sau neurologică la una-două săptămâni după administrarea de antivenin), victima trebuie tratată cu glucocorticoizi pe cale sistemică (de exemplu, prednison p.o., 1-2 mg/kgc zilnic) până la remiterea simptomelor; apoi doza este scăzută pe parcursul a una-două săptămâni. Antihistaminicele și analgezicele orale determină ameliorarea suplimentară a simptomelor.

MORBIDITATE ȘI MORTALITATE

Ratele mortalității globale prin mușcături de șerpi veninoși sunt scăzute în acele zone ale lumii cu acces rapid la îngrijiri medicale și la seruri antivenin adecvate. În SUA, de exemplu, rata mortalității este sub 1% pentru victimele care primesc antivenin. Șerpii cu clopoței cu spate de diamant din vest și din est (*Crotalus adamanteus*, respectiv *C. atrox*) sunt responsabili de cele mai multe decese prin mușcături de șerpi din SUA. În alte părți ale lumii, șerpii responsabili de un mare număr de decese includ cobrele (specia *Naja*), specia *Echis*, vipera Rusell (*D. russelli*), viperele africane mari (specia *Bitis*), specia *Bothrops* și șerpii cu clopoței tropicali (*C. durissus*).

Incidența morbidității – definită ca pierderea permanentă a funcției unei extremități mușcate – este dificil de estimat, dar substanțială. Morbiditatea se poate datora leziunii musculare, nervoase sau vasculare ori contracturii cicatriciale. În țările dezvoltate, acest tip de morbiditate poate avea consecințe devastatoare când victimele își pierd capacitatea de a munci și de a-și întreține familiile. În Statele Unite, deficitul funcțional tinde să fie mai frecvent și mai sever după mușcăturile șerpilor cu clopoței decât după mușcăturile șerpilor cu cap arămiu (*Agkistrodon contortrix*) sau ale mocasinilor de apă (*A. piscivorus*).

CRIZA GLOBALĂ



În multe țări în curs de dezvoltare, unde mușcăturile de șarpe sunt frecvente, accesul dificil la îngrijirea medicală și resursele reduse de antivenin contribuie la ratele înalte ale morbidității și mortalității. În multe țări antiveninurile disponibile sunt inadecvate și ineficiente împotriva veninurilor importante din punct de vedere medical produse de șerpii indigeni. În aceste regiuni este necesară cercetare suplimentară pentru a determina impactul real al mușcăturilor de șarpe veninos și nevoia de antiveninuri specifice, din punct de vedere cantitativ și al spectrului de acoperire. Fără statistici corecte, producătorii de antiveninuri sunt dificil de convins să înceapă și să continue producerea de seruri adecvate în țările în curs de dezvoltare. Sunt dovezi că antiveninurile pot fi produse într-un mod mai rentabil decât cele deja în uz. La fel de importantă ca utilizarea de antiveninuri adecvate în regiunile deficitare este nevoia de educare a populației privind prevenirea mușcăturilor de șarpe veninos și de pregătire a personalului medical pentru abordarea corespunzătoare. Trebuie redactate și distribuite protocoalele locale scrise de experții în domeniu din regiunea în cauză. În cel mai probabil loc de prim ajutor (de exemplu, cabinetele medicilor de familie) trebuie să fie disponibile antiveninuri adecvate, pentru a minimiza transferul victimelor în alte unități de îngrijire mai îndepărtate în vederea inițierii terapiei cu antivenin. Cei care îngrijesc victimele mușcate de șerpi veninoși în aceste clinici adesea îndepărtate trebuie să aibă pregătirea și încrederea necesare pentru a inția tratamentul cu antivenin (și pentru a trata posibilele reacții adverse) cât mai rapid posibil, atunci când este nevoie.

INTOXICAȚIILE CU VENIN DE LA VIETĂȚI MARINE

Îngrijirea intoxicațiilor cu venin provenind de la vietăți marine este în mare parte de susținere. Serul antivenin marin specific poate fi utilizat, când este cazul.

NEVERTEBRATE

Cnidarii

Polipii-de-mare, coralul roșu, meduzele, galera portugheză (*Physalia physalis*) și dedițeii (anemonele) de mare posedă organite urzicătoare specializate denumite *cnide* (numite și cnidociste, un termen care cuprinde nematociste, pticociste și spirociste). În interiorul fiecărui organit se află un mecanism de înțepare („tub fir") și venin. În procesul de înțepare, cnidocistele sunt eliberate și descărcate imediat după stimularea mecanosenzitivă. Veninurile de la aceste organisme sunt mixturi de proteine, glucide și alte componente. De regulă victimele acuză senzație imediată

la un status funcțional normal. Incidența pierderii funcției motorii pe termen lung (de exemplu, reducerea amplitudinii mișcărilor, funcție senzorială afectată) este neclară, dar probabil destul de mare (>30%), mai ales după mușcăturile viperidelor.

Orice pacient cu semne de otrăvire cu venin trebuie internat în spital spre a fi ținut sub observație cel puțin 24 de ore. În America de Nord, orice pacient cu o mușcătură aparent „uscată" trebuie supravegheat cel puțin 8 ore înainte de externare, deoarece ocazional mușcăturile „uscate" de viperă progresează spre toxicitate semnificativă după o întârziere de câteva ore. După mușcăturile câtorva elapide (în special șarpele-coral, *Micrurus* spp.), ale unor viperide non-nord americane [de exemplu, vipera cu nas cu cocoașă (*Hypnale hypnale*)] și ale șerpilor de mare debutul simptomelor sistemice este întârziat cu câteva ore. Pacienții mușcați de aceste reptile trebuie urmăriți în spital timp de 24 de ore. Pacienții care nu au o stare stabilă trebuie internați într-o unitate de terapie intensivă.

La externare, victimele mușcăturilor de șarpe veninos trebuie avertizate legat de semnele și simptomele infecției plăgii, ale bolii serului cauzate de antivenin și ale potențialelor sechele pe termen lung, precum insuficiența pituitară în cazul mușcăturii viperei Russel (*D. russelii*). Dacă în fazele acute apare coagulopatie, aceasta poate reapărea în primele 2-3 săptămâni după mușcătură. În astfel de cazuri, victimele trebuie avertizate să evite chirurgia electivă sau activitățile cu risc mare traumatic în această perioadă. Tratamentul analgezic și terapia de recuperare fizică trebuie continuate și după externare.

În cazul bolii serului (febră, frison, urticarie, mialgii, artralgii și posibilă disfuncție renală sau neurologică la una-două săptămâni după administrarea de antivenin), victima trebuie tratată cu glucocorticoizi pe cale sistemică (de exemplu, prednison p.o., 1-2 mg/kgc zilnic) până la remiterea simptomelor; apoi doza este scăzută pe parcursul a una-două săptămâni. Antihistaminicele și analgezicele orale determină ameliorarea suplimentară a simptomelor.

MORBIDITATE ȘI MORTALITATE

Ratele mortalității globale prin mușcături de șerpi veninoși sunt scăzute în acele zone ale lumii cu acces rapid la îngrijiri medicale și la seruri antivenin adecvate. În SUA, de exemplu, rata mortalității este sub 1% pentru victimele care primesc antivenin. Șerpii cu clopoței cu spate de diamant din vest și din est (*Crotalus adamanteus*, respectiv *C. atrox*) sunt responsabili de cele mai multe decese prin mușcături de șerpi din SUA. În alte părți ale lumii, șerpii responsabili de un mare număr de decese includ cobrele (specia *Naja*), specia *Echis*, vipera Rusell (*D. russelli*), viperele africane mari (specia *Bitis*), specia *Bothrops* și șerpii cu clopoței tropicali (*C. durissus*).

Incidența morbidității – definită ca pierderea permanentă a funcției unei extremități mușcate – este dificil de estimat, dar substanțială. Morbiditatea se poate datora leziunii musculare, nervoase sau vasculare ori contracturii cicatriciale. În țările dezvoltate, acest tip de morbiditate poate avea consecințe devastatoare când victimele își pierd capacitatea de a munci și de a-și întreține familiile. În Statele Unite, deficitul funcțional tinde să fie mai frecvent și mai sever după mușcăturile șerpilor cu clopoței decât după mușcăturile șerpilor cu cap arămiu (*Agkistrodon contortrix*) sau ale mocasinilor de apă (*A. piscivorus*).

CRIZA GLOBALĂ



În multe țări în curs de dezvoltare, unde mușcăturile de șarpe sunt frecvente, accesul dificil la îngrijirea medicală și resursele reduse de antivenin contribuie la ratele înalte ale morbidității și mortalității. În multe țări antiveninurile disponible sunt inadecvate și ineficiente împotriva veninurilor importante din punct de vedere medical produse de șerpii indigeni. În aceste regiuni este necesară cercetare suplimentară pentru a determina impactul real al mușcăturilor de șarpe veninos și nevoia de antiveninuri specifice, din punct de vedere cantitativ și al spectrului de acoperire. Fără statistici corecte, producătorii de antiveninuri sunt dificil de convins să înceapă și să continue producerea de seruri adecvate în țările în curs de dezvoltare. Sunt dovezi că antiveninurile pot fi produse într-un mod mai rentabil decât cele deja în uz. La fel de importantă ca utilizarea de antiveninuri adecvate în regiunile deficitare este nevoia de educare a populației privind prevenirea mușcăturilor de șarpe veninos și de pregătire a personalului medical pentru abordarea corespunzătoare. Trebuie redactate și distribuite protocoalele locale scrise de experții în domeniu din regiunea în cauză. În cel mai probabil loc de prim ajutor (de exemplu, cabinetele medicilor de familie) trebuie să fie disponibile antiveninuri adecvate, pentru a minimiza transferul victimelor în alte unități de îngrijire mai îndepărtate în vederea inițierii terapiei cu antivenin. Cei care îngrijesc victimele mușcate de șerpi veninoși în aceste clinici adesea îndepărtate trebuie să aibă pregătirea și încrederea necesare pentru a inția tratamentul cu antivenin (și pentru a trata posibilele reacții adverse) cât mai rapid posibil, atunci când este nevoie.

INTOXICAȚIILE CU VENIN DE LA VIETĂȚI MARINE

Îngrijirea intoxicațiilor cu venin provenind de la viețăți marine este în mare parte de susținere. Serul antivenin marin specific poate fi utilizat, când este cazul.

NEVERTEBRATE

Cnidarii

Polipii-de-mare, coralul roșu, meduzele, galera portugheză (*Physalia physalis*) și dedițeii (anemonele) de mare posedă organite urzicătoare specializate denumite *cnide* (numite și cnidociste, un termen care cuprinde nematociste, pticociste și spirociste). În interiorul fiecărui organit se află un mecanism de înțepare („tub fir") și venin. În procesul de înțepare, cnidocistele sunt eliberate și descărcate imediat după stimularea mecanosenzitivă. Veninurile de la aceste organisme sunt mixturi de proteine, glucide și alte componente. De regulă victimele acuză senzație imediată

de înțepătură sau arsură, prurit, parestezii și senzație de vibrație dureroasă, cu iradiere. Pielea devine eritematoasă, hiperpigmentată, edematoasă și/sau vezicată. Sunt descrise o mulțime de simptome neurologice, cardiovasculare, respiratorii, reumatologice, gastrointestinale, renale și oculare. Este posibilă anafilaxia. *Sindromul Irukandji*, asociat cu meduza australiană *Carukia barnesi* și cu alte specii, este o afecțiune cu potențial fatal, caracterizată cel mai adesea prin: durere severă la nivel toracic posterior, anterior și abdominal; greață și vărsături; cefalee; transpirații; și, în cazurile mai grave, creșterea troponinei miocardice și edem pulmonar. Se consideră că acest sindrom este mediat, cel puțin parțial, de eliberarea catecolaminelor endogene.

Salvatorii trebuie să știe că intoxicațiile cu venin de diverse cnidarii (reprezentate de meduze) pot răspunde diferit la tratamente similare, așadar recomandările din acest capitol trebuie adaptate speciilor și practicilor medicale locale. Pe parcursul stabilizării, pielea trebuie decontaminată imediat cu un jet puternic de oțet (acid acetic 5%), care inactivează nematocistele celor mai multe specii. Pot fi eficiente alcoolul pentru frecții (alcool izopropilic 40-70%), bicarbonatul de sodiu, papaina (agent pentru macerarea cărnii), sucul proaspăt de lămâie sau de lime, amoniacul, uleiul de măsline sau zahărul, în funcție de specia creaturii care a produs înțepătura. Pentru înțepătura meduzei veninoase (*Chironex fleckeri*) trebuie utilizat oțetul. La fel de eficientă poate fi aplicarea locală de căldură (până la 45°C/113°F), cel mai frecvent prin imersia în apă caldă. În cazul înțepăturii de intensitate ușoară sau medie produse de *Physalia utriculus* (meduza albastră), s-au dovedit eficiente împachetările reci cu pachete din comerț (chimice) sau cu gheață peste o membrană de material textil sau de plastic, însă acestea pot fi mai puțin eficiente decât aplicarea de căldură. Parfumurile, loțiunile după bărbierit sau alcoolul etilic cu concentrație mare sunt mai puțin eficace și de fapt pot fi chiar dăunătoare; formolul, eterul, gazolina sau alți solvenți organici nu trebuie utilizați. Bărbierirea pielii ajută la îndepărtarea nematocistelor restante. Irigarea cu jet de apă și frecția conduc la înțeparea suplimentară de către nematocistele aderente și de aceea trebuie evitate. După decontaminare poate fi utilă aplicarea de unguente anestezice (lidocaină, benzocaină), creme antihistaminice (difenhidramina) sau corticosteroizi (hidrocortizon). Durerea persistentă după decontaminare poate fi tratată cu morfină, meperidină, fentanil sau alt analgezic narcotic. Spasmele musculare pot răspunde la diazepam (2-5 mg dozat crescător, dacă este necesar) sau calciu gluconic 10% (5-10 ml) administrat i.v. Este disponibil un ser antivenin de proveniență ovină, produs în laboratoarele de seruri ale Pieței Comune (vezi secțiunea legată de sursele de antivenin, mai jos în acest capitol) pentru înțepăturile meduzei veninoase *Chironex fleckeri*, care se găsește în apele australiene și indo-pacifice. Este în continuă controversă, deoarece se presupune că veninul de *C. fleckeri* acționează mai rapid decât se poate lega antiveninul de venin pentru a-l neutraliza. La momentul redactării, acest antivenin nu mai este folosit pentru tratarea înțepăturii meduzei-cutie (posibil din genul *Chropsalmus*), care este întâlnită în apele din Florida. Tratamentul sindromului Irukandji poate consta în administrarea de $MgSO_4$ și terapie antihipertensivă agresivă.

Tehnica de imobilizare și aplicare de presiune nu mai este recomandată pentru limitarea veninului în contextul unei înțepături de meduză. Safe Sea, un factor-ecran care protejează împotriva meduzelor (*www.nidaria.com*), aplicat pe piele înainte de imersia în apă și care inactivează mecanismele de recunoaștere și de descărcare a nematocistelor, a fost testat cu succes împotriva multor animale marine înțepătoare și poate preveni sau diminua efectele înțepăturilor celenteratelor. Oricând este posibil, trebuie purtat un costum de scufundări pentru baia în apele oceanice.

Bureții-de-mare

Atingerea unui burete-de-mare poate cauza dermatită. În cazul contactului cu acesta, pielea rănită trebuie uscată cu grijă și acoperită cu bandă adezivă pentru a îndepărta spiculii inoculați. Trebuie aplicat oțet imediat, iar ulterior câte 10-30 de minute, de trei sau patru ori pe zi. Dacă nu este disponibil oțet, poate fi utilizat alcool pentru frecție. După îndepărtarea spiculilor și decontaminarea pielii, poate fi aplicată o cremă cu corticoid sau antihistaminic. Veziculația severă trebuie tratată cu o cură de două săptămâni de glucocorticoizi sistemici.

Viermii inelați

Viermii din încrengătura Annelida posedă rânduri de spini moi, dispuși ca la cactus, capabili să producă înțepături dureroase. Contactul generează simptome similare celor produse de nematociste. Fără tratament durerea cedează de regulă în câteva ore, dar inflamația poate persista până la o săptămână. Victimele trebuie să reziste tentației de a se scărpina, deoarece aceasta poate fractura spinii care altfel ar putea fi extrași. Spinii vizibili trebuie îndepărtați cu pensa și cu banda adezivă sau cu o mască de peeling facial din comerț; o alternativă pentru extragerea spinilor ar fi un strat subțire de soluție de cauciuc. Utilizarea oțetului, a alcoolului pentru frecție, a soluției de amoniac diluate sau aplicarea pentru scurt timp a unui agent pentru macerarea cărnii (papaina) poate să aducă beneficii suplimentare. Inflamația locală trebuie tratată cu glucocorticoizi topici sau sistemici.

Aricii-de-mare

Aricii-de-mare posedă fie spini cu o cavitate internă umplută cu venin, calcificați, fie pedicele cu trei piese, globuloase, cu glande cu venin. Veninul conține câteva componente toxice, incluzând glicozide, hemolizine, proteaze, serotonină și substanțe colinergice. Contactul cu oricare aparat producător de venin cauzează imediat senzație de înțepătură dureroasă intensă. Partea afectată trebuie scufundată imediat în apă fierbinte (vezi mai jos). Spinii inoculați accesibili trebuie îndepărtați, dar se pot rupe și pot rămâne înfipți în victimă. Substanța reziduală de pe suprafața spinilor, care rămâne după îndepărtarea acestora, poate mima reținerea spinilor, dar altfel nu are nicio consecință. Radiografia de părți moi sau imagistica prin rezonanță magnetică poate confirma remanența spinilor; această descoperire indică tratamentul chirurgical pentru îndepărtarea spinilor dacă sunt localizați lângă structuri vitale (de exemplu, articulații, pachete neurovasculare). Spinii reținuți pot cauza formarea de granuloame, care se pretează la excizie sau injecție intralezională cu triamcinolon hexacetonid (5 mg/mL).

Artrita cronică granulomatoasă a articulațiilor interfalangiene proximale a fost tratată prin sinovectomie și îndepărtarea țesutului de granulație. Ablația cu laser erbiu-YAG a fost utilizată pentru distrugerea multiplilor spini de arici-de-mare rămași în piciorul unui pacient și identificați vizual la suprafață, fără a determina necroza termică a țesutului adiacent. În urma penetrării multiplilor spini de arici-de-mare negru (presupus *Diadema* spp.), s-au observat separat pneumonie eozinofilică și neuropatii locale și difuze. Nu a fost determinat mecanismul fiziopatogenic al acestui fenomen.

Caracatițele

Mușcăturile caracatițelor australiene cu inele albastre (*Octopus maculosus* și *O. lunulata*) au fost urmate de intoxicații severe cu venin, precum și de decese. Deși aceste animale rareori depășesc 20 de cm în lungime, veninul lor conține o neurotoxină puternică (maculotoxină), care inhibă transmiterea nervoasă periferică prin blocarea canalelor de sodiu. În câteva minute de la inocularea unei cantități considerabile de venin apare parestezia orală și facială și ulterior progresează rapid spre paralizie totală flască, incluzând insuficiența mușchilor respiratori. Imediat după inocularea veninului trebuie aplicat bandaj circumferențial de presiune-imobilizare cu lățime de 15 cm peste un pansament (~7×7×2 cm) plasat direct pe înțepătură. Bandajarea trebuie efectuată la presiune veno-limfatică, cu păstrarea pulsului arterial distal. Ulterior membrul trebuie imobilizat prin atelă. Odată ce pacientul a fost transportat la unitatea medicală cea mai apropiată, bandajul poate fi îndepărtat. Deoarece nu există antidot, tratamentul este de susținere. Dacă respirația este asistată, victima poate rămâne vigilă, deși complet paralizată. Chiar în caz de inoculare a unei cantități considerabile de venin, adesea victima își revine în 4-10 ore. Sunt rare alte sechele, în afara celor cauzate de hipoxie.

VERTEBRATE

Pisicile-de-mare

Leziunea produsă de pisica-de-mare este cauzată atât de inocularea de venin, cât și de traumatism. Au fost observate penetrarea toracică și cardiacă, dilacerarea vaselor mari și sindromul de compartiment. Veninul, care conține serotonină, 5'-nucleotidază și fosfodiesterază, cauzează imediat durere intensă, care poate să dureze până la 48 de ore. Leziunea devine adesea ischemică și se vindecă dificil, cu edem al țesutului adiacent și dizabilitate prelungită. Efectele sistemice includ astenie, diaforeză, greață, vomă, diaree, aritmii, sincopă, hipotensiune, crampe musculare, fasciculații, paralizie și (în cazuri rare) deces. Pisicile de apă dulce pot produce leziuni mai severe decât pisicile-de-mare, din cauza diferenței toxinelor prezente la nivelul țesuturilor care le acoperă.

Peștii-scorpion

Familia Scorpaenidae include nu numai *peștele-scorpion*, ci și peștele-leu și peștele-piatră. Aceștia eliberează un venin complex, cu toxicitate neuromusculară, prin 12-13 spini dorsali, doi pelvieni și trei anali. În general înțepătura peștelui-piatră este considerată cea mai periculoasă (severă, posibil letală); cea a peștelui-scorpion este intermediară ca severitate; cea a peștelui-leu este cea mai puțin periculoasă. La fel ca și cea a speciilor de calcani veninoși, înțepătura peștelui-scorpion provoacă durere imediată și intensă. Durerea provocată de inocularea de venin de către peștele-piatră poate dura zile în șir. Manifestările sistemice sunt similare celei de la înțepătura de pisică-de-mare, dar pot fi mai pronunțate, în special în cazul înțepăturii peștelui-piatră. Rarele decese urmând înțepăturii peștelui-piatră survin de regulă în 6-8 ore.

Alți pești

Două specii de pisică-de-mare, *Plotosus lineatus* (pisică-de-mare orientală) și *Galeichthys felis* (pisică-de-mare comună), precum și unele specii înrudite de apă dulce sunt capabile să înțepe oamenii. Acestea eliberează veninul printr-un spin dorsal unic și doi spini pectorali. Clinic, înțepătura pisicii-de-mare este comparabilă cu cea a speciilor de calcani veninoși, deși intoxicarea de către speciile marine este în general mai severă decât cea produsă de rudele lor de apă dulce. Peștele-doctor, dragonul-de-mare, peștele-șobolan și rechinul cu corn veninos sunt de asemenea implicați în vătămarea oamenilor prin înțepături veninoase.

TRATAMENT **Înțepăturile produse de vertebratele marine**

Înțepăturile tuturor vertebratelor marine se tratează în mod similar. Nu există antivenin disponibil decât pentru înțepăturile produse de peștele-piatră și pentru cele grave produse de peștele-scorpion (vezi în continuare). Partea afectată trebuie cufundată imediat în apă caldă (45°C/113°F) timp de 30-90 de minute sau până la ameliorarea semnificativă a durerii. Recurența durerii poate să răspundă la tratamentul repetat cu apă caldă. Crioterapia este contraindicată. Opiaceele ajută la ameliorarea durerii, la fel ca și infiltrarea locală în plagă și blocarea regională a nervilor cu o mixtură cu lidocaină 1%, bupivacaină 0,5% și bicarbonat de sodiu, în raport de 5:5:1. După înmuiere și anestezie, plaga trebuie explorată și debridată. Radiografia (mai ales IRM) poate fi de ajutor în identificarea corpilor străini. După explorare și debridare, plaga trebuie irigată abundent cu apă caldă sterilă, soluție salină sau soluție iodată 1%. Sângerarea poate fi controlată de obicei prin aplicarea de presiune locală susținută, 10-15 minute. În general plăgile trebuie lăsate deschise pentru a se vindeca *per secundam* sau cu sutură primară tardivă. Imunizarea antitetanică trebuie actualizată. Tratamentul antibiotic trebuie luat în considerare pentru plăgile grave și pentru inocularea cu venin a gazdelor imunocompromise. Antibioticele administrate inițial trebuie să acopere speciile *Staphyloccocus* și *Streptoccocus*. Dacă victima este imunodeprimată, plaga este suturată *per primam* sau apare infecția, spectrul de acoperire antibiotică trebuie lărgit pentru a include și speciile *Vibrio*. În cazul plăgilor asociate cu apa dulce se ia în calcul infecția cu *Aeromonas* spp.



FIGURA 131-3
Leziuni cutanate determinate de înțepătura de *Chironex fleckeri* (meduza-cutie). (*Prin amabilitatea dr. V. Pranava Murthy; cu permisiune.*)

ABORDAREA PACIENTULUI **Intoxicațiile cu venin de viețăți marine**

Este util pentru oricine să fie familiarizat cu fauna marină locală și să recunoască tipurile de leziuni.

O leziune punctiformă mare sau o lacerație crestată (mai ales la extremitatea inferioară), mai dureroasă decât ne-am aștepta având în vedere mărimea și configurația sa, este probabil să fie produsă prin inocularea de venin de la o pisică-de-mare. Leziunile punctiforme mai mici, cum a fost descris anterior, sunt produse de aricii-de-mare sau de stelele-de-mare. Coralii determină abraziuni aspre și rareori lacerații sau plăgi prin înțepare.

Înțepăturile produse de celenterate (nevertebrate marine) determină uneori leziuni cutanate cu tipar cu rol diagnostic. O erupție urticariană difuză pe pielea expusă indică adesea expunerea la fragmente de hidrozoare sau la larve de dediței-de-mare. La contactul cu tentaculele unei meduze cu pielea apar modele liniare, cu aspect de bici. În cazul temutei meduze-cutie **(Fig. 131-3)** apare un model de linii încrucișate, urmat de apariția unei colorații violacee la câteva ore de la înțepătură, semn distinctiv de necroză tegumentară. Remediile pe bază de săruri de aluminiu aplicate pe plagă pot crea un aspect înghețat. Contactul cu coralul roșu determină imediat durere și edem, eritem cutanat, similar, dar mai sever decât modelul produs după contactul cu un spicul intact al unui arici-de-mare. Erupția înotătorului în mare, determinată de meduza-degetar și de larvele de dediței-de-mare, poate consta într-o erupție formată din macule eritematoase sau papule proeminente și este însoțită de prurit intens **(Fig. 131-4)**. Bureții-de-mare toxici determină o erupție eritematoasă, dureroasă, usturătoare la nivelul pielii expuse, care se poate transforma în vezicule și ulterior se poate descuama. Practic toate creaturile marine care înțeapă determină sechele inflamatorii, astfel încât eritemul, edemul și adenopatiile locale sunt nespecifice.



FIGURA 131-4
Erupția eritematoasă, papuloasă tipică a înotătorului în mare, determinată de meduza-degetar și de larvele de dediței-de-mare.

SURSE DE ANTIVENINURI ȘI ALTE MIJLOACE DE AJUTOR

Cea mai bună metodă de a localiza un anume antivenin în SUA o reprezintă apelarea centrului regional pentru controlul intoxicațiilor. Divers Alert Network, o organizație nonprofit destinată să fie de ajutor la îngrijirea scufundătorilor răniți, poate de asemenea să ajute la tratamentul lezărilor marine. Rețeaua poate fi apelată 24 ore pe zi pe internet la *www.diversalertnetwork.org* sau la tel. (919)684-8111.

Un antivenin pentru înțepăturile peștelui-piatră (și pentru cele severe ale peștelui-scorpion) este preparat în Australia de Commonwealth Serum Laboratories (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; *www.csl.com.au*; 61-3-389-1911). Antiveninul polivalent pentru mușcătura șarpelui marin este disponibil prin CSL. Nu mai este recomandată folosirea antiveninului pentru șarpele-tigru dacă nu este disponibil antiveninul pentru șarpele-de-mare.

OTRĂVIRILE MARINE

CIGUATERA

Epidemiologie și patogenie

Intoxicația ciguatera este cea mai frecventă intoxicație alimentară non-bacteriană asociată cu peștii în Statele Unite; majoritatea cazurilor din SUA apar în Florida și în Hawaii. Intoxicația implică aproape exclusiv pești marini tropicali și subtropicali, care trăiesc în recifurile de corali din Oceanul Indian, Pacificul de Sud și Marea Caraibilor. Dintre cazurile raportate, 75% (cu excepția Hawaii) implică baracuda, bibanul, carasul sau grouper. Sindromul ciguatera este asociat cu cel puțin cinci toxine activatoare ale canalelor de sodiu, care se găsesc la nivelul dinoflagelatelor cu fotosinteză (cum ar fi *Gambierdiscus toxicus*) și se acumulează în lanțul alimentar. În carnea și în viscerele peștilor ciguaterici se găsesc trei ciguatoxine majore: CTX-1, -2 și -3. TRPV1, un canal cationic neselectiv exprimat în neuronii nociceptivi, poate juca un rol în dezechilibrele neurologice

specifice intoxicațiilor ciguatera. Majoritatea, dacă nu chiar toate toxinele care produc ciguatera nu sunt afectate de uscarea la rece, căldură, frig și acidul gastric. Niciuna dintre aceste toxine nu afectează mirosul, culoarea sau gustul peștelui. Metodele de preparare pot altera concentrațiile relative ale diverselor toxine.

Manifestări clinice

Debutul simptomelor poate surveni la 15-30 de minute de la ingestie și de obicei se petrece în 2-6 ore. Severitatea simptomelor crește în următoarele 4-6 ore. Majoritatea victimelor dezvoltă simptome în decurs de 12 ore de la ingestie și practic toate sunt afectate în primele 24 de ore. Cele peste 150 de simptome raportate includ durere abdominală, greață, vărsături, diaree, frisoane, parestezii, prurit, amorțeala sau usturimea limbii și a faringelui, senzația de „barbotare" în timpul deglutiției, odontalgie sau disestezie dentară, disfagie, disurie, dispnee, astenie, fatigabilitate, tremor, fasciculații, atetoză, meningism, afonie, ataxie, vertij, durere sau slăbiciune a extremităților inferioare, încețoșarea vederii, cecitate tranzitorie, hiporeflexie, convulsii, congestie și uscăciune nazală, conjunctivită, rash maculo-papulos, vezicule cutanate, dermatografism, sialoree, diaforeză, cefalee, artralgii, mialgii, insomnie, bradicardie, hipotensiune, insuficiență respiratorie centrală și comă. Decesul este rar.

Diareea, voma și durerea abdominală apar de obicei la 3-6 ore după ingestia peștelui cu ciguatoxine. Simptomele pot persista timp de 48 de ore și ulterior se remit (chiar și fără tratament). Un simptom patognomonic este inversarea percepției tactile a temperaturii cald-rece, care apare la unele persoane după 3-5 zile și poate dura luni. Au fost descrise tahicardie și hipertensiune arterială, în unele cazuri după bradicardie pasageră potențial severă sau hipotensiune arterială. La persoanele care au mai avut boala anterior reacțiile au tendința de a fi mai severe. Persoanele care au ingerat pește-papagal (scaritoxină) pot prezenta simptomele clasice ale intoxicației ciguatera, ca și un sindrom de „faza a doua" (cu o întârziere de 5-10 zile) de dezechilibru cu ataxie locomotorie, dismetrie și tremor de repaus sau intențional. Acest sindrom poate persista 2-6 săptămâni.

Diagnostic

Diagnosticul diferențial al ciguatera include intoxicațiile paralizante cu crustacee, meningita eozinofilică, botulismul de tip E, intoxicația cu insecticide organofosforice și hiperventilația psihogenă. În prezent diagnosticul ciguatera se realizează pe criterii clinice, deoarece nu există niciun test de laborator de rutină specific care să detecteze toxinele ciguatera în sângele uman. Cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) este disponibilă pentru toxinele ciguatera și acidul ocadic, dar are utilitate limitată, deoarece majoritatea instituțiilor medicale nu au echipamentul necesar să efectueze testarea. Se pot folosi imunotestarea enzimatică sau radioimunotestarea pentru ciguatoxină, în vederea testării de porțiuni mici din peștele suspect, dar chiar și aceste teste pot să nu detecteze cantitățile foarte mici de toxină (0,1 ppm) necesare pentru a determina toxicitatea peștelui.

TRATAMENT **Intoxicația ciguatera**

Tratamentul este de susținere și bazat pe ameliorarea simptomelor. Greața și vărsăturile pot fi controlate cu un antiemetic, cum ar fi ondansetron (4-8 mg i.v.). Hipotensiunea poate necesita administrarea de soluții cristaloide i.v. și, în cazuri rare, un medicament vasopresor. Bradiaritmiile care conduc la insuficiență cardiacă și hipotensiune răspund bine la administrarea de atropină (0,5 mg i.v., până la 2 mg). Pruritul poate fi ameliorat de dușuri reci sau de administrarea de hidroxizină (25 mg p.o. la fiecare 6-8 ore). S-a raportat că amitriptilina (25 mg p.o. de două ori pe zi) diminuează pruritul și disesteziile. În trei cazuri fără răspuns la amitriptilină, se pare că tocainida a fost eficientă. Nifedipina a fost utilizată pentru tratarea cefaleei. Perfuzia i.v. de manitol poate avea beneficiu în cazurile moderate sau severe, mai ales pentru ameliorarea simptomelor neurologice sau cardiovasculare, deși eficacitatea acestei terapii a fost disputată și nu a fost dovedită în mod clar. Rata de infuzie inițială este de 1g/kgc pe zi pe parcursul a 45-60 de minute în timpul fazei acute (zilele 1-5). Dacă simptomele se ameliorează, a doua doză poate fi administrată la 3-4 ore și repetată în ziua următoare. Pacientul sub tratament trebuie supravegheat atent pentru a evita deshidratarea. Mecanismul care aduce beneficii în intoxicația ciguatera este atragerea apei hiperosmotic, care are acțiune reversibilă asupra edemului celulelor Schwann indus de ciguatoxină. Manitolul poate acționa și drept „curățător de hidroxil" sau poate inhiba competitiv ciguatoxina din membranele celulare.

În timpul recuperării după intoxicația ciguatera, victima trebuie să excludă din dietă peștele (proaspăt sau conservat), sosurile de pește, crustaceele, sosurile de crustacee, băuturile alcoolice, nucile și uleiurile din nuci. Trebuie evitat consumul de pește în regiunile endemice pentru ciguatera. Toți peștii supradimensionați și orice specie prădătoare de recif trebuie suspectate că ar conține ciguatoxină. Nu trebuie consumați niciodată nici țiparii, nici viscerele peștilor marini tropicali.

INTOXICAȚIILE PARALITICE PRODUSE DE CRUSTACEE

Intoxicațiile paralitice produse de crustacee sunt induse prin ingestia unei varietăți de organisme care se hrănesc prin filtrare, sălbatice sau de acvacultură, precum scoicile, stridiile, midiile, chitonii, melcii acvatici, stelele-de-mare și crabii de nisip. Originea toxicității lor este toxina chimică ce se acumulează și se concentrează prin alimentarea cu diverse dinoflagelate planctonice (de exemplu, *Protogonyaulax*, *Ptychodiscus* și *Gymnodinium*) și protozoare. Organismele unicelulare din fitoplancton formează baza lanțului trofic, iar în lunile calde de vară aceste organisme „înfloresc" în apele de coastă temperate și semitropicale bogate în nutrimente. Aceste specii planctonice pot elibera în apă cantități mari de metaboliți toxici și pot determina mortalitate în rândul populațiilor de păsări și marine. Toxinele paralitice ale crustaceelor sunt solubile în apă și rezistente la căldură și la aciditate; nu pot fi distruse de prepararea culinară obișnuită. Toxina paralitică de la crustacee cel mai bine caracterizată și

cel mai frecvent identificată este saxitoxina, denumită după scoica din Alaska *Saxidomus giganteus*. O concentrație a toxinei de >75 μg/100 g de alimente este considerată periculoasă pentru om. În „valul roșu" din 1972 în New England, concentrațiile de saxitoxină din midiile albastre a depășit 9 000 μg/100 g de alimente. Saxitoxina pare să blocheze conductivitatea sodiului, inhibând transmisia neuromusculară la nivelul membranei axonale și musculare.

Debutul paresteziilor orale și periorale (mai ales la nivelul buzelor, al limbii și al gingiilor) apare în decurs de câteva minute până la câteva ore după ingestia crustaceelor contaminate, iar aceste parestezii progresează rapid și implică gâtul și extremitățile distale. Senzația de furnicături sau de arsură se transformă în anestezie. Alte simptome apar rapid și constau în amețeală, dezechilibru, lipsa coordonării, slăbiciune, hiperreflexie, incoerență, dizartrie, sialoree, disfagie, sete, diaree, durere abdominală, greață, vărsături, nistagmus, dismetrie, cefalee, diaforeză, pierderea vederii, durere toracică și tahicardie. După 2-12 ore de la ingestie pot apărea paralizie flască și insuficiență respiratorie. În absența hipoxiei, victima rămâne vigilă, dar paralizată.

TRATAMENT **Intoxicațiile paralitice produse de crustacee**

Tratamentul este de susținere și se bazează pe ameliorarea simptomelor. Dacă victima ajunge într-un serviciu medical în primele ore după ingestie, stomacul acesteia trebuie golit prin lavaj gastric și apoi irigat cu 2 L (în etape de 200 mL) de soluție de bicarbonat de sodiu 2%; această manevră nu s-a dovedit eficientă, dar se bazează pe faptul că aciditatea gastrică poate crește potența saxitoxinei. Din cauza faptului că dispneea poate avea debut rapid, inducerea emezei nu este recomandată. Administrarea de cărbune activat (50-100 g) și de laxative (sorbitol 20-50 g) este logică, de vreme ce se presupune că aceste toxine ale crustaceelor se leagă bine de cărbune. Unii autori sunt împotriva administrării de soluții pe bază de magneziu (de exemplu, anumite laxative), atenționând că hipermagneziemia poate contribui la supresia conducerii nervoase. Cea mai gravă problemă este paralizia respiratorie. Victima trebuie monitorizată atent într-un spital, timp de cel puțin 24 de ore, pentru semne de insuficiență respiratorie. Prin recunoașterea promptă a insuficienței ventilatorii, intubarea endotraheală și ventilația asistată previn lezarea anoxică miocardică și cerebrală.

Nu este disponibil încă niciun test direct care să identifice în serul uman toxina responsabilă de intoxicația paralitică produsă de crustacee; biotestul pe șoareci cu utilizare largă poate fi înlocuit cu un biotest automat pe culturi tisulare. Se află în dezvoltare un test ELISA policlonal pentru măsurarea toxinelor specifice, ca și HPLC fluorimetric.

INTOXICAȚIILE CU ACID DOMOIC (INTOXICAȚIILE AMNESTICE PRODUSE DE CRUSTACEE)

Spre sfârșitul anului 1987, în estul Canadei a fost documentată o epidemie de simptome gastrointestinale și neurologice (intoxicație amnestică produsă de crustacee) la persoane care au consumat midii contaminate cu acid domoic. În această epidemie, sursa toxinei a fost *Nitzschia pungens*, diatomee ingerată de midii. În 1991, o epidemie de intoxicație cu acid domoic în statul Washington a fost atribuită consumului de scoici bivalve. Acidul domoic, un aminoacid neuroexcitant termostabil, ai cărui analogi biochimici sunt acidul kainic și acidul glutamic, se leagă de receptorul glutamat de tip kainat cu o afinitate de trei ori mai mare decât acidul kainic și este o toximă de 20 de ori mai puternică. Crustaceele pot fi testate pentru acid domoic printr-un biotest pe șoareci și HPLC. Limita de detectare a acidului domoic în crustacee este de 20 μg/L.

Anomaliile observate în primele 24 ore de la ingestia de midii contaminate (*Mytilus edulis*) includ excitație, confuzie, dezorientare și pierderea memoriei. Media debutului este la 5,5 ore. Alte simptome importante includ cefalee severă, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, sughiț, aritmii, hipotensiune, convulsii, oftalmoplegie, midriază, piloerecție, hemipareză, mutism, grimase, agitație, labilitate emoțională, comă, secreții bronșice abundente și edem pulmonar. Studiul histologic al țesutului cerebral prelevat la autopsie a demonstrat necroză neuronală sau pierdere celulară și astrocitoză, mai ales în hipocamp și în nucleul amigdalian – observații similare cu cele de la animalele intoxicate cu acid kainic. La câteva luni de la intoxicația primară, victimele încă prezintă deficite de memorie cronice reziduale și neuronopatie sau axonopatie. Afectarea non-neurologică nu persistă.

TRATAMENT **Intoxicațiile cu acid domoic**

Tratamentul este de susținere și se bazează pe ameliorarea simptomelor. Având în vedere că neuropatologia acidului kainic pare să fie mediată de crizele convulsive, tratamentul trebuie să se centreze pe terapia anticonvulsivantă, pentru care diazepamul pare să fie la fel de eficient ca și celelalte medicamente.

SCOMBROIDOZA

Peștii scombroizi (asemănători macroului) includ: tonul alb, albastru și galben; macroul, scrumbioara de Pacific; peștele-ac; pălămida cu spini; bonita cu abdomen vărgat; și bonita. Peștii non-scombroizi care produc scombroidoză includ peștele-delfin (mahimahi hawaian, *Coryphaena hippurus*), kahawai, sardinele, merlinul, anșoa, heringul, amberjack și somonul oceanic australian. În Statele Unite nord-estice și medio-atlantice, peștele albastru (*Pomatomus saltatrix*) a fost legat de scombroidoză. Deoarece se identifică din ce în ce mai multe specii de pește non-scombroid ca scombrotoxic, sindromul poate fi numit mai degrabă intoxicația pseudoalergică produsă de pește.

În condiții inadecvate de păstrare și de refrigerare, musculatura acestor pești cu carne închisă la culoare sau roșie intră în proces de descompunere bacteriană, care constă în decarboxilarea aminoacidului 1-histidină la histamină, histamină fosfat și histamină clorhidrat. În peștii intoxicați, nivelul de histamină este de 20-50 mg/100 g, uneori >400 mg/100 g. Totuși este posibil ca alt component să fie responsabil de

această intoxicație, de vreme ce dozele orale de histamină nu reproduc afecțiunea. Oricare ar fi toxina sau toxinele responsabile, acestea sunt termostabile și nu sunt distruse de prepararea termică domestică sau comercială. Peștii afectați au în mod tipic gust metalic sau piperat; totuși, pot avea aspect, culoare și aromă normale. Nu toate persoanele care mănâncă pește contaminat se îmbolnăvesc, probabil din cauza distribuției inegale a descompunerii în pește.

Simptomele apar în 15-90 de minute de la ingestie și includ flush (bine demarcat, exacerbat de expunerea la ultraviolete; mai ales la nivelul feței, al gâtului și al trunchiului), o senzație de căldură fără creșterea temperaturii corporale, hiperemie conjunctivală, prurit, urticarie, edem angioneurotic, bronhospasm, greață, vărsături, diaree, durere epigastrică, dureri abdominale, disfagie, cefalee, sete, faringită, usturime gingivală, palpitații, tahicardie, amețeală și hipotensiune arterială. Fără tratament, simptomele se remit în general în 8-12 ore. Din cauza blocadei histaminazei gastrointestinale, reacțiile pot fi mai severe la persoanele care ingeră izoniazidă.

TRATAMENT **Scombroidoza**

Tratamentul are ca principiu anularea efectelor histaminei cu antihistaminice, H-1 sau H-2. Dacă bronhospasmul este sever, se poate utiliza un brohodilatator – sau, în cazuri rare, extrem de grave, adrenalină injectabil. Glucocorticoizii nu au un beneficiu dovedit. Greața și vărsăturile, care pot goli stomacul, pot fi controlate cu antiemetic specific, cum ar fi proclorperazina. Cefaleea persistentă din scombroidoză poate ceda la cimetidină sau antihistaminice similare dacă analgezicele standard nu sunt eficiente.

CAPITOLUL 132

INFESTAȚIILE CU ECTOPARAZIȚI ȘI MUȘCĂTURILE ȘI ÎNȚEPĂTURILE DE ARTROPODE

Richard J. Pollack

Ectoparaziții sunt artropode sau helminți care infestează tegumentul sau părul altor animale, pe seama cărora se hrănesc și se adăpostesc. Ei pot penetra sub tegumentul gazdei sau se pot atașa superficial prin intermediul părților lor bucale și al ghearelor specializate. Aceste organisme afectează gazdele prin lezare directă, producerea unei reacții de hipersensibilitate sau inocularea de toxine ori de germeni patogeni și inducerea temerilor legate de acestea. Principalii ectoparaziți importanți din punct de vedere medical sunt arahnidele (cuprinzând acarienii și căpușele), insectele (care cuprind păduchii, puricii, ploșnițele și muștele), pentastomele (viermii cu limbă) și lipitorile. Artropodele pot, de asemenea, să lezeze omul în cursul unui contact scurt, pe parcursul căruia se hrănesc cu sânge sau încearcă să se apere prin mușcare, înțepare sau inoculare de venin. În această manieră produc leziuni diferite arahnide (păianjeni, scorpioni), insecte (albine, viespi, bărzăuni, furnici, muște, ploșnițe, omizi și gândaci), miriapode și centipede, precum și anumiți ectoparaziți ai animalelor, incluzând căpușele și puricii. În SUA, anual mor mai mulți oameni prin înțepături de insecte decât prin mușcături de șerpi veninoși. Leziunile rezultate prin mușcături și înțepături de artropode sunt atât de diverse și de variabile, încât rareori este posibil să fie identificată cu exactitate insecta sau căpușa implicată fără specimenul real și expertiza entomologică.

SCABIA

Acarianul care produce prurit la om, *Sarcoptes scabiei*, este o cauză frecventă de dermatoză pruriginoasă, infestând peste 300 de milioane de persoane din întreaga lume. Femelele gestante, cu lungimea de aproximativ 0,3 mm, sapă un tunel superficial sub stratul cornos al epidermului, unde depun trei sau mai multe ouă pe zi. Larvele ieșite din aceste ouă se maturizează în circa două săptămâni și apoi apar ca adulți pe suprafața pielii, unde se împerechează și (re)invadează tegumentul aceleiași gazde sau al alteia. Transferul femelelor de acarieni nou fertilizate de la o persoană la alta are loc în principal prin contact personal intim și este facilitat de aglomerație, igienă deficitară și multipli parteneri sexuali.

În general acești acarieni mor pe parcursul unei zile în absența contactului cu gazda. De aceea transmiterea prin intermediul lenjeriei de pat sau al veșmintelor contaminate este întâlnită rareori. În SUA scabia este motivul a până la 5% dintre consultațiile dermatologice. Focarele apar în centrele de îngrijire a vârstnicilor, în instituțiile de îngrijire a bolnavilor psihic și în spitale.

Pruritul și rash-ul asociate scabiei sunt rezultatul unei reacții de sensibilizare orientate împotriva excrementelor pe care acarianul le depozitează în tunelul său. Infestarea inițială rămâne asimptomatică până la șase săptămâni, iar reinfestarea produce fără întârziere o reacție de hipersensibilitate. Galeriile devin înconjurate de infiltrate eozinofilice, limfocitare și histiocitare, mai târziu dezvoltându-se un rash generalizat de hipersensibilitate în zone aflate la distanță. Imunitatea și scărpinatul asociate limitează majoritatea infestațiilor la sub 15 acarieni per persoană. Hiperinfestarea cu mii de acarieni, afecțiune cunoscută sub denumirea de *scabia crustoasă* sau *scabia norvegiană*, poate fi rezultatul corticoterapiei, al imunodeficienței și al afecțiunilor neurologice și psihiatrice care limitează pruritul și scărpinatul.

Pruritul intens se agravează noaptea și după un duș cald. Galeriile tipice pot fi dificil de găsit, deoarece sunt reduse ca număr și pot fi mascate de excoriații. Galeriile apar sub forma unor linii închise la culoare, cu traiect sinuos în epiderm, măsurând până la 15 mm. Cel mai frecvent leziunile se întâlnesc pe fețele volare ale pumnilor, interdigital, pe coate și pe penis. Papulele și veziculele mici, deseori însoțite de placarde eczematoase, pustule sau noduli, au o distribuție simetrică în aceste locuri, în pliurile cutanate submamare și din jurul ombilicului, în axile, la nivelul taliei, pe fese, în regiunea superioară a coapselor și pe scrot. Cu excepția copiilor, fața, scalpul, gâtul, palmele și plantele sunt cruțate. Scabia crustoasă seamănă cu psoriazisul prin eritemul tipic diseminat, crustele cheratozice groase, descuamările și unghiile distrofice. Nu sunt observate tunelele caracteristice, iar de obicei pacienții nu au prurit, deși sunt foarte contagioși și determină izbucnirea focarelor de scabie clasică în spitale.

Diagnosticul de scabie trebuie avut în vedere la pacienții cu prurit și leziuni cutanate polimorfe, simetrice, în zone caracteristice, în special dacă există istoric de contact cu o persoană afectată în gospodărie. Tunelele trebuie căutate și decopertate cu un ac steril sau cu o lamă de bisturiu, iar produsul de raclaj trebuie examinat la microscop pentru prezența acarianului, a ouălor sau a fecalelor sale. Biopsiile (inclusiv biopsia superficială cu cianoacrilat), raclajele sau dermatoscopia leziunilor papulo-veziculoase, dar și inspecția microscopică a unei benzi adezive transparente după aplicarea ei pe leziuni pot fi, de asemenea, diagnostice. În absența acarienilor identificabili sau a produselor lor, diagnosticul se bazează pe manifestările clinice și pe anamneză. Diverse tipuri de dermatită de alte cauze sunt frecvent diagnosticate eronat ca scabie.

TRATAMENT Scabia

Crema cu permetrină (5%) este mai puțin toxică decât preparatele cu lindan 1% și este eficientă împotriva infestațiilor rezistente la lindan. Substanțele scabicide sunt aplicate în strat subțire, dar continuu, după urechi și de la gât în jos, după îmbăiere, și sunt îndepărtate cu apă și săpun opt ore mai târziu. Tratarea cu succes a scabiei crustoase necesită aplicarea mai întâi a unui agent cheratolitic, precum acidul salicilic 6%, și apoi a scabicidului pe scalp, pe față și pe urechi. Pot fi necesare tratamente repetate sau utilizarea secvențială a câtorva agenți. Ivermectina nu a fost aprobată de FDA pentru utilizarea împotriva scabiei, dar o doză unică orală (200 μg/kgc) tratează eficient scabia la persoanele fără alte afecțiuni; pacienții cu scabie crustoasă pot necesita două doze la interval de 1-2 săptămâni.

Deși infestațiile cu scabie tratate eficient devin neinfestante în decurs de o zi, mâncărimea și rash-ul cauzate de hipersensibilitatea la acarienii morți și la produsele lor secretate și excretate persistă frecvent săptămâni sau luni. Retratamentul (nenecesar) cu agenți topici poate provoca dermatită de contact. Antihistaminicele, salicilații și loțiunile calmante diminuează mâncărimea din cursul tratamentului, iar glucocorticoizii topici sunt folositori în pruritul persistent după tratamentul eficace. Pentru a preveni reinfestările, lenjeria de pat și îmbrăcămintea trebuie spălate și/sau uscate la temperatură mare, iar contacții apropiați, chiar și asimptomatici, trebuie tratați simultan.

MUȘCĂTURILE PRODUSE DE ACARIENI

Larvele unor acarieni din familia Trombiculidae (acarieni de recoltă) (en. *chiggers*) se hrănesc în mod normal pe șoarecii din locurile cu iarbă sau acoperite de mușchi din regiunile tropicale, subtropicale și, mai rar, în zonele temperate, în lunile calde. Acestea așteaptă gazdele pe vegetația joasă și se atașează de animalele sau de oamenii în trecere. Larva perforează pielea gazdei sale și etalează o structură tubulară (*stilostom*) în derm prin care aspiră lichidele limfatice și tisulare. Stilostomul este puternic antigenic și determină apariția unor leziuni papuloase, papulo-veziculare sau papulo-urticariene (≤2 cm în diametru) foarte pruriginoase, care se dezvoltă în câteva ore de la fixare la persoanele sensibilizate anterior la antigenul acarianului. Acarienii care se hrănesc apar ca vezicule mici, roșii, adiacente foliculului pilos. Scărpinatul distruge în mod invariabil corpul parazitului. În general leziunile veziculează și dezvoltă o bază hemoragică. Senzațiile de prurit și de arsură persistă săptămâni. Rash-ul este cel mai frecvent la glezne și în zonele acoperite de haine strânse pe corp, care obstrucționează mișcările acarianului. Substanțele repelente sunt utile pentru a preveni mușcăturile acestor acarieni.

Diverși acarieni asociați păsărilor sau rozătoarelor pot fi deranjanți când invadează locuințele și mușcă oamenii. În America de Nord, acarianul cucuvelei nordice, acarianul puilor, al șobolanului tropical și al șoarecelui de casă se hrănesc în mod normal de la păsările domestice, diverse păsări cântătoare, mamifere mici și abundă în și aproape de cuiburile gazdelor lor. Acești acarieni invadează locuințele după ce gazdele lor naturale mor sau își părăsesc cuiburile. Deși acarienii nu sunt observați cu ochiul liber din cauza dimensiunii lor mici, mușcăturile lor pot fi dureroase și pruriginoase. Senzațiile dureroase asemănătoare mușcăturilor,

asociate numai cu anumite camere dintr-o locuință, pot fi cauzate de acarieni. Acarienii care parazitează rozătoarele și păsările sunt eliminați cel mai bine prin excluderea gazdelor, înlăturarea cuiburilor și curățarea și tratarea zonelor adiacente cuiburilor cu acaricidele corespunzătoare. *Pyemotes* și alți acarieni care infestează semințele, paiele, brânza, făina sau alte produse cauzează uneori episoade similare de rash și disconfort.

Diagnosticul dermatitelor produse de acarieni se bazează pe identificarea acarianului sau pe prezența unui istoric de expunere la sursa de acarieni. Antihistaminicele și steroizii topici sunt eficienți în reducerea pruritului produs de acarieni.

MUȘCĂTURILE ȘI PARALIZIA PRODUSE DE CĂPUȘE

Căpușele se fixează și se hrănesc fără a provoca durere; sângele este singura lor hrană. Secrețiile acestora produc reacții locale, boală febrilă sau paralizie și transmit diverși agenți patogeni. În general căpușele moi se atașează timp de sub o oră și pot produce leziuni maculoase eritematoase cu diametrul ≤3 cm. Unele specii din Africa, din vestul Statelor Unite și din Mexic produc leziuni hemoragice dureroase. În schimb, căpușele tari se atașează și se hrănesc timp de câteva zile, uneori peste o săptămână. La locul mușcăturii lor se dezvoltă mici zone de indurație cu edem adiacent și uneori ulcere necrozante. Nodulii cronici (granuloame de căpușe) ating câțiva centimetri în diametru și pot necesita excizie chirurgicală. Febra produsă de căpușe, asociată cu cefalee, greață și stare generală alterată, se remite de regulă în ≤36 de ore după îndepărtarea căpușei.

Se consideră că paralizia de căpușă, o paralizie flască ascendentă acută, este produsă de una sau mai multe toxine din saliva căpușei, care determină blocaj neuromuscular, diminuarea conducerii nervoase și uneori hipertensiune. În toată lumea, această complicație rară a survenit după mușcăturile a peste 60 de specii de căpușe; în SUA, cel mai frecvent întâlnite sunt căpușa câinelui și cea de lemn. Slăbiciunea musculară începe în extremitățile inferioare la ≤6 zile după ce căpușa s-a fixat și urcă simetric, în decurs de câteva zile, având ca rezultat paralizia completă a extremităților și a nervilor cranieni. Reflexele tendinoase profunde sunt diminuate sau absente, dar examenul senzorial și rezultatele puncției lombare sunt în mod tipic normale. Îndepărtarea căpușei duce la ameliorarea simptomatologiei în decurs de câteva ore și, de regulă, la vindecarea completă după câteva zile, deși starea pacientului se poate deteriora în continuare timp de o zi. Insuccesul îndepărtării căpușei poate conduce la dizartrie, disfagie și în final la deces prin aspirație sau paralizie respiratorie. Diagnosticul depinde de găsirea căpușei, care deseori se ascunde în păr. Un antiser contra salivei de *Ixodes holocyclus*, cauza obișnuită a paraliziei de căpușe în Australia, inversează eficient paralizia.

Căpușele trebuie îndepărtate prin tracțiune fermă cu o pensă cu vârf subțire, amplasată lângă punctul lor de fixare. Utilizarea pansamentelor ocluzive, a căldurii sau a altor substanțe întârzie îndepărtarea căpușei. Punctul de fixare trebuie dezinfectat. Piesele cavității bucale ale căpușei rămase în piele sunt eliminate în câteva zile fără excizie. Îndepărtarea căpușelor în primele 36 de ore după fixare previne



FIGURA 132-1
Căpușe de cerb (*Ixodes scapularis*, căpușele cu picioare negre) pe o monedă de un penny: larvă (*sub ureche*), nimfă (*dreapta*), mascul adult (*sus*) și femelă adultă (*stânga*).

transmiterea agenților bolii Lyme, ai babesiozei, ai anaplasmozei și ai ehrlichiozei. Manevrarea atentă (pentru a evita ruptura căpușelor) și utilizarea mănușilor poate împiedica contaminarea accidentală cu lichidele căpușei, care conțin agenți patogeni. Se preferă ca, în loc să se aștepte rezultatul testării căpușei sau al seroconversiei (Fig. 132-1) la boala Lyme, să se considere că pacienții adulți cu mușcături din zonele endemice pentru boala Lyme din Maryland până în Maine și din Wisconsin și Minnesota au căpușa de cerb și să fie tratați preventiv cu o doză unică de doxiciclină (200 mg) în primele 72 de ore de la îndepărtarea căpușei.

INFESTAȚIA CU PĂDUCHI (PEDICULOZA)

Nimfele și adulții tuturor celor trei specii de păduchi care parazitează omul se hrănesc cel puțin o dată pe zi, exclusiv cu sângele de om. Păduchii de cap (*Pediculus capitis*) infestează părul de pe scalp, păduchii de corp (*Pediculus humanus*) infestează veșmintele, iar păduchii pubieni (lați) (*Pthirus pubis*), în principal părul pubian. Saliva păduchilor produce rash iritativ maculo-papulos sau urticarian la anumite persoane sensibilizate. Femelele păduchilor de cap și pubieni își cimentează ferm ouăle pe firul de păr, iar femelele păduchilor de corp își cimentează ouăle pe îmbrăcăminte. O nimfă eclozează după aproximativ 10 zile de dezvoltare. Oul gol (lindină) rămâne fixat ulterior mai multe luni.

În America de Nord, păduchii de cap infestează circa 1% dintre copiii școlari. Aceștia sunt transmiși prin contact direct de la cap la cap mai degrabă decât prin obiecte (pălării, instrumente de pieptănat, așternuturi). Infestarea produsă de păduchii de cap poate fi asimptomatică. Pruritul cauzat de hipersensibilitatea la saliva păduchilor este pasager și de obicei ușor. Păduchii de cap îndepărtați de la o persoană mor prin desicare și înfometare în aproximativ o zi. Ei nu sunt vectori importanți ai agenților patogeni.

Păduchii de corp rămân pe haine, cu excepția hrănirii, și de obicei mor în maximum două zile dacă sunt separați de gazdă. Aceștia infestează mai ales victimele dezastrelor naturale sau oamenii nevoiași, în contact strâns cu alte persoane infectate. Păduchii de corp sunt dobândiți prin contact

direct sau prin utilizarea în comun a hainelor ori așternuturilor. Acești păduchi sunt vectori ai unor agenți patogeni ca tifosul (Cap. 79), febra recurentă transmisă de păduchi (Cap. 77) și febra de tranșee (Cap. 65). Leziunile pruriginoase sunt frecvent întâlnite, în mod special în jurul gâtului. Infestațiile cronice duc la hiperpigmentarea și îngroșarea cutanată postinflamatorie, cunoscute ca *boala vagabonzilor*.

Păduchele pubian, sau păduchele lat, este transmis în principal prin contact sexual. Acești păduchi apar de obicei pe părul pubian și mai rar pe părul axilar și pe cel facial, inclusiv pe gene. Copiii și adulții pot dobândi păduchii pubieni prin contact sexual sau nonsexual apropiat. La locul mușcăturilor se dezvoltă regiuni intens pruriginoase și macule albăstrui (*maculae cerulae*) cu diametrul de circa 3 mm. Blefarita însoțește frecvent infestația genelor.

Pediculoza poate fi suspectată prin punerea în evidență a ouălor de păduche pe firul de păr sau pe îmbrăcăminte, însă confirmarea trebuie bazată pe descoperirea unui păduche viu.

TRATAMENT **Infestația cu păduchi**

În general tratamentul este necesar doar după identificarea păduchilor vii. Prezența doar a lindinilor indică infestarea anterioară, nu actuală. Adesea îndepărtarea mecanică a păduchilor și a ouălor lor cu ajutorul unui pieptăn cu dinți deși sau unui pieptăn pentru lindini (**Fig. 132-2**) nu reușește să elimine infestarea. Tratamentul infestărilor active nou diagnosticate constă în aplicarea de cremă cu permetrină sau piretrine ~1%, timp de 10 minute, cu repetarea aplicării după 10 zile. Păduchii care persistă după acest tratament pot fi rezistenți la piretroizi (vezi mai jos). Infestarea cronică poate fi tratată timp de maximum 12 ore cu malation 0,5%. Lindanul se aplică timp de numai 4 minute, dar pare mai puțin eficient și are un risc mai mare de reacții adverse, mai ales dacă nu este folosit corespunzător. A fost raportată rezistența păduchilor capului la permetrină, malation și lindan. Pediculocidele mai noi conțin alcool benzilic, dimeticonă sau spinosad. Deși copiii infestați cu păduchi de cap sunt adeseori izolați sau excluși de la școală, această practică este considerată nejustificată.

Păduchii de corp pot fi îndepărtați prin îmbăiere și schimbarea în haine spălate. La pacienți hirsuți poate fi necesară aplicarea pediculicidelor topice din cap până în picioare. Veșmintele și lenjeria de pat sunt deparazitate prin sterilizare termică într-un uscător la ≤55°C (131°F) timp de 30 de minute sau prin presare la temperaturi înalte.

Infestarea cu păduchi pubieni este tratată cu pediculocide topice, cu excepția infestării genelor (*pthiriasis palpebrum*), care răspunde la aplicarea unui strat de vaselină timp de 3-4 zile.



FIGURA 132-2
Păduche de cap (*Pediculus capitis*) femelă adultă pe un pieptăn pentru lindini.

MIAZA



Miaza denumește infestațiile cu larve de insecte zburătoare, care invadează țesuturile viabile ori necrozate sau cavitățile organismului și produc diverse sindroame clinice, în funcție de specia de insectă.

În regiunile împădurite ale Americii Centrale și de Sud, larvele tăunului de om *Dermatobia hominis* produc noduli subcutanați asemănători furunculelor, cu diametrul ≤3 cm. Femela adultă capturează un țânțar sau altă insectă hematofagă și își depune ouăle pe abdomenul acesteia. Când insecta purtătoare atacă o gazdă umană sau bovină, câteva zile mai târziu, căldura și umiditatea de la suprafața gazdei stimulează larvele să eclozeze. Larvele penetrează rapid tegumentul intact. După 6-12 săptămâni de dezvoltare, larvele mature ies prin piele și cad pe iarbă. Musca tumbu africană *Cordylobia anthropophaga* depune ouăle pe nisip sau pe hainele contaminate cu urină sau transpirație, care se usucă. Larvele eclozează în contact cu corpul, penetrează tegumentul și produc furuncule din care ies după circa 9 zile. Miaza furunculoasă este sugerată de leziunile deranjante, cu un por central care emite bule la submersiunea în apă. Senzația de mișcare pe sub pielea pacientului poate duce la stres emoțional sever. Larvele muștei tumbu pot fi provocate să iasă dacă porul este acoperit cu vaselină sau cu altă substanță ocluzivă. Îndepărtarea poate fi facilitată de injectarea unui anestezic local în țesutul adiacent, dar adesea este necesară excizia chirurgicală, deoarece unele specii prezintă spini orientați în sus, care fixează larva pe loc.

Larvele tăunului de cal, *Gasterophilus intestinalis*, nu se maturează după ce au penetrat pielea omului, dar migrează în epiderm timp de săptămâni. Erupția pruriginoasă și serpiginoasă consecutivă se aseamănă cu larva migrans cutanată produsă de anchilostome (Cap. 126). Călăreții se infectează când ouăle depuse pe flancurile calului se cuibăresc pe picioarele dezvelite ale călărețului. Larvele tăunului bovinelor produc o invazie mai profundă, cu tumefacții asemănătoare furunculelor, iar larvele de *Cuterebra* al iepurelui sau al rozătoarelor determină uneori miază dermică sau traheopulmonară.

Unele muște sunt atrase de sânge și de puroi, iar larvele lor nou eclozate pătrund în plăgi sau prin tegumentul afectat. Larvele tăunului verde rămân de obicei superficiale și limitate la țesutul necrozat, dar uneori, „larve chirurgicale" special pregătite sunt utilizate intenționat pentru debridarea plăgilor. Viermii șurub și larvele muștelor de carne invadează țesuturile viabile mai profund, producând leziuni mari, supurative. Larvele care infestează plăgile pot infesta și cavități ale corpului precum gura, nasul, urechile, sinusurile, anusul, vaginul și tractul urinar inferior, în special la

pacienții în stare de inconștiență sau debilitați. Consecințele variază de la colonizarea inofensivă până la distrugerea nasului, meningită și surditate. Tratamentul constă în îndepărtarea larvelor insectelor și debridarea țesutului.

Larvele insectelor responsabile de miaza furunculoasă și de miaza plăgilor pot produce și miază oftalmică. Sechelele cuprind noduli ai pleoapei, dezlipirea retiniană și distrugerea globului ocular. De cele mai multe ori larvele sunt găsite în materiile fecale ale oamenilor ca rezultat al depozitării de larve de către muștele de carne pe materiile fecale recent eliminate.

PENTASTOMIAZA



Pentastomidele (viermii cu limbă) populează căile respiratorii ale reptilelor și ale mamiferelor carnivore. Infestația umană cu *Linguatula serrata* este frecventă în Orientul Mijlociu și se produce consecutiv ingestiei stadiilor larvare închistate în ficatul crud sau în ganglionii limfatici ai oilor și ai caprelor – gazdele intermediare. Larvele migrează în nazofaringe și produc un sindrom acut autolimitat cunoscut sub denumirea de *Jalzun* sau *Marrara,* caracterizat prin durere și mâncărime a gâtului și a urechilor, tuse, disfonie, disfagie și dispnee. Edemul sever poate produce obstrucție, necesitând traheostomie; a fost descrisă și invazia oculară. Larvele – cu valoare diagnostică – au lungimea ≤10 mm și apar în secrețiile nazale abundente sau în lichidul de vărsătură. Oamenii se infestează cu *Armillifer armillatus* prin ingestia ouălor din băuturile sau din produsele alimentare contaminate sau prin manipularea gazdei definitive, pitonul african. Larvele se închistează în diverse organe, producând rareori simptome. Chisturile necesită ocazional excizia chirurgicală, odată cu creșterea acestora în dimensiuni, dar de regulă sunt întâlnite ca o constatare întâmplătoare la autopsie. Leziunile induse de paraziți pot fi interpretate eronat ca malignitate, diagnosticul corect fiind confirmat histopatologic. Au fost raportate sindroame de larva migrans cutanată produse de alte pentastome în sud-estul Asiei și în America Centrală.

INFESTAȚIILE CU LIPITORI

Lipitorile importante din punct de vedere medical sunt viermi anelizi, care se prind de gazdele lor prin fălci tăietoare chitinoase și extrag sângele cu ventuze musculare. Lipitoarea medicală, *Hirudo medicinalis*, este folosită încă pentru reducerea congestiei venoase din jurul lambourilor chirurgicale sau din părți ale corpului reimplantate. Această tehnică este complicată de sângerare refractară, infecția plăgii, mionecroză și septicemia provocată de *Aeromonas hydrophila,* care colonizează gulerașele lipitorilor disponibile în comerț.

Lipitorile acvatice ubicuitare, care parazitează peștii, broaștele și broaștele țestoase, se atașează ușor de tegumentul ființelor umane și le sug sângele cu aviditate. Mai cunoscute sunt lipitorile de pământ, care trăiesc în vegetația umedă din pădurile tropicale. Atașarea este de regulă nedureroasă. Hirudina, un anticoagulant puternic secretat de lipitoare, produce o sângerare continuă după ce lipitoarea s-a desprins. Vindecarea plăgii este lentă, iar infecțiile bacteriene nu sunt rare. Câteva specii de lipitori acvatice din Africa, Asia și sudul Europei pot ajunge în cavitatea bucală, în nas și în tractul urogenital, fixându-se de suprafețele mucoase profund, până la nivelul esofagului și al traheii. Lipitorile atașate pe suprafețele externe se desprind singure după ce s-au umflat, dar îndepărtarea poate fi grăbită prin raclajul delicat al ventuzelor anterioare și posterioare și tracțiune ușoară sau prin aplicarea de alcool, sare, oțet, repelent pentru insecte ori a unui instrument fierbinte pe lipitoare. Lipitorile atașate pe suprafețele interne pot fi desprinse prin expunerea la gargare cu soluție salină sau pot fi îndepărtate cu o pensă.

MUȘCĂTURILE DE PĂIANJEN

Dintre cele peste 30 000 de specii cunoscute de păianjeni, doar aproximativ 100 se apără agresiv și au colți suficient de lungi pentru a penetra tegumentul uman. Veninul utilizat de păianjeni pentru a-și imobiliza și digera prada poate cauza necroză tegumentară și toxicitate sistemică. În timp ce mușcăturile majorității păianjenilor sunt dureroase, dar nu periculoase, otrăvirea cu veninul păianjenilor bruni sau vioară (specia *Loxosceles*), văduva neagră (specia *Latrodectus*) și al altor specii este posibil letală. Trebuie încercată identificarea păianjenului agresor, deoarece există tratamente specifice pentru mușcăturile păianjenului văduva neagră și ale păianjenului brun și fiindcă leziunile atribuite păianjenilor sunt datorate frecvent altor cauze. Cu excepția cazurilor în care pacientul observă efectiv un păianjen în timp ce mușcă sau se îndepărtează de la locul mușcăturii, leziunile raportate ca fiind cauzate de mușcăturile de păianjen sunt de cele mai multe ori alt tip de leziune sau infecții cauzate de bacterii, precum *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent.

Mușcăturile de păianjen pustnic și arahnidismul necrozant

Păianjenii pustnici maro se întâlnesc în principal în sudul și în vestul mijlociu al Statelor Unite, iar speciile înrudite – în cele două Americi, în Africa și în Orientul Mijlociu. Majoritatea mușcăturilor acestora produc o leziune minimă, cu edem și eritem. În schimb, inocularea de venin poate determina necroză severă a tegumentului și a țesutului subcutanat și hemoliză sistemică. Acești păianjeni nu sunt agresivi cu oamenii și mușcă doar dacă sunt amenințați sau presați de tegument. Se ascund sub pietre și buturugi sau în peșteri și în vizuini de animale. Invadează casele și caută ascunzișuri întunecate și retrase în cămări, în cutele hainelor, sub mobilă și vechituri din depozite, în garaje și mansarde. Deși se găsesc în număr mare în anumite locuințe, acești păianjeni mușcă rar oamenii. Adesea mușcă în timp ce victima se îmbracă, iar sediul mușcăturii este mai ales pe brațe, pe gât sau pe etajul abdominal inferior.

Veninul acestor păianjeni conține o esterază, fosfatază alcalină, proteaze și alte enzime care produc necroză tisulară și hemoliză. Sfingomielinaza D, cel mai important factor dermonecrozant, se leagă de membranele celulare și stimulează chemotactismul neutrofilelor, conducând la tromboză vasculară și la reacție de tip Arthus. Inițial mușcătura este nedureroasă sau produce o senzație de înțepătură. În următoarele câteva ore locul devine dureros și pruriginos, cu indurație centrală, înconjurată de o zonă palidă de ischemie

și o zonă de eritem. În majoritatea cazurilor leziunea se vindecă fără tratament în doar câteva zile. În cazurile severe eritemul difuzează și centrul leziunii devine hemoragic și necrozat, cu o bulă supraiacentă. Se formează o escară neagră, care se desprinde câteva săptămâni mai târziu, lăsând un ulcer care în final se poate transforma într-o cicatrice deprimată. Vindecarea se produce în ≤6 luni, dar poate dura chiar până la 3 ani dacă este interesat țesutul adipos. Complicațiile locale includ lezarea nervilor și infecția secundară. În maximum 72 de ore de la mușcătură pot apărea febră, frisoane, astenie, cefalee, greață, vărsături, mialgii, artralgii, rash maculo-papulos și leucocitoză. În cazuri rare, complicațiile acute precum anemia hemolitică, hemoglobinuria și insuficiența renală sunt fatale.

TRATAMENT Mușcăturile de păianjen pustnic

Tratamentul inițial include repaus, gheață, compresie și ridicarea membrului. Dacă sunt indicate, trebuie să se administreze analgezice, antihistaminice, antibiotice și profilaxia antitetanos. După ce semnele de inflamație acută cedează, pot fi necesare debridarea și mai târziu, grefarea de piele, dar excizia chirurgicală imediată a plăgii este dăunătoare. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru semne de hemoliză, insuficiență renală și alte complicații sistemice.

Mușcăturile de păianjen văduva neagră

Păianjenul văduva neagră, cel mai bine cunoscut și frecvent întâlnit în sud-estul Statelor Unite, măsoară ≤1 cm în lungimea corpului și 5 cm în deschiderea picioarelor, este negru strălucitor și are un desen în formă de clepsidră roșie pe abdomenul ventral. Alte specii periculoase de *Latradectus* se întâlnesc în alte regiuni temperate și subtropicale ale globului. Mușcătura femelei de păianjen văduva neagră este notorie prin efectul neurotoxinei sale puternice.

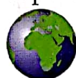
Acești păianjeni își țes pânzele sub pietre, buturugi, plante sau grămezi de pietre ori în locurile întunecoase din hambare, garaje și alte dependințe. Mușcăturile sunt mai frecvente vara și la începutul toamnei și se produc când pânza este afectată sau când păianjenul este prins ori provocat. Mușcătura inițială trece neobservată sau este percepută ca o înțepătură usturătoare. Prezența urmelor de colți este rară. Veninul injectat nu produce necroză locală și unele persoane nu dezvoltă alte simptome. α-latrotoxina, cea mai activă componentă a veninului, se leagă ireversibil de nervi și determină eliberarea și în final depleția de acetilcolină, noradrenalină și alți neurotransmițători din terminațiile presinaptice. În 60 de minute, la sediul mușcăturii apar crampe dureroase, care apoi se generalizează, cuprinzând mușchii extremităților și ai trunchiului. Rigiditatea extremă a musculaturii abdominale și durerea intensă pot sugera peritonita, dar abdomenul nu e sensibil la palpare. Durerea începe să cedeze în primele 12 ore, dar poate recidiva în câteva zile sau săptămâni înainte de rezoluția spontană. Alte aspecte includ hipersalivație, diaforeză, vomă, hipertensiune, tahicardie, dispnee, anxietate, cefalee, astenie, fasciculații, parestezii, hiperreflexie, retenție urinară, contracții uterine și travaliu prematur. S-au raportat rabdomioliză și insuficiență renală, iar stopul respirator, hemoragia cerebrală sau insuficiența cardiacă pot fi fatale, în special la persoanele foarte tinere, la cele vârstnice sau la cele cu debilități.

TRATAMENT Mușcăturile de păianjen văduva neagră

Tratamentul constă în repaus, gheață, compresie și ridicarea membrului și profilaxie antitetanică. Hipertensiunea care nu răspunde la analgezice și antispastice (precum benzodiazepine sau metocarbamol) necesită medicație antihipertensivă specifică. Eficiența antiveninului este controversată. Din cauza riscului de anafilaxie și boală a serului, antiveninul trebuie rezervat cazurilor severe care implică stop respirator, hipertensiune arterială necontrolabilă, convulsii sau sarcină.

Mușcăturile de tarantule și alți păianjeni

Tarantulele sunt păianjeni păroși, dintre care 30 de specii se găsesc în SUA, mai ales în sud-vest. Tarantulele care au devenit „animale de casă" populare sunt în general specii importate. Tarantulele mușcă doar când sunt amenințate și nu cauzează leziuni mai severe decât înțepătura de albină, dar veninul lor provoacă ocazional durere profundă și inflamație. Unele specii sunt acoperite de perișori iritanți, care se desprind cu miile când păianjenul amenințat își freacă picioarele posterioare de abdomenul dorsal. Acești perișori pătrund prin tegumentul uman și produc papule pruriginoase care persistă câteva săptămâni. Manevrarea fără mănuși sau nespălarea mâinilor după manevrarea tarantulei Trandafirul Chilian, un păianjen de companie frecvent întâlnit, a dus la contaminarea ochilor cu perișori și la inflamație oculară importantă. Tratamentul mușcăturilor constă în toaletă locală și ridicarea zonei mușcate, profilaxie antitetanică și administrarea de analgezice. Antihistaminicele și glucocorticoizii topici sau sistemici se administrează pentru expunerea la perișorii iritanți.



Atrax robustus, păianjenul cu pânză-pâlnie din Sydney, Australia, și speciile *Phoneutria*, păianjenii de banană sud-americani, sunt printre cei mai periculoși păianjeni din lume din cauza comportamentului lor agresiv și a neurotoxinelor puternice. Inocularea de venin de către *A. robustus* cauzează un sindrom neuromotor rapid progresiv, care poate fi fatal în două ore. Mușcătura păianjenilor de banană provoacă durere locală severă, urmată de simptome sistemice profunde și paralizie respiratorie, care poate duce la deces în 2-6 ore. Sunt disponibile antiveninuri specifice pentru mușcătura fiecăruia dintre acești păianjeni. Păianjenul cu sac galben (*Cheiracanthium*) se găsește în locuințele din toată lumea. Mușcătura sa, deși dureroasă, produce în general eritem discret, edem și prurit.

ÎNȚEPĂTURILE DE SCORPION

Scorpionii sunt arahnide care se hrănesc cu artropodele ce trăiesc pe sol și cu șopârle mici, pe care le paralizează injectându-le venin cu un ac din vârful cozii. Înțepăturile dureroase, dar relativ inofensive ale scorpionilor trebuie

deosebite de otrăvirile potențial letale produse de aproximativ 30 din cele circa 1 000 de specii cunoscute care cauzează peste 5 000 de decese anual pe întregul glob. Scorpionii se hrănesc noaptea și rămân ascunși pe parcursul zilei în crăpături sau găuri, sub lemne, scoarțe de copac sau pietre de pe sol. Ei caută locuri răcoroase sub clădiri și intră adesea în case, unde se ascund în pantofi, în haine sau în așternuturi sau intră în instalațiile sanitare și canalizări în căutare de apă. Scorpionii înțeapă ființele umane doar când sunt provocați.

Dintre cele aproximativ 40 de specii de scorpioni din SUA, doar scorpionul de scoarță (*Centruroides sculpturatus* sau *C. exilicanda*) produce un venin care poate fi letal. Acest venin conține neurotoxine care determină canalele de sodiu să rămână deschise și neuronii să se descarce repetitiv. Aceste inoculări de venin sunt însoțite de regulă de inflamație redusă, dar de durere accentuată și parestezii, iar hiperestezia poate fi accentuată prin lovituri ușoare asupra zonei afectate (testul lovirii). Aceste simptome difuzează curând spre alte localizări; în câteva ore apar disfuncția nervilor cranieni și hiperexcitabilitatea mușchilor scheletici. Pacientul se prezintă cu neliniște, vedere încețoșată, mișcări oculare anormale, salivație profuză, lăcrimare, rinoree, vorbire îngreunată, incapacitatea de a gestiona secrețiile, diaforeză, greață și vărsături. Spasmele musculare, mișcările sacadate și tremurăturile pot fi confundate cu convulsiile. Complicațiile includ tahicardie, aritmii, hipertensiune, hipertermie, rabdomioliză și acidoză. Simptomele ating severitatea maximă în circa 5 ore și cedează în decurs de una-două zile, deși durerea și paresteziile pot persista săptămâni. Stopul respirator fatal este mai frecvent la copiii mici și la vârstnici.



Intoxicațiile cu venin de *Leiurus quinquestriatus* din Orientul Mijlociu și din Africa de Nord, de *Mesobuthus tamulus* din India și de speciile *Androctonus* de-a lungul litoralului mediteranean și din Africa de Nord și Orientul Mijlociu și de *Tityus serrulatus* din Brazilia provoacă eliberarea masivă de catecolamine endogene, cu crize hipertensive, aritmii, edem pulmonar și leziuni miocardice. Consecutiv înțepăturii de *Tityus trinitatis* în Trinidad apare pancreatita acută, iar înțepăturile de scorpioni *Parabuthus* și *Buthotus* din Africa de Sud se complică cu toxicitate asupra sistemului nervos central. Înțepăturile de *Hemiscorpius lepturus* din Iran pot fi urmate de necroză tisulară și hemoliză.

Înțepăturile majorității celorlalte specii provoacă imediat durere locală pătrunzătoare, urmată de edem, echimoză și senzație de arsură. Aceste simptome se remit tipic în câteva ore și pielea nu se descuamează. Uneori apar reacții alergice la venin.

TRATAMENT **Înțepăturile de scorpion**

Identificarea scorpionului agresor este utilă în planificarea tratamentului. Înțepăturile de specii neletale necesită cel mult aplicații cu gheață, analgezice sau antihistaminice. Deoarece majoritatea victimelor suferă doar un disconfort local, pot fi îngrijite la domiciliu, cu indicația de a reveni în serviciul de urgență dacă apar semne de disfuncție a nervilor cranieni sau neuromusculară. Terapia de susținere agresivă și utilizarea judicioasă a antiveninului pot reduce sau elimina mortalitatea în intoxicațiile mai severe. Menținând pacientul calm și aplicând pansamente compresive și împachetări reci la locul înțepăturii, se micșorează absorbția veninului. O perfuzie i.v. continuă cu midazolam controlează agitația, mișcările și contracturile musculare involuntare produse de înțepăturile de scorpion. Este necesară monitorizarea atentă în timpul administrării acestui medicament și a altor sedative sau narcotice la persoanele cu simptome neuromusculare, din cauza riscului de stop respirator. Hipertensiunea și edemul pulmonar răspund la nifedipină, nitroprusiat, hidralazină sau prazosin, iar bradiaritmiile pot fi controlate cu atropină.

Preparatele comerciale de antiveninuri sunt disponibile în câteva țări pentru unele dintre cele mai periculoase specii. Un antivenin împotriva *C. sculpturatus* (neaprobat încă de FDA) este disponibil ca medicament de cercetare doar în Arizona. Administrarea i.v. de antivenin ameliorează rapid disfuncția nervilor cranieni și simptomele musculare, dar nu influențează durerea și paresteziile. Avantajele antiveninului de scorpion nu au fost stabilite prin studii clinice controlate.

ÎNȚEPĂTURILE DE HIMENOPTERE

Insectele care înțeapă pentru a-și apăra coloniile sau pentru a-și stăpâni prada aparțin ordinului Hymenoptera, care include albinele, viespile, bărzăunii, viespile galbene și furnicile. Veninurile lor conțin o gamă largă de amine, peptide și enzime responsabile de reacțiile locale și sistemice. Deși efectul toxic al înțepăturilor multiple poate fi fatal, aproape toate cele maximum 100 de decese anual cauzate de înțepăturile de himenoptere în SUA sunt rezultatul reacțiilor alergice.

Înțepăturile de albine și viespi

Albinele de miere își pierd în timpul înțepăturii aparatul vulnerant și sacul cu venin atașat și ulterior mor, în timp ce alte albine, furnicile și viespidele pot să înțepe de mai multe ori succesiv. Albinele de miere obișnuite (*Apis mellifera*) și bondarii (*Bombus* și alte genuri) atacă în general doar când colonia este deranjată. Albinele africanizate însă răspund mai agresiv la cea mai mică provocare. După introducerea lor în Brazilia în 1957, aceste „albine ucigașe" s-au răspândit prin America de Sud și Centrală și în sudul și vestul Statelor Unite.

Veninul albinelor și al viespilor este produs în glandele situate la capătul posterior al abdomenului și este expulzat rapid prin contracția mușchilor săculeților cu venin, care au o capacitate de până la 0,1 ml. Veninurile diferitelor specii de himenoptere sunt distincte din punct de vedere biochimic și imunologic. Efectele toxice directe sunt mediate de amestecuri de compuși cu greutate moleculară mică, precum serotonina, histamina și acetilcolina și câteva kinine. Toxinele polipeptidice din veninul albinei melifere includ melitina, care lezează membranele celulare, proteina care degranulează mastocitele; apamina, o neurotoxină; și adolapina, cu efect antiinflamator. Enzimele din venin includ hialuronidaza, care permite difuzarea altor compuși ai veninului, și fosfolipazele, care pot constitui alergenii majori ai

veninului. Pare să existe o slabă sensibilizare încrucișată între veninurile de albină și cele de viespe.

Înțepăturile necomplicate produc imediat durere și o reacție eritemato-papuloasă, edem local și inflamație care cedează în câteva ore. Înțepăturile insectelor înghițite accidental pot induce edem al căilor aeriene superioare, potențial letal. Înțepăturile multiple pot cauza vomă, diaree, edem generalizat, dispnee, hipotensiune și colaps. Rabdomioliza și hemoliza intravasculară pot cauza insuficiență renală. Decesul cauzat de efectele directe ale veninului s-a produs după 300-500 de înțepături de albină.

Reacțiile locale importante care difuzează la ≤10 cm în jurul sediului înțepăturii în 24-48 de ore nu sunt neobișnuite. Aceste reacții pot semăna cu celulita, dar sunt cauzate mai degrabă de hipersensibilitate decât de infecția secundară. Astfel de reacții tind să recidiveze la expunerea ulterioară, dar uneori sunt însoțite de anafilaxie și nu sunt prevenite de imunoterapia cu venin.

O proporție estimată la 0,4-4% din populația SUA prezintă reacții de hipersensibilitate imediată la înțepăturile de insecte și 15% pot avea sensibilitate asimptomatică, manifestată prin teste cutanate pozitive. Persoanele care suferă reacții alergice severe prezintă probabil reacții similare după înțepăturile ulterioare; ocazional, adulții cu reacții ușoare pot avea ulterior reacții severe. Reacțiile anafilactice ușoare consecutive înțepăturilor de insecte, ca și altor cauze, constau în greață, crampe abdominale, urticarie generalizată, flushing și angioedem. Reacțiile severe, incluzând edem al căilor aeriene superioare, bronhospasm, hipotensiune și șoc, pot fi rapid fatale. Reacțiile severe încep de regulă în decurs de 10 minute de la înțepătură și doar rareori se dezvoltă după 5 ore.

TRATAMENT **Înțepăturile de albine și viespi**

Acele de albine îngropate în piele trebuie îndepărtate cât mai rapid posibil, pentru a limita cantitatea de venin inoculat. Acul și sacul cu venin pot fi raclate cu o lamă sau cu unghia ori smulse cu pensa. Locul înțepăturii trebuie curățat și dezinfectat și trebuie aplicată gheață, pentru a încetini difuzarea veninului. Ridicarea locului afectat și administrarea de analgezice, antihistaminice orale și loțiune topică cu calamină ameliorează simptomele. Reacțiile locale importante pot necesita o cură scurtă de terapie orală cu glucocorticoizi. Pacienții cu numeroase înțepături trebuie monitorizați 24 de ore pentru semne de insuficiență renală sau coagulopatie.

Anafilaxia se tratează prin injectarea s.c. a 0,3-0,5 ml de adrenalină clorhidrat în diluție 1:1 000; tratamentul se repetă la fiecare 20-30 de minute, dacă este necesar. Adrenalina i.v. (2-5 ml de soluție 1:1 0000 administrată lent) este indicată pentru șocul profund. Un garou poate încetini difuziunea veninului. Pot fi necesare antihistaminice parenteral, reechilibrarea hidroelectrolitică, bronhodilatatoare, oxigen, intubare și vasopresoare. Pacienții trebuie urmăriți timp de 24 de ore pentru recurența anafilaxiei.

Persoanele cu istoric de alergie la înțepăturile de insecte trebuie să poarte cu ei un kit pentru înțepături cu o seringă încărcată cu adrenalină, pentru autoadministrare. Acești pacienți trebuie să solicite consult medical imediat după utilizarea kitului.

Injectarea repetată de venin purificat produce anticorpi de tip IgG blocanți ca răspuns la venin și reduce incidența anafilaxiei recurente. Veninurile de albine, viespi, viespi galbene și mixte sunt disponibile în comerț pentru desensibilizare și testare cutanată. Rezultatele testelor cutanate și ale testelor RAS (*radioallergosorbent*) specifice veninurilor sunt utile în selecția pacienților pentru imunoterapie și în ghidarea pentru personalizarea unui asemenea tratament.

Înțepăturile de furnici

Furnicile roșii înțepătoare constituie o importantă problemă medicală în SUA. Furnicile roșii importate infestează statele sudice, din Texas până în Carolina de Nord, având colonii în Californa, New Mexico, Arizona și Virginia. Deranjamentele ușoare ale mușuroaielor provoacă o invazie masivă de furnici și până la 10 000 de înțepături unei singure persoane. Persoanele vârstnice sau imobilizate au risc sporit de înțepături când furnicile invadează locuințele.

Furnicile roșii se atașează de tegumentul uman prin mandibule puternice și își rotesc corpul în jurul capului în timp ce injectează repetat venin printr-un ac situat posterior. Veninul alcaloid constă din piperidine citotoxice și hemolitice și câteva proteine cu activitate enzimatică. Reacția inițială eritemato-papuloasă, arsura și pruritul cedează în aproximativ 30 de minute și în 24 de ore apare o pustulă sterilă. Pustula ulcerează în următoarele 48 de ore și ulterior se vindecă în maximum o săptămână. Zone întinse de eritem și edem cu durată de câteva zile nu sunt neobișnuite și în cazuri extreme pot comprima nervi și vase de sânge. Anafilaxia apare la ≤2% dintre indivizi și s-au raportat și convulsii și mononevrită. Înțepăturile se tratează cu aplicații de gheață, glucocorticoizi topici și antihistaminice orale. Infecția bacteriană poate fi prevenită acoperind pustulele cu bandaje și unguente cu antibiotice. Pentru reacțiile anafilactice sunt indicate adrenalina și măsurile de susținere. Extractele din întregul corp al furnicii sunt disponibile pentru testare cutanată și imunoterapie, care pare să micșoreze rata reacțiilor anafilactice.

Vestul Statelor Unite este reședința furnicilor secerătoare. Reacția locală dureroasă care urmează înțepăturii acestor furnici se extinde adesea la ganglionii limfatici și poate fi însoțită de anafilaxie.

MUȘCĂTURILE DE DIPTERE (MUȘTE ȘI ȚÂNȚARI)

În procesul hrănirii cu sânge de vertebrate, adulții unor specii de muște produc mușcături dureroase, cu reacții locale alergice, sau transmit agenți patogeni. Mușcăturile țânțarilor, ale unor musculițe mici cunoscute sub numele de „no-see-um" și ale flebotomilor (muștele de nisip) produc în mod tipic o papulă pruriginoasă.

Leziunile nodulare produse de mușcăturile musculițelor pot persista luni. Mușcătura micilor musculițe negre cu cocoașă (simuliide) lasă o lacerație care sângerează și o

plagă dureroasă și pruriginoasă care se vindecă lent; uneori urmează limfadenopatie regională, febră sau anafilaxie. Muștele larg răspândite, incluzând muștele de cerb și muștele de cal, precum și muștele țețe din Africa, sunt muște mari, cu lungimea ≤25 mm, care atacă în timpul zilei și produc înțepături mari, dureroase și sângerânde.

TRATAMENT Mușcăturile de muște și țânțari

Tratamentul mușcăturilor de muște este simptomatic. Aplicarea topică de agenți antipruriginoși, glucocorticoizi sau loțiuni antiseptice poate diminua pruritul și durerea. Reacțiile alergice pot necesita antihistaminice orale. Antibioticele pot fi necesare pentru plăgile mari care se infectează secundar.

MUȘCĂTURILE DE PURICI

Puricii care înțeapă frecvent oamenii cuprind puricii de câine și de pisică (specii de *Ctenocephalides*) și puricele de șobolan (*Xenopsylla cheopis*), care trăiesc în cuiburile și în culcușurile gazdelor lor. Persoanele sensibilizate dezvoltă papule pruriginoase și eritematoase, urticarie și uneori vezicule și suprainfecție bacteriană la locul înțepăturii. Tratamentul constă în antihistaminice și antipruriginoase.

Infestațiile cu purici sunt eliminate prin curățarea frecventă a locurilor de culcuș și a așternuturilor gazdelor și prin pulverizarea insecticidelor de contact. Infestațiile cu purici în locuințe pot fi evitate dacă animalele de companie sunt tratate cu agenți antiparazitari veterinari și cu reglatori ai creșterii insectelor.

Tunga penetrans, ca și alți purici, este o insectă fără aripi, turtită lateral, hematofagă. Cunoscut și ca puricele chigoe sau puricele de nisip, trăiește în regiunile tropicale din Africa și în Americi. Adulții trăiesc pe solul nisipos și sapă sub piele între degetele de la picioare, sub unghii sau pe tălpile picioarelor goale. Puricii se umplu cu sânge și cresc de la dimensiunea unei gămălii de ac la cea a unui bob de mazăre în decurs de două săptămâni. Leziunile sunt asemănătoare cu o pustulă albicioasă, cu o depresiune centrală neagră, putând fi pruriginoase sau dureroase. Complicațiile ocazionale cuprind tetanosul, infecțiile bacteriene și autoamputarea degetelor de la picioare. Tungiaza este tratată prin îndepărtarea puricelui intact cu un ac sau cu o lamă de bisturiu sterile, vaccinare antitetanică și aplicarea topică de antibiotice.

MUȘCĂTURILE DE HEMIPTERE (PLOȘNIȚE ADEVĂRATE)

O serie de ploșnițe adevărate din familia Reduviidae produc mușcături care provoacă reacții alergice și uneori sunt dureroase. Ploșnițele cu nas conic (subfamilia Triatominae), denumite astfel datorită capetelor lor alungite, includ gândacii asasin și ploșnițele roată (*Arilus cristatus*), care se hrănesc cu alte insecte și înțeapă vertebratele numai pentru a se apăra, și ploșnițele care sărută (*Triatoma megista*), nocturne, care de regulă se hrănesc cu sânge de vertebrate. Mușcăturile celor din urmă sunt nedureroase. Reacția la asemenea mușcături depinde de sensibilizarea precedentă și include papule sensibile și pruriginoase, leziuni veziculoase și buloase, urticarie gigantică, febră, limfadenopatie și anafilaxie. Persoanele cu reacții anafilactice la mușcăturile de reduviide trebuie să aibă un kit cu adrenalină disponibil. Ploșnițele de pat cosmopolite (specia *Cimex*) se ascund în saltele, în lemnăria patului și în alte tipuri de mobilă, în pereți, în ramele tablourilor sau sub tapet. Ploșnițele de pat au reapărut, atingând recent un număr și o răspândire nemaiîntâlnite de la mijlocul secolului XX. Aceste ploșnițe apar frecvent în case, în camere de cămin, în hoteluri și pe navele de croazieră. Ziua se ascund, iar noaptea se hrănesc cu sânge. Mușcătura lor nu este dureroasă, dar persoanele sensibilizate dezvoltă eritem, prurit și papule în jurul unui punct central hemoragic. Nu se cunosc agenți patogeni transmiși de ploșnița de pat.

MUȘCĂTURILE DE CHILOPODE ȘI DERMATITA PRODUSĂ DE MIRIAPODE

Colții chilopodelor din genul *Scolopendra* pot să penetreze tegumentul uman și să elibereze un venin care produce durere intensă cu caracter de arsură, edem, eritem și limfangită. Ocazional s-au descris amețeli, greață și anxietate și s-au raportat rabdomioliză și insuficiență renală. Tratamentul include toaleta locală, aplicarea de comprese reci, analgezice orale sau infiltrații locale cu lidocaină și profilaxia antitetanos.

Miriapodele, spre deosebire de scolopendre, nu mușcă, dar unele secretă lichide cu rol defensiv care ard pielea și îi modifică culoarea. Tegumentul afectat devine maro peste noapte și poate prezenta vezicule și exfoliere. Secrețiile în ochi pot cauza durere intensă și inflamație ce poate duce la ulcerația corneei și cecitate. Tratamentul constă în spălarea cu mari cantități de apă sau ser fiziologic, utilizarea de analgezice și îngrijirea locală a tegumentului denudat.

ÎNȚEPĂTURILE ȘI DERMATITA PRODUSE DE OMIZI

Suprafața omizilor câtorva specii de fluturi este acoperită cu perișori sau spini care produc iritare mecanică și pot conține sau pot fi acoperite cu venin. Contactul cu astfel de omizi produce imediat senzație de arsură, urmată de inflamație locală și eritem, și ocazional de limfadenopatie regională, greață, vărsături și cefalee; șocul, convulsiile și coagulopatia sunt complicații rare. În SUA dermatita este cel mai frecvent asociată cu larvele fluturilor io (*Automeris io*), precum și cu omizile fluturilor pisică (*Cerula vinula*), omizile cu șa (*Acharia stimulea*) și omizile fluturilor cu coadă maro (*Euproctis chrysorrhoea*). Contactul chiar și numai cu perișorii detașați de pe corpul altor omizi, precum omida păroasă a stejarului (*Lymantria dispar*), poate produce mai târziu un rash pruriginos urticarian sau papulos. Spinii pot fi depozitați pe trunchiul arborilor ori în rufele aflate la uscat sau pot fi purtați de vânt, cauzând iritarea ochilor și a căilor aeriene superioare. Tratamentul înțepăturilor de omizi constă în aplicarea repetată de bandă adezivă sau de scotch pentru a îndepărta perișorii, care ulterior pot fi identificați la microscop. Aplicațiile locale de gheață, steroizii topici și antihistaminicele orale ameliorează simptomele.



VEZICAREA PRODUSĂ DE GÂNDACI



Când sunt deranjate, cantaridele sau gândacii-de-frasin (*Lytta vesicatoria*) elimină cantaridina, o toxină cu greutate moleculară mică, ce produce vezicule cu perete subțire măsurând ≤ 5 cm în diametru, la 2-5 ore după contactul cu insecta. Veziculele nu sunt dureroase sau pruriginoase dacă nu sunt sparte și se remit fără tratament în maximum 10 zile. Consecutiv expunerii neobișnuite la doze mari de cantaridină poate să apară nefrita. Contactul se produce când oamenii stau pe sol, muncesc în grădină sau mânuiesc în mod deliberat aceste insecte. Hemolimfa anumitor stafilinide conține pederină, un vezicant puternic. Când aceste insecte sunt strivite sau atinse de piele, lichidul eliberat poate provoca leziuni eritematoase și buloase. Acești gândaci se întâlnesc pe tot globul, dar sunt mai numeroși și problematici în unele părți din Africa și Asia. Leziunile oculare sunt frecvente în urma impactului cu gândacii aflați în zbor sau prin transferul lichidului vezicant de pe mâini. Tratamentul este necesar rareori, deși veziculele rupte trebuie menținute curate și bandajate.

INFESTAȚIILE ILUZORII

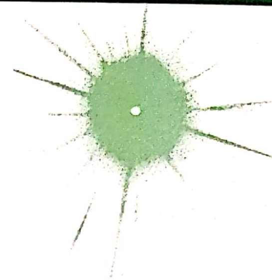
Convingerea nefondată a unor pacienți că sunt infestați cu artropode sau alți paraziți este o afecțiune extrem de dificil de tratat și din păcate nu este rară. Pacienții acuză infestații ale pielii, ale hainelor sau ale casei și descriu senzația că se mișcă ceva în sau pe pielea lor. Acuzele de prurit și mușcături de insecte sunt însoțite adeseori de excoriații. Pacienții aduc drept dovadă a infestării specimene care sunt identificate microscopic ca artropode care se hrănesc cu vegetale sau peridomestice, fragmente de tegument, materii vegetale sau obiecte neînsuflețite. Este imperios necesar să fie excluse infestările reale și mușcăturile artropodelor, endocrinopatiile, neuropatiile, utilizarea de droguri, iritanții ambientali (de ex. fragmente sau fire de izolare a geamurilor) și alte cauze de furnicături și înțepături. Adesea, astfel de pacienți merg repetat la consultații medicale, nu acceptă explicații alternative pentru simptomele lor și își exacerbează disconfortul prin autotratament. În tratarea acestei afecțiuni, administrarea de pimozidă sau alți agenți psihotropi este mai eficientă decât psihoterapia.

MULȚUMIRI

Adresăm mulțumiri lui James H. Maguire pentru contribuția substanțială la acest capitol din edițiile precedente ale tratatului Harrison – Principiile Medicinei interne.

ANEXĂ

ANALIZE DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ



Alexander Kratz ■ Michael A. Pesce ■ Robert C. Basner ■ Andrew J. Einstein

Anexa conține tabele cu valorile de referință pentru analizele de laborator, în special din probe biologice, și pentru testele funcționale speciale. Variați factori pot influența valorile de referință. Aceste variabile includ populația studiată, durata și mijlocul de transport al probelor, metodele și aparatura de laborator, chiar și tipul de recipient utilizat pentru recoltarea probei. Intervalele de referință sau „normale" din această anexă pot să nu fie adecvate pentru toate laboratoarele, iar aceste valori trebuie utilizate doar ca ghidare generală. Ori de câte ori este posibil, pentru interpretarea datelor de laborator trebuie utilizate valorile de referință furnizate de laboratorul care efectuează analizele. Valorile din această Anexă reflectă intervalele de referință tipice la adulți. Intervalele de referință pediatrice pot varia semnificativ față de cele de la adulți.

În alcătuirea Anexei, autorii au luat în considerare faptul că sistemul internațional de unități (SI) este utilizat în majoritatea țărilor și în anumite reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice pot continua să raporteze valorile în unități „tradiționale" sau convenționale. De aceea, în Anexă sunt furnizate ambele sisteme. Sistemul dual este utilizat și în text, cu excepția (1) acelor situații în care valorile rămân aceleași, doar terminologia este schimbată (mmol/L pentru meq/L sau UI/L pentru mUI/mL) când sunt date doar unitățile în SI; și (2) a celor mai multe măsurători ale presiunii (presiunile sangvină și a LCR), când sunt utilizate unitățile tradiționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte situații din text, unitatea SI este urmată de unitatea tradițională între paranteze.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU ANALIZELE DE LABORATOR

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Activitatea ADAMTS 13	P	≥0,67	≥0,67%
Activitatea inhibitorului ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤0,4 U
Agregarea plachetară	PRP	Neaplicabil	>65% agregare ca răspuns la adenozina difosfat, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic
Anticorpii ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤18 U
Anticorpii antifosfolipidici			
Anticorpii anticardiolipinici	S		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
Procedura de neutralizare a plachetelor	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (testul pentru anticoagulantul lupic)	P	Negativ	Negativ
Testul cu venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Anticorpii induși de heparină în trombocitopenie	P	Negativ	Negativ
Antigenul factorului von Willebrand (vWF) (factorul VIII: antigenul R)			
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Antiplasmina alfa$_2$	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigenică		230-390 mg/L	23-39 mg/dL
Funcțională		0,7-1,30 U/L	70-130%
Cofactorul ristocetină (factorul von Willebrand funcțional)	P		
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Concentrația medie de hemoglobină în reticulocite (CH)	SI	24-36 pg	24-36 pg
Concentrația medie de hemoglobină globulară	SI	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Conținutul de hemoglobină al reticulocitelor	SI	>26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
D-dimeri	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU
Durata de viață a eritrocitului	SI		
Marcat cu crom, timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$)		25-35 de zile	25-35 de zile
Supraviețuire normală		120 de zile	120 de zile
Electroforeza hemoglobinei	SI		
Alte hemoglobine în afară de A, A$_2$ sau F		Absent	Absent
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A$_2$		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0-0,02	0-2%
Eozinofile totale	SI	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Evaluarea anti-Xa (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid (Orgaran)		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 kUI/L
Heparina cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 kUI/L
Heparina nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 kUI/L
Evaluarea prekalikreinei	P		Fără deficiențe detectate
Factorul II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul IX	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul V	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul X	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XI	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XII	P	0,50-1,50	50-150%

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Factorul XIII	P	Neaplicabil	Prezent
Fibrinogen	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fracția trombocitelor imature (IPF)	SI	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	SI		
Directă		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indirectă		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (eritrocitară)	SI	<2400 s	<40 min
Hematocritul	SI		
Bărbați adulți		0,388-0,464	38,8-46,6
Femei adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobina			
Plasmatică	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sânge integral	SI		
Bărbați adulți		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Femei adulte		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL
Hemoglobina globulară medie (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/celulă	26,7-31,9 pg/celulă
Hemoleucograma	SI		
Numărătoarea absolută			
Neutrofile		1,42-6,34 x 10^9/L	1420-6340/mm^3
Forme imature		0-0,45 x 10^9/L	0-450/mm^3
Limfocite		0,71-4,53 x 10^9/L	710-4530/mm^3
Monocite		0,14-0,72 x 10^9/L	140-720/mm^3
Eozinofile		0-0,54 x 10^9/L	0-540/mm^3
Bazofile		0-0,18 x 10^9/L	0-180/mm^3
Numărătoarea relativă			
Neutrofile		0,40-0,70	40-70%
Forme imature		0,0-0,05	0-5%
Limfocite		0,20-0,50	20-50%
Monocite		0,04-0,08	4-8%
Eozinofile		0,0-0,06	0-6%
Bazofile		0,0-0,02	0-2%
Hemoliza cu sucroză	SI	<0,1	<10% hemoliză
Inhibitorul activatorului de plasminogen-1	P	4-43 μg/L	4-43 ng/mL
Lărgimea distribuției eritrocitare	SI	<0,145	<14,5%
Leucocite			
Fosfataza alcalină (LAP)	SI	0,2-1,6 μkat/L	13-100 μ/L
Număr (WBC)	SI	3,54-9,06 x 10^9/L	3,54-9,06 x 10^3/mm^3
Măduva hematogenă: vezi Tabelul 7			
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezentă numai mucină de tip I
Multimerii factorului von Willebrand	P	Distribuție normală	Distribuție normală
Mutația G 20210 A a genei protrombinei	SI	Neaplicabil	Nu este prezentă
Numărul de eritrocite (hematii)	SI		
Bărbați adulți		4,30-5,60 x 10^{12}/L	4,30-5,60 x 10^6/mm^3
Femei adulte		4,00-5,20 x 10^{12}/L	4,00-5,20 x 10^6/mm^3
Numărul de reticulocite	SI		
Bărbați adulți		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3% eritrocite
Femei adulte		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0% eritrocite
Numărul de trombocite	SI	165-415 x 10^9/L	165-415 x 10^3/mm^3
Plasminogen	P		
Antigen		84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcțional		0,70-1,30	70-130%
Produșii de degradare ai fibrinei (fibrinogenului)	P	0-1 mg/L	0-1 μg/mL
Proteina C	P		
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,70-1,30	70-130%

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Proteina S	P		
Antigen liber		0,70-1,40	70-140%
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirină, eritrocite libere	SI	0,28-0,64 µmol/L de eritrocite	16-36 µg/dL de eritrocite
Reacția cheagului	SI	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Receptorul transferinei	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Neaplicabil	Raport >2,1
Testul drepanocitelor	SI	Negativ	Negativ
Testul de autohemoliză	SI	0,004-0,045	0,4-4,50%
Testul de autohemoliză cu glucoză	SI	0,003-0,007	0,3-0,7%
Testul eliberării de serotonină	S	<0,2 eliberare	<20% eliberare
Testul factorului inhibitor	P	<0,5 Unități Bethesda	<0,5 Unități Bethesda
Testul Ham (ser acid)	SI	Negativ	Negativ
Testul prekalikreinei	P	0,50-1,5	50-150%
Timpul de coagulare activat	SI	70-180 s	70-180 s
Timpul de liză a euglobulinei	P	7 200-14 400 s	120-240 min
Timpul de protrombină	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de sângerare		<7,1 min	<7,1 min
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activată	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Trombocite, volumul mediu	SI	6,4-11 fL	6,4-11,0 µm^3
Vâscozitate			
Plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Ser	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)	SI		
Bărbați		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Femei		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Volumul globular mediu (MCV)	SI	79-93,3 fL	79-93,3 µm^3
Volumul trombocitar mediu (MPV)	SI	9-12,95 fL	9-12,95 µm^3

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; PRP, plasmă îmbogățită cu plachete; S, ser; SI, sânge integral.

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
β-hidroxibutirat	P	60-170 µmol/L	0,6-1,8 mg/dL
11-dezoxicortizol (adult) (compus S)		0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
17-hidroxiprogesteron (adult)	S		
Bărbați		<4,17 nmol/L	<139 ng/dJ
Femei			
Faza foliculară		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Faza luteală		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	49-294 µmol/L	0,5-3,0 mg/dL
Acid uric	S		
Bărbați		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Femei		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acizi grași liberi (neesterificați)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Adenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alanin-aminotransferază (ALT, SGPT)	S	0,12-0,70 µkat/L	7-41U/L
Albumina modificată de ischemie	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Albumină	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Aldolazol	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L
Aldosteron (adult)			
Clinostatism, dietă cu conținut normal de sodiu	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ortostatism, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfa$_1$-antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfa-fetoproteină (adult)	S	0-8,5 µg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (în funcție de metodă)	S	0,34-1,6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniu, ca NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstendion (adult)	S		
Bărbați		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Femei			
Postmenopauză		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Premenopauză		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Antigenul carcinoembrionar (CEA)	S		
Fumători		0-5 µg/L	0-5 µg/L
Nefumători		0-3 µg/L	0-3 µg/L
Antigenul specific prostatic (PSA)	S	0-4 µg/L	0-4 µg/L
Antigenul specific prostatic liber	S	Cu PSA total între 4 și 10 µg/L și când PSA-ul liber este: >0,25 descrește riscul de cancer de prostată <0,10 crește riscul de cancer de prostată	Cu PSA total între 4 și 10 ng/mL și când PSA liber este: >25% descrește riscul de cancer de prostată <10% crește riscul de cancer de prostată
Apolipoproteina A-1	S		
Bărbați		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Femei		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteina B	S		
Bărbați		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Femei		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartat-aminotransferază (AST, SGOT)	S	0,20-0,65 µkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpi	S		
Anti-ADN (nativ) dublu catenar		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară			
IgG, IgA, calitativ		Negativ	Negativ
Anticorpi IgG, cantitativ		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi anti-celule musculare netede		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-celule parietale		Neaplicabil	Nedetectabil
Anticorpi anti-histonă		<1,0 U	<1,0 U
Anticorpi anti-Jo-1		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anticorpi antimitocondriali		Neaplicabil	<20 unități
Anticorpi anti-mieloperoxidază		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antineutrofilici citoplasmatici		Neaplicabil	<1:20
Anticorpi anti-proteinază 3		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antinucleari		Neaplicabil	Negativ la 1:40

(continuare pe pagina următoare)

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*			
ANALIZĂ	**SPECIMEN**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană		<35 KUI/L	<35 UI/L
Anticorpi anti-RNP		Neaplicabil	<1 U
Anticorpi anti-Scl 70		Neaplicabil	<1 U
Anticorpi anti-Smith		Neaplicabil	<1 U
Anticorpi anti-SSA		Neaplicabil	<1 U
Anticorpi anti-SSB		Neaplicabil	Negativ
Anticorpi anti-tiroglobulină		<40 KUI/mL	<40 UI/mL
Anticorpi IgG anti-centromer		≤29 UA/mL	≤29 UA/mL
Beta-2-microglobuline	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
Bilirubină	S		
Directă		1,7-6,8 μmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indirectă		3,4-15,2 μmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Totală		5,1-22 μmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	<35 kU/L	35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 Um/L
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 Um/L
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	S		
Bărbați		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Femei		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Calciu	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu ionizat	SI	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	S	45-73 μmol/L	251-406 μg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul de monoxid de carbon)	SI		
Fumători		0,04-0,09	4-9%
Nefumători		0,0-0,015	0-1,5%
Pierderea stării de conștiență și deces		>0,50	>50%
Ceruloplasmină	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetonă (acetonă)	S	Negativ	Negativ
Cistatina C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Clor	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol: vezi Tabelul 5			
Colinesterază	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complement	S		
C_3		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C_4		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complement total		60-114 unități CAE	60-144 unități CAE
Conținutul de dioxid de carbon (TCO_2)	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Conținutul de oxigen	SI		
Arterial (nivelul mării)		17-21	17-21% volum
Venos (nivelul mării)		10-16	10-16% volum
Cortizol			
orele 12-20		138-414 nmol/L	5-15 μg/dl
orele 8-20		0-276 nmol/L	0-10 μg/dl
à jeun, orele 8-12	S	138-690 nmol/L	5-25 μg/dl
Creatinină	S		
Bărbați		53-106 μmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Femei		44-80 μmol/L	0,5-0,9 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)





TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Creatinkinază (totală)	S		
Bărbați		0,87-5,0 µkat/L	51-294 U/L
Femei		0,66-4,0 µkat/L	39-238 U/L
Creatinkinază MB	S		
Fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0-0,04	0-4%
Masă		0-5,5 µg/L	0-5,5 ng/mL
Crioglobuline	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/mL
Decalajul (*gap*) anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)			
Bărbați	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1 250 ng/dL
Femei		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	S		
Bărbați (adulți)		100-6 190 µg/L	10-619 µg/dL
Femei (adulte, postmenopauză)		300-2 600 µg/L	30-260 µg/dL
Femei (adulte, premenopauză)		120-5 350 µg/L	12-535 µg/dL
Dihidrotestosteron			
Bărbați	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Femei		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamină	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforeza proteinelor serice	S	Neaplicabil	Tipar normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrină (adrenalină)	P		
Așezat		<328 pmol/L	<60 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Eritropoietină	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Bărbați		74 pmol/L	<20 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL
Faza luteală		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Mijlocul ciclului		411-1 626 pmol/L	112-443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	<59 pg/mL
Estronă	S, P		
Bărbați		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Faza luteală		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Postmenopauză		11-118 pmol/l	3-32 pg/mL
Factorul reumatoid	S	<15 kUI/L	<15 UI/mL
Feritină	S		
Bărbați		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Femei		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fier	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Fosfataza alcalină	S	0,56-1,63 µkat/L	33-96 U/L
Fosfor anorganic	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fracții proteice	S		
Albumină		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
Globulină		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
$Alfa_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
$Alfa_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Fructozamină	S	<285 umol/L	<285 umol/L
Gama-glutamiltransferază	S	0,15-0,99 µkat/L	9-58 U/L
Gastrină	S	<100 ng/L	<100 pg/mL
Gaze sangvine arteriale	SI		
$[HCO_3^-]$		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P_{CO2}		4,3-6,0 kPa	31-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P_{O2}		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Glicemie	SI	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicemie (*à jeun*)	P		
Diabet zaharat		*à jeun*, ≥7 mmol/L Un nivel la 2 ore de ≥11,1 mmol/L în timpul unui test de toleranță la glucoză *per os* Un nivel aleatoriu al glucozei ≥11,1 mmol/L la pacienții cu simptome de hiperglicemie	*à jeun*, ≥126 mg/dL Un nivel la 2 ore de ≥200 mg/dL în timpul unui test de toleranță la glucoză *per os* Un nivel aleatoriu al glucozei ≥200 mg/dL la pacienții cu simptome de hiperglicemie
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risc crescut de diabet zaharat		5,6-6,9 mmol/l	100-125 mg/dL
Globulina de legare a hormonilor tiroidieni	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL
Globulina de legare a hormonului sexual (adult)	S		
Bărbați		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Femei		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pgm/L
Gonadotropina corionică umană (HCG)	S		
În absența sarcinii		<5 UI/L	<5 mUI/mL
1-2 săptămâni postconcepție		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 săptămâni postconcepție		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 săptămâni postconcepție		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 săptămâni postconcepție		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/ml
5-10 săptămâni postconcepție		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
10-14 săptămâni postconcepție		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
Trimestrul al doilea		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Trimestrul al treilea		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobina A_{1C}	SI	0,04-0,06 fracție Hgb	4,0-5,6%
Diabet zaharat		Un nivel al hemoglobinei A_{1C} de ≥0,065 fracție Hb, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet	Un nivel al hemoglobinei A_{1C} de ≥6,5%, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet
Prediabet		0,057-0,064 fracție Hgb	5,7-6,4%

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Hemoglobina A_{1C} cu glicemia medie estimată (eAg)	SI	eAg mmol/L = 1,59 x HbA_{1C} – 2,59	eAg (mg/dL) = 27,7 x HbA_{1C} – 46,7
Homocisteină	P	4,4-10,8 μmol/L	4,4-10,8 μmol/L
Hormonul de creștere	S	0-5 μg/L	0-5 ng/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 μUI/mL
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	S, P		
Bărbați		1-12 UI/L	1-12 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		3-20 UI/L	3-20 mUI/mL
Faza luteală		1-12 UI/L	1-12 mUI/mL
Faza ovulatorie		9-26 UI/L	9-26 mUI/mL
Postmenopauză		18-153 UI/L	18-153 mUI/mL
Hormonul luteinizat (LH)	S, P		
Bărbați		2-12 U/L	2-12 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		2-15 U/L	2-15 mUI/mL
Faza luteală		0,6-19 U/L	0,6-19 mUI/mL
Faza ovulatorie		22-105 U/L	22-105 mUI/mL
Postmenopauză		16-64 U/L	16-64 mUI/mL
Hormonul paratiroidian	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Imunofixare	S	Neaplicabil	Benzi nedetectate
Imunoglobuline, cantitativ (adult)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1700 mg/dL
IgG_1	S	2,7-17,4 g/L	270-1740 mg/dL
IgG_2	S	0,3-6,3 g/l	30-630 mg/dL
IgG_3	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dl
IgG_4	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Indicele de tiroxină (liberă)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 μU/mL
Lactat	P, arterial P, venos	0,5-1,6 mmol/L 0,5-2,2 mmol/l	4,5-14,4 mg/dL 4,5-19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenază	S	2-3,8 μkat/L	115-221 U/L
Lipază	S	0,51-0,73 μkat/L	3-43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 5			
Lipoproteine (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Lipoproteine cu densitate mare (HDL) (vezi Tabelul 5)			
Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (vezi Tabelul 5)			
Magneziu	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrină	P	<0,5 nmol/L	<100 pg/mL

(continuare pe pagina următoare)

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*			
ANALIZĂ	**SPECIMEN**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Methemoglobină	SI	0,0-0,01	0-1%
Mioglobină	S		
Bărbați		20-71 μg/L	20-71 μg/L
Femei		25-58 μg/L	25-58 μg/L
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezentă numai mucină tip 1
Norepinefrină (noradrenalină)	P		
Așezat		709-4 019 pmol/L	120-680 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		650-2 426 pmol/L	110-410 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		739-4 137 pmol/L	125-700 pg/mL
N-telopeptid (cross-linkat), NTx	S		
Bărbați		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
Femei (premenopauză)		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
BCE = echivalent colagen osos			
NT-ProBNP	S, P	<125 ng/L până la 75 de ani <450 ng/L >75 de ani	<125 pg/mL până la 75 de ani <450 pg/mL >75 de ani
Osmolalitate	P	275-295 mOsmol/kg apă	275-295 mOsmol/kg apă
Osteocalcin	S	11-50 μg/L	11-50 ng/mL
Peptida C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptida natriuretică de tip B (BNP)	P	Specific pentru vârstă și sex: <100 ng/L	Specific pentru vârstă și sex: <100 pg/mL
Piruvat	P	40-130 μmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptida intestinală vasoactivă	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasiu	S	3,5-5 mmol/L	3,5-5 meq/L
Prealbumină	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonină	S	<0,1 μg/L	<0,1 ng/mL
Progesteron	S, P		
Bărbați		<3,18 nmol/L	<1 ng/mL
Femei			
Faza foliculară		<3,18 nmol/L	<1 ng/mL
Faza mezoluteală		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL
Prolactină	S		
Bărbați		53-360 μg/L	2,5-17 ng/mL
Femei		40-530 μg/L	1,9-25 ng/mL
Proteina C-reactivă	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteina C-reactivă, sensibilitate înaltă	S	Risc cardiac Scăzut: <1 mg/L Mediu:1-3 mg/L Ridicat: >3 mg/L	Risc cardiac Scăzut: <1 mg/L Mediu:1-3 mg/L Ridicat: >3 mg/L
Proteina inhibitoare a esterazei C_1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser calitativ	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Proteine Bence-Jones, ser cantitativ	S		
Kappa libere		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Lambda libere		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Raport K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Proteine totale	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirină-zinc	SI	0-400 μg/L	0-40 μg/dL
Raport protoporfirină-zinc (ZPP)/hem	SI	0-69 μmol ZPP/mol hem	0-69 μmol ZPP/mol hem

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Saturația capacității de legare a fierului	S	0,16-0,35	16-35%
Saturația de oxigen (nivelul mării)	SI	Fracție	Procent
Arterială		0,94-1	94-100%
Venoasă, braț		0,60-0,85	60-85%
Serotonină	SI	0,28-1,14 nmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedina C (IGF-1) (adult)	S		
16 ani		226-903 μg/L	226-903 ng/mL
17 ani		193-731 μg/L	193-731 ng/mL
18 ani		163-584 μg/L	163-584 ng/mL
19 ani		141-483 μg/L	141-483 ng/mL
20 de ani		127-424 μg/L	127-424 ng/mL
21-25 de ani		116-358 μg/L	116-358 ng/mL
26-30 de ani		117-329 μg/L	117-329 ng/mL
31-35 de ani		115-307 μg/L	115-307 ng/mL
36-40 de ani		119-204 μg/L	119-204 ng/mL
41-45 de ani		101-267 μg	101-267 ng/mL
46-50 de ani		94-252 μg/L	94-252 ng/mL
51-55 de ani		87-238 μg/L	87-238 ng/mL
56-60 de ani		81-225 μg/L	81-225 ng/mL
61-65 de ani		75-212 μg/L	75-212 ng/mL
66-70 de ani		69-200 μg/L	69-200 ng/mL
71-75 de ani		64-188 μg/L	64-188 ng/mL
76-80 de ani		59-177 μg/L	59-177 ng/mL
81-85 de ani		55-166 μg/L	55-166 ng/mL
Somatostatină	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron (total)	S		
Bărbați		9,36-37,10 nmol/L	270-1 070 ng/dL
Femei		0,21-2 098 nmol/L	6-86 ng/dL
Testosteron liber	S		
Bărbați (adulți)		312-1 041 pmol/L	90-300 pg/mL
Femei (adulte)		10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Tiroglobulină	S	13-318 μg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroxină totală (T_4)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 μg/dL
Tiroxină liberă (fT_4)	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Transferină	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 5)	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină liberă (fT_3)	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL
Triiodtironină totală (T_3)	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I (în funcție de metodă)	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0-0,04 μg/L	0-0,04 ng/mL
Troponina T	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0-0,01 μg/L	0-0,01 ng/mL
Uree	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acetaminofen (paracetamol)	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1320 µmol/L	>200 µg/mL
Acid micofenolic	3,1-10,9 µmol/L	1,0-3,5 ng/mL	>37 µmol/L	>12 ng/mL
Acid valproic	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amfetamină	150-220 nmol/L	23-30 ng/mL	>1 500 nmol/L	>200 ng/mL
Amikacină				
Nivel inferior	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Nivel superior	35-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
Amitriptilină/nortriptilină (total medicament)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1 800 nmol/L	>500 ng/mL
Bromuri	9,4-18,7 mmol/L	75-150 mg/dL	>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Letal			>37,5 mmol/L	>300 mg/dL
Toxicitate severă			>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Toxicitate ușoară			6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL
Carbamazepină	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>85 µmol/L	>20 µg/mL
Chinidină	6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	>19 µmol/L	>6 µg/mL
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
0-6 luni după transplant	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
>12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Transplant hepatic				
Inițiere	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Întreținere	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Transplant pulmonar				
0-6 luni după transplant	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant renal				
0-6 luni după transplant	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
>12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 µmol/L	>100 ng/mL
Cloramfenicol				
Nivel inferior	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	>46 µmol/L	>15 µg/mL
Nivel superior	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	>17 µmol/L	>5,0 µg/mL
Clozapină	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 µmol/L	>1 200 ng/mL
Cocaină			>3,3 µmol/L	>1,0 µg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3 700 nmol/mL	>1 100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	>206 µmol/L	>40 µg/mL
Desipramină	375-1 130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1 µg/mL	>7 µmol/L	>2 µg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	>9,2 µmol/L	>2,5 µg/mL
Digoxină	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2 ng/mL	>5 nmol/L	>3,9 ng/mL
Dizopiramidă	5,3-14,7 µmol/L	2-5 µg/mL	>20,6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	1,8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	1,9 µmol/L	>531 ng/mL

(continuare pe pagina următoare)



TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Etanol				
Limita legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări comportamentale			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL
Critic la expunerea acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Etilenglicol				
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
Toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximidă	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Everolimus	3,13-8,35 nmol/L	3-8 ng/mL	>12,5 nmol/L	>12 ng/mL
Fenitoină	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	>158 µmol/L	>40 µg/mL
Fenitoină liberă	4,0-7,9 µg/mL	1-2 µg/mL	>13,9 µg/mL	>3,5 µg/mL
% liberă	0,08-0,14	8-14%		
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>258 µmol/L	>60 µg/mL
Flecainidă	0,5-2,4 µmol/L	0,2-1 µg/mL	>3,6 µmol/L	>1,5 µg/mL
Gentamicină				
Nivel inferior	0,0-4,2 µmol/L	0,0-2,0 µg/mL	>42 µmol/L	>2 µg/mL
Nivel superior	10-21 µmol/L	5-10 µg/mL	>25 µmol/L	>12 µg/mL
Heroină (diacetil morfină)			>700 µmol/L	>200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	>970 µmol/L	>200 µg/mL
Imipramină (și metaboliți)				
Desimipramină	375-1 130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramină + desimipramină – total	563-1 130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Lamotrigină	11,7-54,7 µmol/L	3-14 µg/mL	>58,7 µmol/L	>15 µg/mL
Lidocaină	5,1-21,3 µmol/L	1,2-5,0 µg/mL	>38,4 µmol/L	>9,0 µg/mL
Litiu	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadonă	1,0-3,2 µmol/L	0,3-1 µg/mL	>6,5 µmol/L	>2 µg/mL
Metamfetamină	0,07-0,34 µmol/L	0,01-0,05 µg/mL	>3,35 µmol/L	>0,5 µg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/dL
Metotrexat				
Doză mică	0,01-0,1 µmol/L	0,01-0,1 µmol/L	>0,1 mmol/L	>0,1 mmol/L
Doză mare (24 de ore)	<5,0 µmol/L	<5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L
Doză mare (48 de ore)	<0,50 µmol/L	<0,50 µmol/L	>0,5 µmol/L	>0,5 µmol/L
Doză mare (72 de ore)	<0,10 µmol/L	<0,10 µmol/L	>0,1 µmol/L	>0,1 µmol/L
Morfină	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	>720 µmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1 900 nmol/L	>500 ng/mL
Primidonă și metaboliți				
Primidonă	23-55 µmol/L	5-12 µg/mL	>69 µmol/L	>15 µg/mL
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>215 µmol/L	>50 µg/mL
Procainamidă				
Procainamidă	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>43 µmol/L	>10 µg/mL
NAPA (*N*-acetilprocainamidă)	22-72 µmol/L	6-20 µg/mL	>126 µmol/L	>35 µg/mL
Salicilați	145-2 100 µmol/L	2-29 mg/dL	>2 900 µmol/L	>40 mg/dL
Sirolimus				
Transplant renal	4,4-15,4 nmol/L	4-14 ng/mL	>16 nmol/L	>15 µng/mL
Tacrolimus (FK 506)				
Cord				
Inițiere	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXIC ȘI TERAPEUTIC ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

MEDICAMENT	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Rinichi și ficat	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Inițiere				
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Teofilină	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianat				
După perfuzie cu nitroprusiat	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Fumători	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Nefumători	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicină				
Nivel inferior	0,0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	>4,3 µg/L	>2 µg/mL
Nivel superior	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Vancomicină				
Nivel inferior	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Nivel superior	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL

TABELUL 4

VITAMINE ȘI OLIGOMINERALE

SPECIMEN	ANALIZĂ	VALORI DE REFERINȚĂ	
		UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Aluminiu	S	<0,2 µmol/L	<5,41 µg/L
Arsenic	SI	0,03-0,31 µmol/L	2-23 µg/L
Cadmiu	SI	<44,5 nmol/L	<5,0 µg/L
Coenzima Q10 (ubiquinonă)	P	433-1 532 µg/L	433-1 532 µg/L
Beta-caroten	S	0,07-1,43 µmol/L	4-77 µg/dL
Cupru	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/dL
Acid folic	H	340-1 020 nmol/L celule	150-450 ng/mL celule
Acid folic	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18 ng/mL
Plumb (adult)	S	<0,5 µmol/L	<10 µg/dL
Mercur	SI	3,0-294 nmol/L	0,6-59 µg/L
Seleniu	S	0,8-2 umol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 µmol/L	20-100 µg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/dL
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 µg/mL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acid ascorbic)	S	23-57 µmol/L	0,4-1,0 mg/mL
Vitamina D_3, 1,25-hidroxi, total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D_3, 0,25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	S	11,5-18,4 µmol/L	75-120 µg/dL

Abrevieri: H, hematii; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

TABELUL 5

CLASIFICAREA COLESTEROLULUI LDL, TOTAL, HDL

LDL-colesterol	
<70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienții cu risc foarte înalt
>100 mg/dL	Optim
100-129 mg/dL	Aproape optim/mai crescut față de optim
130-159 mg/dL	Crescut la limită
160-189 mg/dL	Crescut
≥190 mg/dL	Foarte crescut
Colesterol total	
<200 mg/dL	De dorit
200-230 mg/dL	Crescut la limită
≥240 mg/dL	Crescut
HDL-colesterol	
<40 mg/dL	Scăzut
≥60 mg/dL	Crescut

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare.
Sursă: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001; 285:2486–97. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Circulation 110:227, 2004.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU ANALIZE SPECIFICE

TABELUL 6

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN[a]

	INTERVALUL DE REFERINȚĂ	
CONSTITUENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Amoniac	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinină	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dl
Electroliți		
Sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
Calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
Magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
Clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Concentrația CO_2	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dl
Hematii	0	0
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dl
Leucocite		
Diferențiale		
Limfocite	60-70%	
Monocite	30-50%	
Neutrofile	Absente	
Totale	0-5 celule mononucleare pe µL	
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mOsm/L
P_{CO_2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Presiunea LCR		50-180 mmH_2O
Proteină mielinică de bază	<4 µg/L	
Proteine totale:		
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dl
Cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dl
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dl
Albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dl
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dl
Indicele IgG[b]	0,29-0,59	
Benzi oligoclonale (OGB)	<2 benzi oligoclonale absente în proba de ser	
Volumul LCR (adult)	~150 mL	

[a] Deoarece concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea simultană a acelorași parametri în plasma sangvină. Totuși, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.
[b] Indicele IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumină serică (g/dL)IgG seric (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

TABELUL 7A

NUMĂRUL CELULELOR NUCLEATE DIFERENȚIATE DIN ASPIRATELE[a] DE MĂDUVĂ OSOASĂ

	INTERVALUL OBSERVAT (%)	INTERVALUL 95% (%)	MEDIA (%)
Celule blastice	0-3,2	0-3	1,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10	7,6
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Neutrofile			
Bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
Femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofile	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Eritroblaști			
Bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
Femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Plasmocite	0-1,4	0-1,2	0,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Raport M/E			
Bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
Femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

[a] Pe baza aspiratelor de măduvă osoasă obținute de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați și 20 de femei).
Abreviere: M:E, raport mieloid/eritroid.
Sursă: B. J. Bain: Br J Haematol, 94:206, 1996.

TABELUL 7B

CELULARITATEA MĂDUVEI OSOASE

VÂRSTĂ	INTERVAL OBSERVAT	95% DIN INTERVAL	MEDIE
Sub 10 ani	59,0-95,1%	72,9-84,7%	78,8%
10-19 ani	41,5-86,6%	59,2-69,4%	64,3%
20-29 de ani	32,0-83,7%	54,1-61,9%	58,0%
30-39 de ani	30,3-81,3%	41,1-54,1%	47,6%
40-49 de ani	16,3-75,1%	43,5-52,9%	48,2%
50-59 de ani	19,7-73,6%	41,2-51,4%	46,3%
60-69 de ani	16,3-65,7%	40,8-50,6%	45,7%
70-79 de ani	11,3-47,1%	22,6-35,2%	28,9%

Sursă: după R. J. Hartsock et al.: Am J Clin Pathol, 43:226, 1965.

TABELUL 8

ANALIZELE DIN MATERIILE FECALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acizi grași	0-21 mmol/zi	0-6 g/kg/24 h
Alfa-1-antitripsină	≤540 mg/L	≤54 mg/dL
Apă	<0,75	<75%
Azot	<178 mmol/zi	<2,5 g/24 h
Cantitate	0,1-0,2 kg/zi	100-200 g/24 h
Coproporfirină	611-1 832 nmol/zi	400-1 200 µg/24 h
Leucocite	Absente	Absente
Lipide		
Adult		<7 g/zi
Adult cu dietă fără grăsimi		<4 g/zi
Osmolalitate	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
pH	7,0-7,5	
Potasiu	14-102 mmol/zi	14-102 mmol/L
Sânge ocult	Negativ	Negativ
Sodiu	7-72 mmol/L	7-72mmol/L
Tripsină		20-95 U/g
Urobilinogen	85-510 µmol/zi	50-300 mg/24 h
Uroporfirine	12-48 nmol/zi	10-40 µ/24 h

Sursă: adaptat după F. T. Fishvach, M. B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7[th] ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.



TABELUL 9

ANALIZELE DIN URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 μmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanilmandelic (AVM)	<30 μmol/zi	<6 mg/zi
Aciditate, titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 μg/zi Dietă hiposodată: 17-44 μg/zi Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi	Dietă normală: 6-25 μg/zi Dietă hiposodată: 17-44 μg/zi Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 μg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 μmol/zi	5-50 μg/zi
Beta$_2$-microglobulină	0-160 μg/L	0-160 μg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mg/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1 240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 μmol/mol creatinină	0-20 μmol/mol creatinină
Cortizol, liber	55-193 nmol/zi	20-70 μg/zi
Creatină, ca creatinină		
Bărbați	<380 μmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 μmol/zi	<100 mg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1-1,6 g/zi
Cupru	<0,95 μmol/zi	<60 μg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003
După 12 ore de restricție lichidiană	>1,025	>1,025
Dopamină	392-2 876 nmol/zi	60-440 μg/zi
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 μg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300
Glucoză (metoda cu glucozo-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 μmol/zi	35-328 μmol/zi
Iod în probă de urină		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit sever	<20 μg/L	<20 μg/L
Deficit moderat	20-49 μg/L	20-49 μg/L
Deficit ușor	50-100 μg/L	50-100 μg/L
Fără deficit	>100 μg/L	>100 μg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 μg/zi	30-350 μg/zi
Normetanefrină	50-650 μg/zi	50-650 μg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 μg/zi

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 9

ANALIZELE DIN URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE *(CONTINUARE)*

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
N-telopeptid (cross-linkat), NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei, postmenopauză (BCE = echivalent colagen osos)	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
Osmolalitate	100-800 mOsm/kg	100-800 mOsm/kg
Oxalat		
Bărbați	80-500 μmol/zi	7-44 mg/zi
Femei	45-350 μmol/zi	4-31 mg/zi
pH	5-9	5-9
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază în funcție de aport)	25-100 mmol/zi	25-100 meq/zi
Proteine	<0,15 g/zi	<150 mg/zi
Proteinele Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabile
Proteinele Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Kappa libere	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Lambda libere	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Raportul clearance amilază/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	1-5	1-5
Raportul microalbumine/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 μg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 μg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 μg/mg creatinină
Raportul proteine/creatinină	Bărbați: 15-68 mg/g Femei: 10-107 mg/g	Bărbați: 15-68 mg/g Femei: 10-107 mg/g
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m^3 Pentru afroamericani rezultatul se multiplică cu 1,21	>60 mL/min/1,73 m^3 Pentru afroamericani rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbția tubulară (fosfor)	0,79-0,94 din încărcătura filtrată	79-94 % din încărcătura filtrată
Sediment		
Eritrocite	0-2/câmp de putere mare	
Leucocite	0-2/câmp de putere mare	
Bacterii	Nu	
Cristale	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri mari	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hialini	0-5/câmp de putere mică	
Cilindri hematici	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri leucocitari	Nu	
Sodiu (variază în funcție de aport)	100-260 mmol/zi	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi



TABELUL 10

PRESIUNILE NORMALE ÎN CORD ȘI ÎN VASELE MARI

PRESIUNE (mmHg)	MEDIE	INTERVAL
Atriul drept		
Medie	2,8	1-5
Unda a	5,6	2,5-7
Unda c	3,8	1,5-6
Unda x	1,7	0-5
Unda v	4,6	2-7,5
Unda y	2,4	0-6
Ventriculul drept		
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	4	1-7
Artera pulmonară		
Medie	15	9-19
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	9	4-13
Artera pulmonară blocată		
Medie	9	4,5-13
Atriul stâng		
Medie	7,9	2-12
Unda a	10,4	4-16
Unda v	12,8	6-21
Ventriculul stâng		
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	8,7	5-12
Artera brahială		
Medie	85	70-105
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	70	60-90

Sursă: Reprodusă din: M. J. Kern: *The Cardiac Catheterization Handbook*, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2003.

TABELUL 11

TESTELE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

TEST	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI (INTERVAL)	UNITĂȚI CONVENȚIONALE (INTERVAL)
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
Debitul cardiac (Fick)	2,5-3,6 L/m² de suprafață corporală pe minut	2,5-3,6 L/m² de suprafață corporală pe minut
Fracția de ejecție: volumul sistolic/volumul telediastolic (VS/VTD)	0,67±0,08 (0,55-0,78)	0,67±0,08 (0,55-0,78)
Gradientul arteriovenos de oxigen	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Indicii de contractilitate		
Maxim ventricular stâng *dp/dt* (*dp/dt*)	220 kPa/s (176-250 kPa/s)	1650 mmHg/s (1 320-1 880 mmHg/s)
DP când DP = 5, kPa	(37,6±12,2)/s	(37,6±12,2)/s
(40 mmHg) (DP, presiune VS dezvoltată)		
Fracția de ejecție sistolică medie relativă (angiografie);	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă
Velocitatea medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie)	1,83±0,56 circumferințe pe secundă	1,83±0,56 circumferințe pe secundă
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dyn·s)/cm⁵
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dyn·s)/cm⁵
Travaliul ventriculului stâng		
Indicele travaliului sistolic	50±20,0 (g·m)/m² (30-110)	50±20,0 (g·m)/m² (30-110)
Indicele contracției pe minut a ventriculului stâng	1,8-6,6 [(kg·m)/m²]/min	1,8-6,6 [(kg·m)/m²]/min
Indicele consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Volumul telediastolic	70±20 mL/m² (60-88 mL/m²)	70±20 mL/m² (60-88 mL/m²)
Volumul telesistolic	25±5 mL/m² (20-33 mL/m²)	25±5 mL/m² (20-33 mL/m²)

Sursă: E. Braunwald et al: *Heart Disease*, 6th, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 2001.

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile ventriculare stângi								
Grosimea septului, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1.3	1,4-1,6	≥1,7
Grosimea peretelui posterior, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Diametrul diastolic, cm	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametrul diastolic/ASC, cm/m^2	2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7
Diametrul diastolic/înălțime, cm/m	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Volumele ventriculare stângi								
Diastolic, mL	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥202
Diastolic/ASC, mL/m^2	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Sistolic, mL	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83
Sistolic/BSA, mL/m^2	dec.30	31-36	37-42	≥43	12-30	31-36	37-42	≥43
Masa ventriculului stâng, metoda 2D								
Masa, g	66-150	151-171	172-182	≥183	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa/ASC, g/m^2	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	103-116	117-130	≥131
Funcția ventriculară stângă								
Scurtarea fracțională endocardică (%)	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Scurtarea fracțională a peretelui (%)	15-23	13-14	11-12	≤10	14-22	12-13	10-11	≤9
Fracția de ejecție, metoda 2D (%)	≥55	45-54	30-44	≤29	≥55	45-54	30-44	≤29
Dimensiunile cordului drept (cm)								
Diametrul bazal VD	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9
Diametrul mediu VD	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2
Distanța bază-apex	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2
Diametrul TFVD deasupra valvei aortice	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6
Diametrul TFVD deasupra valvei pulmonare	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2
Diametrul arterei pulmonare sub valva pulmonară	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0
Dimensiunile și funcția ventriculului drept în secțiunea 4 camere								
Aria diastolică, cm^2	11-28	29-32	33-37	≥38	11-28	29-32	33-37	≥38
Aria sistolică, cm^2	7,5-16	17-19	20-22	≥23	7,5-16	17-19	20-22	≥23
Modificarea fracțională a ariei, %	32-60	25-31	18-24	≤17	32-60	25-31	18-24	≤17

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI *(CONTINUARE)*

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile atriilor								
Diametrul AS, cm	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Diametrul AS/ASC, cm/m^2	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0
Axa mică a AD, cm	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5
Axa mică a AD/ASC, cm/m^2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2
Aria AS, cm^2	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41
Volumul AS, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volumul AS/ASC, mL/m^2	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40
Stenoza aortică, clasificare în funcție de gravitate								
Viteza jetului aortic, m/s		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0
Gradientul mediu, mmHg		<20	20-40	>40		<20	20-40	>40
Aria valvei, cm^2		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Aria valvei indexată, cm^2/m^2		>0,85	0,60-0,85	<0,6		>0,85	0,60-0,85	<0,6
Raportul vitezei		>0,50	0,25-0,50	<0,25		>0,50	0,25-0,50	<0,25
Stenoza mitrală, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei, cm^2		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<5	5-10	>10		<5	5-10	>10
Presiunea arterei pulmonare, mmHg		<30	30-50	>50		<30	30-50	>50
Insuficiența aortică, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,60	≥0,60		<0,30	0,30-0,60	≥0,60
Lățime jet/lățime TFVS		<25	25-64	≥65		<25	25-64	≥65
Jet AT/TFVS AT, %		<5	5-59	≥60		<5	5-59	≥60
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm^2		<0,10	0,10-0,29	≥0,30		<0,10	0,10-0,29	≥0,30
Insuficiența mitrală, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate, cm		<0,30	0,30-0,69	≥0,70		<0,30	0,30-0,69	≥0,70
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm^2		<0,20	0,20-0,39	≥0,40		<0,20	0,20-0,39	≥0,40

Abrevieri: ASC, aria suprafeței corporale; AT, aria transversală; TFVS, tractul de flux ventricular stâng; TFVD, tractul de flux ventricular drept.
Sursă: valori adaptate după: American Society of Echocardiology, *Guidelines and Standards. http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid = 3317*. Accesat în 23 februarie 2010.

TABELUL 13

REZUMATUL VALORILOR UTILE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ

		VALORI TIPICE	
	SIMBOL	**BĂRBAȚI, 40 DE ANI, 75 kg, 175 cm**	**FEMEI, 40 DE ANI, 60 kg, 160 cm**
Mecanica pulmonară			
Complianța pulmonară			
Complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0,25±0,05 L/cmH_2O	
Complianța plămânilor (statică)	C_P	0,2 L cmH_2O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C (L + T)	0,1 L cmH_2O	
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	P_{ST}CPT	25±5 cmH_2O	
Presiuni respiratorii statice maximale			
Presiunea expiratorie maximă	PRM (MEP)	>200 cmH_2O	>140 cmH_2O
Presiunea inspiratorie maximă	PIM (MIP)	>110 cmH_2O	>70 cmH_2O
Rezistența la fluxul de aer			
Conductanța specifică	Sgaw	>0,13 cmH_2O/s	
Rezistența căilor respiratorii	R_{aw}	<2,5 (cmH_2O/s)/L	
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	<3,0 (cmH_2O/s)/L	
Spirometrie – curbe flux-volum			
Fluxul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 50 (FEF 50%)	5,0 L/s	4,0 L/s
Fluxul expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 75 (FEF 75%)	2,1 L/s	2,0 L/s
Spirometrie – curbe volum-timp			
Capacitate vitală forțată	CVF (FVC)	5,0 L	3,4 L
Fluxul expirator maxim	MMEF (FEF 25-75)	4,1 L/s	3,2 L/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200-1200)	9,0 L/s	6,1 L/s
VEMS/CVF (FEV_1/FVC)	VEMS%	80%	78%
Volum expirator maxim într-o secundă	VEMS (FEV_1)	4,0 L	2,8 L
Volume pulmonare			
Capacitatea inspiratorie	CI (IC)	3,7 L	2,3 L
Capacitatea pulmonară totală	CPT (TLC)	6,9 L	4,9 L
Capacitatea reziduală funcțională	CRF (FRC)	3,3 L	2,6 L
Capacitatea vitală	CV (VC)	5,0 L	3,4 L
Volumul expirator de rezervă	VER (ERV)	1,4 L	1,1 L
Volumul rezidual	VR (RV)	1,9 L	1,5 L
Schimbul de gaze (la nivelul mării)			
Bicarbonatul arterial	HCO^-_3	24+2 meq/L	
Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DP_{CO}	37 mL CO/min/mmHg 27 mL CO/mmHg	
Excesul de baze	EB (BE)	0±2 meq/L	
Gradientul O_2 alveolar-arterial	P (A-a) AO_2	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤24 mmHg)	
pH-ul sângelui arterial	pH	7,40±0,02	
Presiunea arterială a CO_2	$PaCO_2$	5,3±0,3 kPa (40±2 mmHg)	
Presiunea arterială a O_2	PaO_2	12,7±0,7 kPa (95±5 mmHg)	
Saturația arterială a O_2	SaO_2	0,97±0,02 (97±2%)	
Spațiul mort fiziologic, raportul spațiul mort/volumul curent	V_M/V_C		
Efort		≤20 % V_T	
Repaus		≤35 % V_T	
Volumul spațiului mort	V_M (V_D)	2 m/l/kg greutate corporală	

Sursă: A. H. Morris et al.: *Clinical Pulmonary Function Testing. A manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2[nd] ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.

TABELUL 14

TESTELE GASTROINTESTINALE

TEST	REZULTATE	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Teste de absorbție		
D-xiloză: 25 g xiloză administrată oral în soluție apoasă dimineața *à jeun*		
Urina, colectată în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 mmol/L	30-52 mg/dL
Vitamina A: se ia o probă de sânge *à jeun* și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	În 3-5 ore nivelul seric trebuie fie dublu față de nivelul *à jeun*	În 3-5 ore, nivelul seric trebuie să fie dublu față de nivelul *à jeun*
Testul la bentiromidă (funcția pancreatică): se administrează per os 500 mg de bentiromidă (chymex); se măsoară acidul *p*-aminobenzoic în:		
plasmă		>3,6 (± 1,1) μg/mL la 90 de minute
urină	>50% recuperat în 6 ore	>50% recuperat în 6 ore
Sucul gastric		
Volumul		
24 de ore	2-3 L	2-3 L
Nocturn	600-700 mL	600-700 mL
Bazal, *à jeun*	30-70 mL/h	30-70 mL/h
Reacția		
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Aciditatea titrabilă a sucului gastric *à jeun*	4-9 μmol/s	15-35 meq/h
Debitul de acid		
Bazal		
Femei (medie ± 1 DS)	0,6 ± 0,5 μmol/s	2,0 ± 1,8 meq/h
Bărbați (medie ± 1 DS)	0,8 ± 0,6 μmol/s	3,0 ± 2,0 meq/h
Maximal (după administrare s.c. de fosfat acid de histamină, 0,004 mg/kgc și precedată de 50 mg prometazină sau după betazol, 1,7 mg/kgc, sau pentagastrină 6 μg/kgc)		
Femei (medie ± 1 DS)	4,4 ± 1,4 μmol/s	16 ± 5 meq/h
Bărbați (medie ± 1 DS)	6,4 ± 1,4 μmol/s	23 ± 5 meq/h
Raportul debit acid bazal/debit acid maximal	≤0,6	≤0,6
Gastrina serică	0-200 μg/L	0-200 pg/L
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): 1 unitate/kg corp, *i.v.*		
Volumul (sucul pancreatic) în 80 de minute	>2 mL/kg	>2 mL/kg
Concentrația bicarbonatului	>80 mmol/L	>80 meq/L
Debitul bicarbonatului în 30 de minute	>10 mmol	>10 meq/L



DIVERSE

TABELUL 15

LICHIDELE CORPORALE ȘI ALTE DATE GLOBALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Lichidele corporale		
Volumul total al lichidelor din organism	50% (în obezitate) -70%	
Intracelulare	30-40% din greutatea corporală	
Extracelulare	20-30% din greutatea corporală	
Sângele		
Volumul total		
Bărbați	69 mL/kg de greutate corporală	
Femei	65 mL/kg de greutate corporală	
Volumul plasmatic		
Bărbați	39 mL/kg de greutate corporală	
Femei	40 mL/kg de greutate corporală	
Volumul eritrocitar		
Bărbați	30 mL/kg de greutate corporală	1,15-1,21 L/m² de suprafață corporală
Femei	25 mL/kg de greutate corporală	0,95-1,00 L/m² de suprafață corporală
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m²	18,5-24,9 kg/m²

TABELUL 16

UNITĂȚILE DE MĂSURĂ A RADIAȚIILOR

CANTITATE	MĂSURA	UNITĂȚI VECHI	UNITĂȚI SI	NUME SPECIAL PENTRU UNITĂȚI SI (ABREVIERE)	CONVERSIE
Activitate	Rata dezintegrării radioactive	curie (Ci)	Dezintegrări per secundă (dps)	becquerel (Bq)	1 Ci = 3,7 x 10^{10} Bq 1 mCi = 37 MBq 1 Bq = 2,703 x 10^{-11} Ci
Expunere	Cantitatea de ionizații produse în aerul uscat de radiațiile X sau gamma, per unitate de masă	roentgen (R)	Coulomb per kilogram (C/kg)	niciunul	1 C/kg = 3 876 R 1 R = 2,58 x 10^{-4} C/kg 1 mR = 258 pC/kg
Energia cinetică eliberată în aer per unitate de masă	Suma energiilor inițiale ale particulelor încărcate eliberate de radiația ionizantă în aer, per unitate de masă	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 µGy
Doza absorbită	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu (de exemplu, într-un organ/țesut)	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 µGy
Doza echivalentă	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu (de exemplu, într-un organ/țesut), ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 µSv
Doza efectivă	Energia depozitată per unitate de masă în referință individuală, dublu ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație și organul (organele) iradiat(e)	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 µSv

MULȚUMIRI

Dr. Danile J. Fink, dr. Patrick M. Sluss, dr. James L. Januzzi și dr. Kent B. Lewandrowski pentru contribuțiile lor la acest capitol în edițiile precedente din Harrison - Principiile medicinei interne. *Mulțumiri și dr. Amudha Palanisamy și dr. Scott Fink pentru revizuirea atentă a tabelelor și pentru sugestiile utile.*



RECAPITULARE ȘI AUTOEVALUARE*

Charles M. Wiener ■ Cynthia D. Brown ■ Anna R. Hemnes

ÎNTREBĂRI

INDICAȚII: alegeți un singur răspuns **corect** pentru fiecare întrebare.

1. Ce tip de agent infecțios asociază deficit de complex de atac membranar (C5-8)?

A. Bacterii catalazo-pozitive
B. *Neisseria meningitidis*
C. *Pseudomonas aeruginosa*
D. *Salmonella* spp.
E. *Streptococcus pneumoniae*

2. Unul dintre scopurile programelor de imunizare este reprezentat de eliminarea unor boli specifice. În 2010, transmiterea autohtonă a căreia dintre următoarele boli a fost eliminată în SUA?

A. Difterie
B. Oreion
C. Tuse convulsivă
D. Varicelă
E. Niciuna dintre cele de mai sus

3. Un bărbat în vârstă de 63 de ani care suferă de boala pulmonară obstructivă cronică se prezintă la cabinetul dumneavoastră pentru un consult de rutină. În momentul prezentării, pacientul nu se plânge de nimic specific și are o stare generală bună. El se află sub tratament cu Tiotropiu 18 μg o dată pe zi și Albuterol administrat inhalator, cu doză controlată, la nevoie. Cea mai recentă măsurare a volumului expirator de rezervă (VER1) într-o secundă a detectat o valoare de 55%, pacientul neprimind terapie cu oxigen. A primit o doză de vaccin antipneumococic în urmă cu cinci ani. El întreabă dacă ar trebui să primească încă o doză de vaccin antipneumococic. Care este recomandarea dumneavoastră, luând în considerare ghidurile CDC?

A. Pacientul necesită vaccinare ulterioară doar dacă VER1 scade sub 50%.
B. Pacientul necesită vaccinare ulterioară doar dacă împlinește vârsta de 65 de ani.
C. Pacientul ar trebui revaccinat astăzi.
D. Pacientul ar trebui revaccinat la 10 ani după vaccinarea inițială.
E. Nu este recomandată o vaccinare ulterioară deoarece o singură doză este suficientă.

4. O femeie în vârstă de 48 de ani călătorește în Haiti cu un grup de ajutor umanitar. Care este medicamentul recomandat pentru profilaxia malariei în acest caz?

A. Atovaquona-proguanil
B. Clorochină
C. Doxiciclină
D. Meflochină
E. Oricare dintre cele de mai sus poate fi folosit

5. Zece persoane din Arizona sunt internate pentru o perioadă de peste patru săptămâni cu febră și adenopatii dureroase, care au crescut foarte rapid în volum. Șapte dintre aceste persoane prezintă sepsis sever și trei decedează. În timp ce reevaluați caracteristicile epidemiologice ale acestor pacienți, realizați faptul că toți sunt imigranți ilegali care au staționat în aceeași tabără. Hemoculturile evidențiază bacili gram-negativi din specia *Yersinia pestis*. Avertizați Direcția de Sănătate Publică și CDC. Care dintre următorii factori indică faptul că această situație NU constituie un act de bioterorism?

A. Aria afectată era limitată la o mică tabără de imigranți.
B. Pacienții au prezentat simptome sugestive pentru pestă bubonică, și mai puțin pentru forma pneumonică.
C. Pacienții au fost în contact apropriat unul de celălat, sugerând o posibilă transmitere de la om la om.
D. Rata mortalității a fost mai mică de 50%.
E. *Yersinia pestis* este stabilă în mediul extern mai puțin de o oră.

6. O femeie în vârstă de 37 de ani este adusă în unitatea de primiri urgențe după o colecistectomie electivă efectuată laparoscopic, care s-a complicat cu febră de 40,5°C (105°F), tahicardie și hipotensiune arterială. La examenul clinic se observă rigiditate musculară difuză. Care dintre următoarele medicamente ar trebui administrat imediat?

A. Acetaminofen
B. Dantrolen
C. Haloperidol
D. Hidrocortizon
E. Ibuprofen

*Întrebările și răspunsurile au fost preluate din C. Wiener *et al.* (ed.): *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, ed. a 18-a, New York: McGraw-Hill, 2012.

7. O femeie în vârstă de 23 de ani, cunoscută cu o ulcerație cronică posttraumatică la nivelul membrului inferior, prezintă erupție cutanată, hipotensiune arterială și febră. Pacienta nu a călătorit recent, nu a fost expusă mediului extern și este la zi cu toate vaccinurile. Nu se află în terapie cu medicamente administrate intravenos. La examenul clinic ulcerația este curată, cu o bază bine granulată, fără eritem, căldură locală sau secreție patologică. Cu toate acestea, pacienta prezintă eritem difuz, în special la nivelul palmelor, al conjunctivei și al mucoasei bucale. În afară de hipotensiune severă și tahicardie, restul examenului clinic este nesemnificativ.
Analizele de laborator arată o creatinină de 2,8 mg/dL, aspartat aminotransferaza de 250 U/L, alanin aminotransferaza de 328 U/L, bilirubină totală de 3,2 mg/dL, bilirubină directă de 0,5 mg/dL, INR de 1,5, timpul de tromboplastină parțial activată mărit de 1,6 ori și trombocite de 94.000/μL. Feritina serică are o valoare de 1.300 μg/mL. Pentru început pacientei i se administrează antibiotice cu spectru larg (după recoltarea probei pentru hemocultură) și este stabilizată cu fluide administrate intravenos și vasopresoare. Hemoculturile sunt negative la 72 de ore; la acest moment, tegumentele vârfurilor degetelor încep să se descuameze. Care este cel mai probabil diagnostic?

A. Artrita reumatoida juvenilă (ARJ)
B. Leptospiroza
C. Sindromul șocului toxic stafilococic
D. Sindromul șocului toxic streptococic
E. Febra tifoidă

8. Un bărbat în vârstă de 50 de ani este examinat pentru febră și pierdere în greutate cu etiologie necunoscută. Primele simptome au apărut în urmă cu trei luni. El prezintă episoade febrile zilnice cu temperaturi ce ajung până la 39,4° C (103°F) însoțite de transpirații nocturne și stare de oboseală. În acest timp pacientul a prezentat scăderea apetitului și pierderea în greutate (22,6 kg mai puțin față de greutatea măsurată la ultimul examen anual). Episoadele febrile au fost înregistrate în cabinetul medicului de familie și au ajuns până la valoarea de 38,7°C (101,7°F). Pacientul nu a fost expus și nu a avut contact cu alte persoane bolnave. Istoricul său medical relevă diabet zaharat, obezitate și apnee obstructivă în somn. El este în tratament cu insulină glargin 50 U zilnic. Pacientul lucrează într-un depozit și manevrează un stivuitor; nu a părăsit împrejurimile locuinței sale aflate în zona rurală a Virginiei. Nu a suferit nicio transfuzie de sânge și este căsătorit de peste 25 de ani. La examenul clinic nu a fost identificat nimic semnificativ. Multiplele analize de laborator nu au arătat nimic specific, în afară de un nivel al calciului de 11,2 g/dL. Hemoleucograma completă a arătat un număr al leucocitelor de 15.700/μL, cu 80% celule polimorfonucleare, 15% limfocite, 3% eozinofile și 2% monocite. Frotiul sanguin periferic este normal. Hematocritul este de 34,7%. Nivelul vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) este de 57 mm/oră. Analizele reumatologice sunt normale și feritina serică este 521 ng/mL. Funcția hepatică și cea renală sunt normale. Electroforeza proteinelor evidențiază o

8. (*Continuare*)
gamapatie policlonală. Testele pentru HIV, virusul Epstein-Barr și citomegalovirus sunt negative. Antigenul pentru *Histoplasma* din urină este negativ. Hemoculturile de rutină pentru bacterii, radiografia toracică și derivatul proteic purificat sunt negative. Examenul CT al toracelui, abdomenului și pelvisului arată o creștere în volum, până la limita fiziologică maximă, a ganglionilor limfatici în abdomen și retroperitoneal până la 1,2 cm. Care este următorul pas în determinarea etiologiei episoadelor febrile la acest pacient?

A. Tratament empiric cu glucocorticoizi
B. Tratament empiric pentru *Mycobacterium tuberculosis*
C. Puncție biopsie a ganglionilor limfatici măriți
D. Examen PET-CT
E. Determinarea nivelurilor serice ale enzimei de conversie a angiotensinei

9. O femeie în vârstă de 66 de ani suferă de leucemie limfocitară cronică, prezentând un număr stabil de leucocite între 60.000 și 70.000/μL. În prezent este internată cu diagnosticul de penumonie pneumococică. Acesta este al treilea episod de pneumonie în ultimele 12 luni. Ce rezultate ale analizelor de laborator ar fi specifice pentru această pacientă?

A. Granulocitopenie
B. Hipogamaglobulinemie
C. Afectarea funcției celulelor T cu număr normal al limfocitelor T
D. Valori scăzute ale CD4
E. Nu se preconizează nicio anomalie

10. În cursul primelor două săptămâni după un transplant de organ solid, care este cea mai frecventă asociere de infecții?

A. Reactivarea virusului citomegalic și Epstein-Barr
B. Imuodeficiența umorală asociată infecțiilor (de exemplu, meningococemie, infecție invazivă cu *Streptococcus pneumoniae*)
C. Neutropenie asociată infecțiilor (de exemplu, aspergiloza, candidoza)
D. Deficiența de celule T asociată infecțiilor (de exemplu, *Pneumocysis jiroveci*, nocardioza, criptococoza)
E. Infecții nosocomiale tipice (de exemplu, infecția unei linii venoase centrale, pneumonie nosocomială, infecție de tract urinar)

11. După părăsirea cărui tip de salon ar fi inadecvată utilizarea unui dezinfectant pe bază de alcool?

A. Salonul unui bărbat în vârstă de 54 de ani cu tetraplegie, internat cu o infecție de tract urinar cauzată de bacterii secretoare de betalactamază cu spectru extins
B. Salonul unui bărbat în vârstă de 78 de ani, provenind dintr-un azil de bătrâni, căruia i s-au administrat antibiotice recent pentru o infecție cu *Clostridium difficile*
C. Salonul unei femei în vârstă de 35 de ani cu infecție cu HIV avansată și TBC pulmonară cavitară



11. (*Continuare*)
D. Salonul unui pacient în vârstă de 20 de ani cu transplant renal și care suferă de pneumonie variceloasă
E. Salonul unui pacient în vârstă de 40 de ani care suferă de furunculoză cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA)

12. O femeie în vârstă de 32 de ani se internează în spital acuzând dureri la nivelul coapsei drepte. Este tratată empiric cu oxacilină intravenos pentru celulită. Medicul care a internat-o observă faptul că gradul de durere este disproporționat față de dimensiunea stratului celulitic. În cursul următoarelor 24 de ore pacienta dezvoltă un șoc septic profund, complicat de hipotensiune, insuficiență renală acută și semne de coagulare intravasculară diseminată. Un examen CT al membrului inferior drept evidențiază o acumulare de lichid și gaz la nivelul fasciei musculare profunde. Pentru evacuarea conținului este indicată o intervenție chirurgicală de urgență. Ce schimbări ale antibioterapiei ar fi recomandate pentru acest pacient?

A. Continuarea oxacilinei și adăugarea clindamicinei
B. Continuarea oxacilinei și adăugarea clindamicinei și a gentamicinei
C. Întreruperea oxacilinei și administrarea de clindamicină, vancomicină și gentamicină
D. Întreruperea oxacilinei și administrarea de piperacilină/tazobactam și vancomicină
E. Întreruperea oxaciclinei și administrarea de vancomicină și gentamicină

13. O femeie în vârstă de 68 de ani este adusă pentru febră și letargie la unitatea de primiri urgențe. Simptomatologia a debutat cu o zi în urmă, pacienta prezentând și dureri generalizate. În timpul nopții a dezvoltat un episod febril, cu temperatură de 39,6°C și frisoane. Până în această dimineață s-a simțit foarte obosită. Fiul ei crede că pacienta ar avea perioade de oscilație a statusului mintal. Pacienta neagă prezența tusei, a stării de greață, a vărsăturilor, a diareii și a durerilor abdominale, și are antecedente medicale de artrită reumatoidă, primind tratament cu prednison 10 mg pe zi și metotrexat 15 mg pe săptămână. La examenul clinic pacienta este letargică, dar în parametri normali. Semnele vitale sunt: tensiune arterială de 85/50 mmHg, frecvența cardiacă de 122 bătăi/min, temperatura de 39,1°C, frecvența respiratorie de 24 respirații/min și saturația oxigenului de 97%. La examenul fizic se constată câmpuri pulmonare libere și o tahicardie regulată, fără sufluri. Nu există sensibilitate abdominală sau mase tumorale. Examenul scaunului este negativ pentru sângerări oculte. Nu există erupții cutanate. Hemoleucograma arată leucocite 24 200/μL, cu polimorfonucleare 82%, neutrofile imature 8%, limfocite 6% și monocite 3%. Hemoglobina este 8,2 g/dL. La analiza urinei se constată numeroase leucocite și bacterii gram-negative. Biochimia sângelui evidențiază bicarbonat 16 mEq/L, uree 60 mg/dL și creatinină 2,4 mg/dL. După administrarea a doi litri de fluide, tensiunea arterială a pacientei este de 88/54 mmHg și frecvența cardiacă

13. (*Continuare*)
este de 112 bătăi/min, cu o presiune venoasă centrală de 18 cmH_2O. În prima oră a eliminat 25 mL de urină. Pacientei i se instituie terapie cu antibiotice cu cefepim. Care ar fi următorul pas în tratamentul hipotensiunii acestei paciente?

A. Dopamină, 3 μg/kg/min, i.v.
B. Hidrocortizon, 50 mg, i.v., la 6 ore
C. Norepinefrină, 2 μg/min, i.v.
D. Continuarea administrării de substanțe coloide 500-1 000 mL/oră
E. Transfuzia a două unități de concentrat eritrocitar

14. Un bărbat în vârstă de 28 de ani se prezintă pentru o evaluare clinică, acuzând dureri în gât de două zile. Pacientul nu a prezentat tuse sau rinoree. Nu are nicio altă afecțiune medicală și lucrează ca îngrijitor la o creșă. La examenul clinic, amigdalele sunt hipertrofiate și acoperite cu exsudat membranos. Care este următorul pas în îngrijirea acestui caz?

A. Tratament empiric cu amoxicilină 500 mg de două ori pe zi, pentru 10 zile
B. Testul rapid de detectare a antigenului pentru *Streptococcus pyogenes*
C. Testul rapid de detectare a antigenului pentru *Streptococcus pyogenes* și exsudat faringian dacă testul rapid este negativ
D. Testul rapid de detectare a antigenului pentru *Streptococcus pyogenes* și exsudat faringian, indiferent de rezultatul testului rapid
E. Doar exsudat faringian

15. Care dintre următoarele afirmații cu privire la diagnosticul pneumoniei comunitare ESTE ADEVĂRATĂ?

A. În cazul pacienților spitalizați care nu sunt în terapie intensivă, terapia țintită pe microorganismul cauzator este mai eficientă ca terapia empirică.
B. Dintre pacienții internați cu pneumonie comunitară 5-15% vor avea hemoculturi pozitive.
C. În cazul pacienților cu bacteriemie cauzată de *Streptococcus pneumoniae* cultura din spută este pozitivă în peste 80% dintre cazuri.
D. Reacția de polimerizare în lanț pentru identificarea speciilor de *Legionella pneumophila* și *Mycoplasma pneumoniae* este disponibilă pe scară largă și ar trebui utilizată în diagnosticul pacienților internați cu pneumonie comunitară.
E. Etiologia pneumoniei comunitare este de obicei identificată în 70% dintre cazuri.

16. Care dintre următoarele patologii reprezintă cea mai frecventă cauză de bronșiectazie difuză?

A. Fibroza chistică
B. Deficitul de imunoglobulină
C. Infecția cu *Mycobacterium avium intracelullare*
D. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*
E. Artrita reumatoidă

17. Care dintre următorii pacienți ar trebui să primească profilaxie cu antibiotice pentru a preveni endocardita infecțioasă?

A. O femeie în vârstă de 23 de ani, cunoscută cu prolaps de valvă mitrală, care urmează să fie supusă unei intervenții chirurgicale în sfera gingivală.
B. O femeie în vârstă de 24 de ani care suferă de defect de sept atrial corectat complet în urmă 22 de ani și care urmează să fie supusă unei cistoscopii elective pentru o hematurie nedureroasă.
C. Un bărbat în vârstă de 30 de ani cu istoric de consum de droguri intravenoase și endocardită, care urmează să fie supus unui drenaj chirurgical al unui abces de prostată.
D. Un bărbat în vârstă de 45 de ani cu o proteză de valvă mitrală montată în urmă cu cinci ani, ce urmează să fie supus unui detartraj.
E. O femeie în vârstă de 63 de ani care a primit o proteză de valvă aortică în urmă cu doi ani și care este programată pentru o colonoscopie de rutină.

18. Care dintre următoarele afirmații este adevărată cu privire la pulsul paradoxal?

A. Constă în creșterea tensiunii sistolice cu mai mult de 15 mmHg în inspirație.
B. Poate fi întâlnit la pacienții cu boală pulmonară obstructivă severă.
C. Este inversarea unui proces normal în timpul inspirației.
D. Rezultă din dilatarea ventriculului drept în timpul expirației, ce duce la compresia ventriculului stâng și, ulterior, la reducerea presiunii pulsului sistolic.
E. Toate de mai sus sunt adevărate.

19. Următoarele microorganisme pot cauza flictene în cadrul infecției pe care o produc, cu excepția:

A. *Clostridium perfringens*
B. *Sporothrix schenkii*
C. *Staphylococcus aureus*
D. *Streptococcus pyogenes*
E. *Vibrio vulnificus*

20. Un bărbat în vârstă de 78 de ani cu mal perforant plantar (picior diabetic) ce a afectat capul metatarsian III, cu evoluție de trei luni, care a refuzat amputația, se prezintă pentru durere nespecifică, pulsatilă la nivel plantei și episoade febrile. La inspecție este evidențiată o leziune plantară cu miros putrid, de 2,5 cm diametru, prin care se exteriorizează puroi. Este folosită o sondă metalică pentru a explora leziunea, evidențiind material osos și o cavitate adâncă de 3 cm. Colorația Gram a puroiului pune în evidență coci gram-negativi, bacili gram-pozitivi, diplococi gram-negativi, bacili enterici gram-negativi, mici bacili pleomorfi gram-negativi și o predominanță a neutrofilelor. Care dintre următoarele tratamente antibiotice empirice este recomandat, în timp ce culturile din sânge și din lichidul de drenaj sunt procesate?

20. (*Continuare*)
A. Ampicilina-sulbactam, 1,5 g i.v. la 4 ore
B. Clindamicină, 600 mg p.o. × 3/zi
C. Linezolid, 600 mg i.v. × 2/zi
D. Metronidazol, 500 mg p.o. × 4/zi
E. Vancomicină, 1 g i.v. × 2/zi

21. O femeie în vârstă de 66 de ani, cu antecedente de artrită reumatoidă și crize frecvente de pseudogută la genunchiul stâng, se prezintă pentru transpirații nocturne și dureri la nivelul genunchiului stâng ce durează de două zile. Tratamentul medicamentos include metotrexat 15 mg/săptămână, acid folic 1 mg/zi, prednison 5 mg/zi și ibuprofen 800 mg × 3/zi la nevoie pentru durere. La examenul clinic este remarcată o temperatură corporală de 38,6°C (101,5°F), frecvența cardiacă de 110 bătăi/min, tensiunea arterială de 104/78 mmHg și saturația oxigenului de 97%. Genunchiul stâng este tumefiat, roșu, dureros și cald. Mișcarea de flexie la un unghi de 5° produce durere severă. Pacienta prezintă semne de deformare cronică a articulațiilor la nivelul mâinilor, al genunchilor și al coloanei vertebrale. Numărul de leucocite din sângele periferic este de 16.700/μL, cu 95% neutrofile. Puncția diagnostică a genunchiului stâng evidențiază 168.300 leucocite/μL, cu 99% neutrofile și cristale aciforme birefringente difuze. Colorația Gram evidențiază coci gram-pozitivi grupați în ciorchine. Managementul acestui caz include următoarele, EXCEPTÂND:

A. Hemoculturi
B. Glucocorticoizi
C. Puncție aspirativă cu ac a lichidului articular
D. Consultul unui chirurg ortoped
E. Vancomicină

22. Un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu antecedente de etilism cronic și ciroză hepatică, este adus în unitatea de primiri urgențe de prietenul său, acuzând o creștere a gradului de oboseală și confuzie în ultimele două zile. Pacientul nu a mai consumat alcool în ultimii doi ani. În prezent nu este în terapie medicamentoasă și lucrează de acasă ca designer de jocuri video. Nu are factori de risc pentru infecția cu HIV. A fost îndrumat de medicul de familie pentru o evaluare pentru un transplant hepatic, fiind programat pentru a începe această evaluare luna viitoare. Semnele vitale includ: tensiune arterială de 90/60 mmHg, frecvența cardiacă de 105 bătăi/min, temperatură corporală de 38,5°C și frecvența respiratorie de 10 respirații/min, cu saturația oxigenului de 97%. Pacientul este somnolent, însă capabil să răspundă la întrebări într-un mod precis. Pe tegumente prezintă telangiectazii (vene păianjen) multiple și eritem palmar. Pacientul are un abdomen destins, cu sensibilitate difuză, semnul valului fiind pozitiv. Paracenteza evidențiază un fluid ușor tulbure, cu 1.000 de leucocite/μL și 40% neutrofile. După ce i se administrează un litru de fluide intravenost tensiunea arterială crește la 100/65 mmHg, iar frecvența cardiacă scade la 95 bătăi/min. Care dintre următoarele afirmații privind statusul și tratamentul acestui pacient este adevărată?

22. (*Continuare*)

A. Febra este prezentă în mai mult de 50% dintre cazuri.
B. Pentru a acoperi spectrul bacteriilor anaerobe, terapia empirică inițială ar trebui să includă metronidazol sau clindamicină.
C. Diagnosticul pentru peritonită bacteriană primară (spontană) nu este confirmat pentru că proporția de neutrofile din lichidul peritoneal este mai mică de 50%.
D. Cel mai frecvent microorganism responsabil pentru această stare este reprezentat de *Enterococcus*.
E. Precizia culturilor de diagnostic din lichidul peritoneal este mai mare de 90%.

23. O femeie în vârstă de 46 de ani călătorește într-o zonă rurală din Guatemala. După trei zile de la sosire, pacienta prezintă diaree apoasă și crampe abdominale severe, raportând două scaune moi pe zi în ultimele două zile. Nu a observat sânge în scaun și nu a prezentat febră. Care este cel mai probabil agent etiologic al acestei boli a pacientei?

A. *Campylobacter jejuni*
B. *Escherichia coli* enterotoxigen
C. *Giardia lamblia*
D. Norovirus
E. *Shigella* spp.

24. Pentru cazul de mai sus, pe care dintre următoarele tratamente l-ați recomanda?

A. Azitromicină, 10 mg/kg în ziua 1, cu 5 mg/kg în zilele 2 și 3 dacă diareea persistă
B. Ciprofloxacină, 500 mg × 3/zi, pentru 5 zile
C. Ciprofloxacină 750 mg în doză unică
D. Loperamid 4 mg o dată, apoi 2 mg după fiecare scaun moale
E. Doar rehidratare orală

25. Care dintre următoarele microorganisme este cel mai posibil să producă apendicita acută?

A. *Clostridium* spp.
B. *Escherichia coli*
C. *Mycobacterium tuberculosis*
D. *Staphylococcus aureus*
E. *Yersinia enterocolitica*

26. Care dintre următoarele caracteristici diagnostice sunt specifice pentru vaginita bacteriană?

A. Secreție vaginală redusă, eritemul epiteliului vaginal și *clue cells*
B. pH-ul secreției vaginale >4,5, *clue cells* și floră microbiană mixtă bogată la examenul microscopic
C. pH-ul secreției vaginale ≥5, tricomonade mobile la examenul microscopic și miros de pește cu 10% KOH
D. pH-ul secreției vaginale <4,5, predomină lactobacilii la examenul microscopic și secreții clare reduse
E. pH-ul secreției vaginale <4,5, *clue cells* și floră microbiană mixtă abundentă

27. Care dintre următoarele grupuri de pacienți ar trebui să primească antibioterapie empirică, ce acoperă bacteria *Listeria monocytogenes*, în cazul unei suspiciuni de meningită?

A. Pacienții imunocompromiși
B. Pacienții în vârstă
C. Nou-născuții
D. Toate grupurile de mai sus

28. Care dintre următoarele medicamente a fost cel mai des implicat în apariția meningitei cronice neinfecțioase?

A. Acetaminofen
B. Aciclovir
C. Antibiotice β-lactamice
D. Ibuprofen
E. Fenobarbital

29. În criteriile de diagnostic ale CDC pentru sindromul de oboseală cronică, pe lângă caracteristicile clar conturate ale oboselii, toate simptomele sau constatările următoare trebuie să fie prezente concomitent cel puțin 6 luni, EXCEPTÂND:

A. Tulburarea delirantă
B. Afectarea memoriei sau concentrării
C. Durerea musculară
D. Durerea în gât
E. Sensibilitatea ganglionilor limfatici cervicali sau axilari

30. Un student în vârstă de 23 de ani este internat în spital pentru febră și ganglioni limfatici dureroși, eritematoși și purulenți la nivelul antebrațului. Este halterofil și, cu excepția unui episod depresiv tratat cu citalopram, nu prezintă comorbidități. Aceste leziuni sunt prezente de aproximativ o săptămână și medicul său de familie a încercat să îl trateze ambulatoriu cu clindamicină. După internare, pacientul prezintă hipotensiune și semnele sindromului inflamator sistemic, fiind transferat de urgență în unitatea de terapie intensivă. Aici se inițiază terapia cu dopamină și linezolid; i se administrează și hidrocortizon și fludrocortizon pentru a controla o posibilă insuficiență suprarenaliană în contextul șocului septic. După șase ore dezvoltă o stare de agitație, de delir, asociată cu diaforeză, tahicardie, temperatură de 39,6°C (103,4°F) și diaree. Examenul clinic arată tremor, rigiditate musculară, hiperreflexie și clonus, în special la nivelul extremităților inferioare. Care dintre următoarele interacțiuni medicament-medicament este cea mai probabilă cauză a acestui sindrom clinic?

A. Citalopram-dopamină
B. Citalopram-linezolid
C. Dopamină-fludrocortizon
D. Dopamină-linezolid
E. Fludrocortizon-linezolid

31. Următoarele afirmații cu privire la *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ) sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Nu apare colonizare asimptomatică.
B. Copiii (cu vârsta sub 2 ani) și adulții vârstnici au cel mai ridicat risc de boală invazivă.
C. Vaccinarea antipneumococică a avut impact asupra epidemiologiei bolii.
D. Probabilitatea decesului în primele 24 de ore de spitalizare pentru pacienții cu pneumonie pneumococică invazivă nu s-a modificat de la introducerea antibioticelor.
E. Există o asociere clară între o infecție anterioară a căilor respiratorii superioare și pneumonia pneumococică secundară.

32. Care dintre următoarele teste biochimice distinge *S. aureus* de *S. epidermidis*?

A. Catalaza
B. Coagulaza
C. Fermentarea lactozei
D. Oxidaza
E. Ureaza

33. O femeie în vârstă de 19 ani din Guatemala se prezintă la cabinetul dumneavoastră pentru un examen clinic de rutină. La vârstă de patru ani a fost diagnosticată cu reumatism articular acut. Nu își amintește caracteristicile bolii, însă reține doar faptul că i s-a recomandat repaus la pat pentru șase luni. De atunci pacienta urmează tratament cu penicilină V, administrată oral, 250 mg × 2/zi. Ea întreabă dacă poate întrerupe în siguranță acest tratament. A avut doar o singură recidivă a bolii la vârsta de opt ani, când a oprit administrarea penicilinei în momentul emigrării în SUA. În prezent muncește ca îngrijitoare. Examenul fizic evidențiază șoc apexian normal, suflu holosistolic de grad III/VI care se aude cel mai bine la apexul cordului și radiază spre axilă. Care este sfatul dumneavoastră pentru această pacientă?

A. O ecocardiografie ar trebui efectuată pentru a determina extensia defectului valvular, înainte de a decide dacă terapia cu penicilină poate fi întreruptă.
B. Profilaxia cu penicilină poate fi întreruptă deoarece pacienta nu a mai avut episoade în ultimii cinci ani.
C. Ar trebui schimbat tratamentul actual cu benzatin-penicilină i.m. la fiecare opt săptămâni.
D. Pacienta ar trebui să continue tratamentul cu penicilină pe o perioadă nelimitată deoarece a avut recidiva anterioară, suferă de o presupusă boală reumatismală cardiacă și muncește într-un mediu cu expunere ocupațională crescută la streptococul de grup A.
E. Ar trebui să înlocuiască profilaxia cu penicilină cu vaccinul antipneumococic polivalent administrat o dată la cinci ani.

34. Un bărbat în vârstă de 74 de ani cu un istoric recent de diverticulită este internat în spital acuzând febră, alterarea stării generale și stare de slăbiciune generalizată, prezente de o săptămână. La examenul clinic se evidențiază temperatură de 38,5°C, un suflu mitral cardiac nou instalat și hemoragii subunghiale „în așchie" (*splinter*). Trei hemoculturi sunt pozitive pentru *Enterococcus faecalis* și ecocardiograma arată o vegetație mică pe valva mitrală. Microorganismul este raportat ca fiind sensibil la ampicilină, fără un nivel ridicat de rezistență la aminoglicozide. Bazându-te pe această informație, care dintre următoarele terapii medicamentoase este recomandată?

A. Ampicilină
B. Ampicilină plus gentamicină
C. Daptomicină
D. Linezolid
E. Tigeciclină

35. Care dintre următoarele caracteristici clinice sunt cel mai des întâlnite în reumatismul articular acut?

A. Cardită
B. Coree
C. Eritem marginat
D. Poliartrită
E. Noduli subcutanați

36. Un bărbat în vârstă de 42 de ani cu infecție cu HIV prezintă agravarea bolii din cauza rezistenței la HAART și agravarea viremiei. În ultimele șase luni numărul celulelor CD4 a scăzut sub 100/μL. El nu a fost compliant la tratamentul medicamentos profilactic deoarece se simțea obosit luând pastile. Se prezintă la clinică acuzând tuse productivă și subfebrilitate de trei săptămâni. Radiografia toracică arată noduli necrozanți multipli în lobii inferiori bilateral. Biopsia pe ac percutanată evidențiază câteva neutrofile și cocobacili gram-pozitivi mici despre care laboratorul spune că arată precum corynebacteriile. Pe cultură crește *Rhodococcus equi*. Următoarele terapii pot fi eficiente, EXCEPTÂND:

A. Azitromicină
B. Cefotaxim
C. Linezolid
D. Tigeciclină
E. Vancomicină

37. O femeie în vârstă de 26 de ani prezintă la sfârșitul celui de-al treilea trimestru de sarcină febră ridicată, mialgii, dureri de spate și alterarea stării generale. Ea este internată și începe terapia cu antibiotice cu spectru larg. Hemoculturile sunt pozitive pentru *Listeria monocytogenes*. La 24 de ore după internare naște un bebeluș de 2.268 g. Care dintre următoarele afirmații cu privire la tratamentul antibiotic pentru această infecție este adevărată?

A. Clindamicina trebuie folosită la pacienții cu alergie la penicilină.
B. Nou-născuții trebuie să beneficieze de tratament cu ampicilină și gentamicină, raportat la greutatea lor.
C. Gentamicina și penicilina sunt medicamente de primă linie pentru mamă.

37. (*Continuare*)
D. Chinolonele trebuie folosite pentru bacteriemia cu *Listeria* în stadiile târzii ale sarcinii.
E. Trimetoprim-sulfametoxazol nu are niciun efect împotriva speciilor de *Listeria*.

38. Un bărbat în vârstă de 64 de ani, cu un istoric lung de abuz de heroină, este adus la spital pentru febră, agravarea spasmelor și a durerilor musculare apărute în ziua anterioară. Din pricina sclerozei venoase cronice acesta nu își mai poate administra injecții intravenos, ci subcutanat, de obicei cu ace nesterile. La examenul clinic este transpirat și febril (38,5°C). Spasmele musculare sunt difuze, afectând și fața. Nu este capabil să-și deschidă gura din cauza spasmului muscular și are dureri de spate severe din cauza spasmului difuz. La nivelul piciorului prezintă o leziune cutanată sensibilă și eritematoasă. Următoarele afirmații cu privire la acest pacient sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. O cultură din leziunea cutanată poate evidenția *Clostridium tetani*.
B. Se recomandă administrarea intratecală de antitoxină.
C. Se recomandată tratament cu metronidazol.
D. Este foarte posibilă disfuncția musculară permanentă după recuperare.
E. Trebuie excluse otrăvirea cu stricnină și intoxicația cu medicamente antidopaminergice.

39. Un pacient în vârstă de 34 de ani, consumator de droguri intravenoase, prezintă de două zile tulburări de vorbire, vedere încețoșată care se agravează atunci când privește spre lateral, gură uscată, disfagie pentru lichide și solide. El declară că brațele sunt slăbite și neagă orice alte deficite; nu menționează nicio boală recentă, însă descrie o ulcerație cronică la nivelul părții distale a membrului inferior stâng pe care l-a simțit ușor cald și sensibil în ultimul timp; își injectează frecvent heroină la nivelul marginilor ulcerației. La examenul clinic prezintă dispnee ușoară, dar neagă orice simptom gastrointestinal, retenție urinară, lipsa tranzitului intestinal sau incontinență urinară. Pacientul este agitat, nontoxic, alert, orientat, dar evident disartric; este afebril cu semne vitale stabile. Examenul clinic al nervilor cranieni evidențiază deficit bilateral al nervului VI și incapacitatea de a menține privirea medială a ambilor ochi; prezintă o ușoară ptoză bilaterală și ambele pupile cu reactivitate lentă. Forța musculară este 5/5 la nivelul tuturor extremităților, exceptând mișcarea de ridicare a umerilor, care este de 4/5. Examinarea senzorială și a reflexelor osteotendinoase profunde sunt în parametri normali la nivelul tuturor celor patru extremități. Orofaringele este uscat. Examinările cardiopulmonară și abdominală sunt normale. La nivelul părții distale a membrului inferior stâng se observă o ulcerație de 4 cm × 5 cm, bine granulată, de culoare roșie, ce prezintă căldură locală și eritem la nivelul marginii superioare. Care este tratamentul de elecție în acest caz?

A. Glucocorticoizi
B. Antitoxină ecvină pentru neurotoxina produsă de *Clostridium botulinum*

39. (*Continuare*)
C. Heparină administrată intravenos
D. Naltrexonă
E. Plasmafereză

40. Un băiat în vârstă de 19 ani se prezintă la unitatea de primiri urgențe pentru diaree apoasă, greață, vărsături și subfebrilitate, prezente de patru zile. Afirmă că nu a consumat alimente neobișnuite, nu a avut contact cu persoane bolnave și nu a călătorit. Este hidratat intravenos cu lichide, i se administrează antiemetice și este externat după ce se simte mult mai bine. După trei zile, două din cele trei hemoculturi prelevate sunt pozitive pentru *Clostridium perfringens*. Pacientul este sunat acasă, însă afirmă că se simte bine și se duce din nou la serviciu. Care ar trebui să fie următoarea recomandare pentru pacient

A. Să revină la spital pentru tratament i.v. cu penicilină.
B. Să revină la spital pentru tratament i.v. cu penicilină și ecocardiografie.
C. Să revină la spital pentru tratament i.v. cu penicilină și colonoscopie.
D. Să revină la spital pentru efectuarea unei hemoculturi de verificare.
E. Liniștirea pacientului.

41. Care dintre următoarele costituie o manifestare frecventă a infecției cu *Clostridium difficile*?

A. Febră
B. Diaree fără sânge
C. Ileus adinamic
D. Recidivă după terapie medicamentoasă
E. Toate cele de mai sus

42. Un student în vârstă de 21 de ani este internat în spital cu meningită. Cultura din LCR evidențiază *N. meningitidis* de tip B. Pacientul locuiește într-o cameră cu alți cinci studenți. Care dintre următoarele sfaturi medicale sunt recomandate pentru persoanele ce au avut contact apropiat cu pacientul?

A. Culturi pentru toți contacții și administrarea terapiei profilactice tuturor celor care au rezultate pozitive ale culturilor.
B. Administrare imediată de ceftriaxonă tuturor contacților.
C. Administrare imediată de rifampicină tuturor contacților.
D. Vaccinarea imediată cu vaccin conjugat.
E. Nu este necesar niciun tratament.

43. Un pacient în vârstă de 19 ani vine la clinică cu disurie severă și secreție uretrală prezente de două zile. Analiza urinei relevă piurie. El confirmă un contact sexual neprotejat cu un nou partener în ultima săptămână. Probele ADN sunt pozitive pentru *N. gonorrhoeae*. Care dintre următoarele terapii medicamentoase este recomandată?

43. (*Continuare*)
A. Ceftriaxonă administrată intramuscular și azitromicină administrată oral
B. Penicilină administrată intramuscular
C. Azitromicină administrată oral
D. Cefiximă administrată oral
E. Levofloxacină administrată oral

44. Un pacient în vârstă de 44 de ani se prezintă la unitatea de primiri urgențe pentru evaluarea unei odinodinii severe. Simptomele sale au început în această dimineață cu o ușoară iritație la înghițire și au devenit progresiv severe pe parcursul a 12 ore. Este febril, cu temperatură de 39°C măsurată acasă, și acuză dispnee progresivă. Neagă antecedente de rinoree și durere dentară sau maxilară. Nu a avut contact cu persoane bolnave. La examenul clinic prezintă eritem facial și insuficiență respiratorie cu activitate a mușchilor respiratori accesori. Este prezent stridor respirator. Pacientul stă aplecat și salivează cu gâtul în extensie. Semnele lui vitale sunt: temperatură 39,5°C, tensiune arterială 116/60 mmHg, frecvența cardiacă 118 bătăi/min, frecvența respiratorie de 24 respirații/min și saturația oxigenului de 95%. La examinarea orofaringelui se observă eritem al orofaringelui posterior, fără exsudate sau amigdale inflamate. Uvula are poziție mediană. Nu există sensibilitate a sinusurilor sau limfadenopatii cervicale. Auscultația pulmonară este normală și examenul apartului cardiovascular relevă o tahicardie regulată cu un suflu sistolic de ejecție de grad II/VI, auzit la marginea superioară dreaptă a sternului. Examinarea abdomenului, a extremităților și cea neurologică sunt în parametri normali. Analizele de laborator arată leucocitoză (17.000/μL), cu 87% neutrofile, 8% neutrofile imature, 4% limfocite și 1% monocite. Hemoglobina este 13,4 g/dL cu hematocrit de 44,2%. În sângele arterial pH-ul este de 7,32, P_{CO2} de 48 mmHg, P_{O2} de 92 mmHg. Radiografia gâtului în incidență laterală arată o epiglotă edematoasă. Care este următorul pas potrivit în evaluarea și tratarea pacientului?

A. Ampicilină, 500 mg i.v. la 6 ore
B. Ceftriaxonă, 1 g i.v. la 24 de ore
C. Intubare orotraheală și ampicilină, 500 mg i.v. la 6 ore
D. Intubare orotraheală, ceftriaxonă 1 g i.v. la 24 de ore și clindamicină 600 mg i.v. la 6 ore
E. Laringoscopie și urmărire atentă

45. Un pacient în vârstă de 75 de ani prezintă febră și malnutriție. Acuză oboseală și stare generală de rău în ultimele luni și este îngrijorat deoarece a scăzut în greutate. La examenul fizic este subfebril și prezintă un suflu diastolic slab. Analizele de laborator arată anemie normocromă, normocitară. Trei hemoculturi distincte evidențiază *Cardiobacterium hominis*. Care dintre următoarele afirmații privind condiția clinică a pacientului este adevărată?

A. Este probabil ca antibioticele să nu îi îmbunătățească starea clinică.

45. (*Continuare*)
B. Rezultatele ecocardiografiei vor fi probabil normale.
C. Suferă de o formă de endocardită cu un risc embolic înalt.
D. Cel mai probabil pacientul va trebui supus unei intervenții chirurgicale.
E. Probabil rezultatele pozitive ale hemoculturilor sunt secundare unui agent contaminant tegumentar.

46. Toți aceștia sunt factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei cu *Legionella*, EXCEPTÂND:

A. Consumul de glucocorticoizi
B. Infecția cu HIV
C. Neutropenia
D. Intervenția chirurgicală recentă
E. Fumatul

47. Un băiat în vârstă de 18 ani se prezintă la medic pentru o tuse severă. Nu are antecedente medicale și spune că este perfect sănătos. Cu aproximativ șapte zile în urmă pacientul a dezvoltat un sindrom respirator superior cu subfebrilitate, coriză, tuse ușoară și stare de rău. Febra și coriza s-au ameliorat, însă în ultimele două zile episoadele de tuse au fost atât de severe, încât i-au provocat vărsături. Afirmă că a efectuat toate vaccinările specifice copilăriei, însă în ultimii 12 ani a efectuat doar vaccinul antitetanic. În momentul prezentării este afebril, iar cât timp nu tușește, examenul toracelui este normal. În timpul unui episod de tuse apare ocazional un șuierat inspirator. Radiografia toracică nu este semnificativă. Care dintre următoarele afirmații privind această afecțiune este adevărată?

A. Se recomandă tratament cu o fluorochinolonă.
B. Testul aglutininei la rece poate avea rezultate pozitive.
C. Testul ADN al aspiratului nazofaringian probabil poate pune diagnosticul.
D. Pneumonia este o complicație frecventă.
E. Rezultatele testului pentru antigenul urinar rămân pozitive pe o perioadă de până la 3 luni.

48. Afirmațiile următoare cu privire la afecțiunile intestinale cauzate de tulpini de *E. coli* producătoare de toxină Shiga și *E. coli* enterohemoragică sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Antibioterapia reduce riscul dezvoltării sindromului hemolitic-uremic.
B. Carnea de vită tocată este cea mai frecventă sursă de contaminare.
C. Diaree sanguinolentă abundentă, fără febră, este unul dintre simptomele comune.
D. Infecția este mai frecventă în țările industrializate decât în cele în curs de dezvoltare.
E. O157:H7 este cel mai comun serotip.

49. Un pacient în vârstă de 63 de ani a fost internat în secția de terapie intensivă în urmă cu trei săptămâni cu sindrom de detresă respiratorie acută după un episod de pancreatită

49. (*Continuare*)
acută. El rămâne pe ventilație mecanică printr-o traheostomie. În ultima săptămână s-a produs o reducere graduală a nevoii de ventilație mecanică și a apărut o îmbunătățire ușoară pe radiografii. În ultimele 10 zile a fost afebril, cu un număr normal de leucocite. Pe parcursul ultimelor 24 de ore Fi_{O2} a crescut de la 0,60 la 0,80 pentru menținerea unei oxigenări adecvate. În plus, a prezentat spută purulentă și infiltrat la nivelul lobului pulmonar inferior drept, febră de 38,6°C și leucocitoză. Colorația Gram a sputei arată cocobacili gram-negativi identificați ca *Acinetobacter baumannii*. Toate afirmațiile următoare despre acest microorganism sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Mortalitatea din cauza infecției sanguine este de aproximativ 40%.
B. Rezistența multidrog este caracterisitică.
C. Acesta este o cauză a pneumoniei nosocomiale și a infecției hematologice în SUA.
D. Nu reprezintă o problemă semnificativă în Asia sau Australia.
E. Tratamentul de elecție pentru infecția sanguină este tigeciclina.

50. Colonizarea cu *Helicobacter pylori* crește șansele de apariție a următoarelor afecțiuni, EXCEPTÂND:

A. Ulcerul duodenal
B. Adenocarcinomul esofagian
C. Adenocarcinomul gastric
D. Limfomul MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, țesutul limfoid asociat mucoaselor) gastric
E. Ulcerul peptic

51. Care dintre următoarele aspecte clinice este cel mai specific în diferențierea sepsisului cauzat de *Pseudomonas aeruginosa* de sepsisul sever cu alte etiologii, la un pacient spitalizat?

A. Ectima cangrenoasă
B. Spitalizare pentru arsuri severe
C. Bandemie severă
D. Antibioterapie recentă
E. Ventilație mecanică recentă pentru mai mult de 14 zile

52. În timpul unei excursii, cinci studenți colegi de cameră, fără probleme de sănătate, dezvoltă rapid (în mai puțin de opt ore) un episod de dureri abdominale sub formă de crampe, febră 38,5°C, vărsături, diaree nesanguinolentă abundentă. Ei se întorc rapid pentru hidratare și diagnostic. Coprocultura evidențiază *Salmonella enteritidis*. Toate afirmațiile cu privire la sindromul clinic al acestor pacienți sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Nu este indicat tratament antibiotic.
B. Bacteriemia apare în mai puțin de 10% dintre cazuri.
C. Cea mai probabilă sursă de contaminare o reprezintă ouăle insuficient gătite.

52. (*Continuare*)
D. Nu există niciun vaccin disponibil pentru această afecțiune.
E. Ei suferă de febră enterică (tifoidă).

53. La două zile după ce s-a întors dintr-o excursie în Thailanda, o femeie în vârstă de 36 de ani acuză dureri abdominale sub formă de crampe, febră 40°C, greață și stare generală alterată. În următoarea zi prezintă diaree sanguinolentă mucopurulentă cu agravarea durerilor abdominale și febră continuă. Afirmă că a fost a fost în Bangkok în timpul inundațiilor musonice și a consumat mâncare nepreparată termic de la standuri stradale. Analiza scaunului arată neutrofile numeroase, iar coprocultura evidențiază *Shigella flexneri*. Care dintre următoarele afirmații referitoare la sindromul ei clinic este adevărată?

A. Este disponibil un vaccin eficient pentru persoanele care călătoresc în zone endemice.
B. Antibioterapia prelungește statutul de purtător și nu ar trebui administrată decât în cazul în care pacienta prezintă bacteriemie.
C. Agenții antimotilitate sunt eficienți pentru reducerea riscului de deshidratare.
D. Se recomandă tratament cu ciprofloxacină.
E. Afecțiunea pacientei poate fi clinic diferențiată de o afecțiune cauzată de *Campylobacter jejuni* prin prezența febrei.

54. Un absolvent al universității din Wisconsin, în vârstă de 32 de ani, anterior sănătos, descrie 1-2 zile de febră, mialgii și cefalee, urmate de dureri abdominale și diaree. A avut 10 scaune pe parcursul zilei. Pacientul afirmă că în urmă cu trei zile a participat la un grătar în cadrul bisericii, în urma căruia mai multe persoane au prezentat diaree. Pacientul nu a călătorit în ultimele șase luni și nu are antecedente de boli gastrointestinale. Examenul clinic este nespecific, cu excepția unei temperaturi de 38,8°C și a unei sensibilități abdominale difuze. Analizele de laborator arată doar o leucocitoză ușoară și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută. Colorația Wright a probei din fecale evidențiază prezența neutrofilelor. Colonoscopia arată mucoasa inflamată. La biopsia unei zone afectate se descoperă infiltrarea mucoasei cu neutrofile, monocite și eozinofile, afectarea epitelială incluzând pierdere de mucus, degenerare glandulară și abcese criptice. Care dintre următorii agenți patogeni microbieni este cel mai probabil responasabil pentru afecțiunea pacientului?

A. *Campylobacter*
B. *Escherichia coli*
C. Norovirus
D. Rotavirus
E. *Staphylococcus aureus*

55. Pentru pacientul descris la întrebarea 54, care dintre următoarele este terapia recomandată?

A. Azitromicină
B. Ceftriaxonă

55. (*Continuare*)

C. Lomotil, doar pentru simptome
D. Metronidazol
E. Tinidazol

56. În timp ce lucrezi în cadrul unei misiuni de ajutorare în Haiti, ești rugat să consulți un pacient în vârstă de 19 ani care prezintă diaree apoasă abundentă precum cea din figura 56. Pacientul este ușor hipotensiv, tahicardic și afebril. Nu prezintă sensibilitate abdominală. Toate afirmațiile referitoare la afecțiunea pacientului sunt adevărate, EXCEPTÂND:



FIGURA 56

A. Antibioterapia reduce durata afecțiunii și accelerează eliminarea microorganismelor din scaun.
B. Morbiditatea sau mortalitatea este mediată de bacteriemie și insuficiența multiplă de organe.
C. Este disponibilă testarea antigenică în laborator.
D. Diareea este mediată de toxine.
E. Vaccinurile cu eficacitate moderată sunt disponibile în afara SUA.

57. În luna septembrie un bărbat în vârstă de 45 de ani din zona de vest a statului Kentucky se prezintă la unitatea de primiri urgențe acuzând febră, cefalee și dureri musculare. De curând a fost într-o excursie cu cortul împreună cu niște prieteni, unde au consumat carne de vânat incluzând pește, veverițe și iepuri. Acesta nu acuză nicio mușcătură de căpușă, în schimb în timpul călătoriei a dobândit câteva mușcături de țânțari. În ultima săptămână

57. (*Continuare*)
a dezvoltat o ulcerație la nivelul mâinii drepte, cu eritem și durere în jurul acesteia. De asemenea, acuză durere și edem la nivelul cotului drept. Niciunul dintre prietenii ce l-au însoțit nu prezintă simptome similare. Semnele sale vitale sunt: presiune arterială de 106/65 mmHg, frecvență cardiacă de 116 bătăi/min, frecvență respiratorie de 24 respirații/min și temperatură de 38,7°C. Saturația oxigenului este 93%. Pacientul prezintă tahipnee și eritem facial. Conjunctivele nu sunt inflamate, iar mucoasele sunt uscate. La examenul toracelui se auscultă raluri crepitante la nivelul câmpului pulmonar mijlociu drept și al bazei stângi. Pacientul prezintă tahicardie regulată. Se decelează un suflu sistolic de ejecție de grad II/VI care se aude cel mai bine la nivelul marginii sternale inferioare stângi. Examenul abdomenului este nesemnificativ; la nivelul mâinii drepte se observă o ulcerație eritematoasă cu centrul reliefat, acoperit de o escară neagră. Pacientul nu prezintă limfadenopatie cervicală, dar este evidentă o creștere în volum și sensibilitate la nivelul ganglionilor limfatici din axila dreaptă și în zona epitrohleară. Ganglionul epitrohlear este fluctuant la palpare. Radiografia toracică arată infiltrat alveolar difuz bilateral. În primele 12 ore de la spitalizare, pacientul devine progresiv hipotensiv și hipoxic, necesitând intubație și ventilație mecanică. Care este cea mai potrivită terapie pentru acest pacient?

A. Ampicilină, 2 g i.v. la 6 ore
B. Ceftriaxonă, 1 g i.v. zilnic
C. Ciprofloxacină, 400 mg administrat i.v. de două ori pe zi
D. Doxiciclină, 100 mg i.v. de două ori pe zi
E. Gentamicină, 5 mg/kg de două ori pe zi

58. Un bărbat în vârstă de 35 de ani se prezintă la unitatea de primiri urgențe acuzând un episod acut de febră ridicată, stare generală alterată și sensibilitate la nivelul unui ganglion limfatic. Pacientul s-a întors de patru zile dintr-o călătorie cu cortul în regiunea Four Corners din SUA (zonă de graniță a statelor New Mexico, Arizona, Colorado și Utah) și afirmă că a fost mușcat de purici. Nu are antecedente medicale și lucrează ca profesor universitar. Neagă consumul ilegal de droguri. La examenul fizic, pacientul este letargic, însă orientat, și are o temperatură de 39,4°C, frecvența cardiacă de 105 bătăi/min și tensiunea arterială de 100/65 mmHg. La nivelul coapselor prezintă numeroase mușcături de purici, acoperite de cruste. În regiunea inghinală dreaptă este prezent un ganglion limfatic cu diametrul de 3-4 cm, foarte sensibil, înconjurat de edem, fără limfangită. Aspiratul din ganglion evidențiază cocobacili gram-negativi mici, care apar bipolari pe colorația Wright. Care dintre următoarele microorganisme reprezintă cauza acestei afecțiuni?

A. *Bartonella henselae*
B. Virusul Epstein-Barr
C. *Rickettsia rickettsii*
D. *Staphylococcus aureus*
E. *Yersinia pestis*

59. Care dintre următoarele terapii medicamentoase este recomandată pentru pacientul de la întrebarea 58?

A. Azitromicină
B. Gentamicină
C. Pacientul nu necesită terapie; este o boală autolimitată
D. Vancomicină
E. Voriconazol

60. Un bărbat fără adăpost, în vârstă de 38 de ani, se prezintă la unitatea de primiri urgențe cu un atac ischemic tranzitoriu, caracterizat prin paralizie facială, slăbiciune a brațului stâng care durează de 20 de minute și durere în hipocondrul stâng. El acuză febră intermitentă, diaforeză și frisoane în ultimele două săptămâni. Nu a călătorit recent și nu a avut contact cu animale; nu a consumat antibiotice în ultimul timp. Examinarea fizică arată o persoană cu aspect neîngrijit, aflată în ușoară suferință. Temperatura este 38,2°C, frecvența cardiacă de 90 bătăi/min și tensiunea arterială de 127/74 mmHg. Pacientul are o dentiție deficitară. Examenul cardiac evidențiază un suflu diastolic precoce în spațiul III intercostal stâng. Splina este sensibilă și la 2 cm sub rebordul costal; prezintă noduli roșii dureroși pe vârfurile celui de-al treilea deget al mâinii drepte și pe cel de-al patrulea deget al mâinii stângi, care sunt nou apăruți. Pe haine prezintă ouă de păduchi, care indică pediculoza corpului. Numărul leucocitelor este de 14.500/μL cu 5% neutrofile tinere și 93% polimorfonucleare. Sunt prelevate hemoculturi înainte de începerea terapiei empirice cu vancomicină. Rezultatele acestora sunt negative la cinci zile de la prelevare. Pacientul rămâne febril, dar stabil hemodinamic; în schimb, dezvoltă o nouă leziune la nivelul halucelui, asemănătoare cu cele de la nivelul degetelor mâinii din ziua a treia de internare. O ecocardiogramă transtoracică pune în evidență o vegetație mobilă de 1 cm pe cuspa valvei aortice și o regurgitare aortică moderată. Examenul CT al abdomenului arată splina mărită de volum, cu zone triunghiulare de infarctizare splenică și renală. Ce test ar fi recomandat pentru a confirma diagnosticul cel mai probabil?

A. Serologie pentru *Bartonella*
B. Anticorpul heterofil al virusului Epstein-Barr
C. Reacția de polimerizare în lanț pentru HIV
D. Frotiu din sângele periferic
E. Serologie pentru febra Q

61. Un bărbat în vârstă de 24 de ani se prezintă pentru ulcerații peniene nedureroase. El a remarcat prima leziune în urmă cu două săptămâni și de atunci pe două zone alăturate s-au dezvoltat, de asemenea, ulcerații. El afirmă că a observat pete de sânge pe lenjeria intimă, produse de scurgeri ușoare din ulcerații. Pacientul nu are antecedente medicale și nu ia medicamente. S-a întors în urmă cu cinci săptămâni dintr-o vacanță în Brazilia, unde a avut contact sexual neprotejat cu o localnică; neagă alte comportamente de promiscuitate sexuală. Ultima dată a fost testat pentru HIV în urmă cu doi ani; nu a suferit

61. (*Continuare*)
niciodată de infecție cu *Chlamydia* sau cu *Neisseria gonorrhoeae*. La examenul clinic sunt prezente trei leziuni roșii, bine definite, friabile, măsurând 5 mm în diametru sau mai puțin, localizate la nivelul corpului penian. Acestea sângerează ușor la orice tip de manipulare. Nu este prezentă durere la palpare. În zona inghinală se observă adenopatii de mici dimensiuni, mobile pe planurile subiacente, cu aspect beningn. Biopsia uneia dintre leziuni arată o incluziune proeminentă intracitoplasmatică a unui microorganism bipolar într-o celulă mononucleată mărită de volum. În plus, există o proliferare a celulelor epiteliale, un număr crescut de plasmocite și puține neutrofile. Testul RPR este negativ. Culturile sunt negative. Care este cel mai probabil microorganism cauzator al acestei afecțiuni?

A. *Calymmatobacterium granulomatis* (donovanoză)
B. *Chlamydia trachomatis* (limfgranulom veneric)
C. *Haemophilus ducreyi* (șancroid)
D. *Leishmania amazonensis* (leishmanioză cutanată)
E. *Treponema pallidum* (sifilis secundar)

62. O femeie în vârstă de 67 de ani, cu istoric medical de hipertensiune arterială, se prezintă la unitatea de urgențe pentru durere localizată la nivelul maxilarului drept, apărută în urmă cu două săptămâni, loc în care s-a dezvoltat o zonă de drenaj a secreției purulente spre cavitatea bucală. Ea acuză o febră ce acompaniază restul simptomelor. Pacienta neagă intervenții dentare recente. În afară de osteoporoză, nu prezintă alte afecțiuni. Singura terapie medicamentoasă a pacientei este alendronat și lisinopril. La examenul fizic se decelează temperatură de 38,3°C (101,1°F), edem al hemifeței drepte, sensibilitate difuză la nivelul mandibulei și o zonă de drenaj purulent de culoare galbenă spre mucoasa cavității bucale pe partea dreaptă. Care dintre următoarele pot apărea, cel mai probabil, la examenul microscopic al secrețiilor purulente?

A. Corpi Auer
B. Sialolit
C. Carcinom cu celule scuamoase
D. Granule de sulf
E. Filamente ramificate acid-alcoolorezistente

63. Care este cea mai adecvată terapie medicală în cazul pacientei descrise mai sus?

A. Amfotericină B
B. Itraconazol
C. Penicilină
D. Debridare chirurgicală
E. Tobramicină

64. Care dintre următoarele constituie rezervorul principal pentru microorganismele anaerobe în corpul uman?

A. Duodenul
B. Tractul genital feminin

64. (*Continuare*)
C. Vezica biliară
D. Plămânul
E. Prostata

65. Toți indivizii de mai jos care au prezentat reacții la testarea cutanată la tuberculină (PPD) ar trebui tratați pentru tuberculoză latentă, EXCEPTÂND:

A. Un consumator de droguri intravenoase în vârstă de 23 de ani, care este HIV-negativ și dezvoltă o reacție cu diametrul de 12 mm.
B. O învățătoare în vârstă de 38 de ani, care predă la clasa a IV-a, care are o reacție de 7 mm și nu se cunoaște cu expunere la tuberculoză activă. Nu a efectuat niciodată testul cutanat la tuberculină.
C. Un individ în vârstă de 43 de ani care lucrează în cadrul Peace Corps din Africa subsahariană și dezvoltă o reacție cu diametrul de 10 mm. Cu 18 luni în urmă reacția la testul cutanat la tuberculină a avut un diametru de 3 mm.
D. Un bărbat în vârstă de 55 de ani care este HIV-pozitiv și are un rezultat negativ la testul cutanat la tuberculină. Colegul său a fost diagnosticat recent cu tuberculoză cavitară.
E. Un bărbat în vârstă de 72 de ani care primește chimioterapie pentru limfom non-Hodgkin și are o reacție cu diametrul de 16 mm.

66. O femeie în vârstă de 76 de ani este adusă în clinică de fiul ei. Aceasta acuză tuse cronică neproductivă și oboseală. Fiul ei adaugă faptul că pacienta a suferit episoade de subfebrilitate, scădere ponderală progresivă în ultimele luni și „nu pare a fi ea însăși". Un slice reprezentativ al CT-ului este arătat în figura 66. Pacienta a fost tratată pentru tuberculoză la vârsta de 20 de ani. Sunt efectuate o cultură din spută și o hemocultură. Două săptămâni mai târziu, pe ambele culturi se dezvoltă bacili acid-alcoolo-rezistenți din complexul *Mycobacterium avium*. Care dintre următoarele este cea mai bună opțiune de tratament?

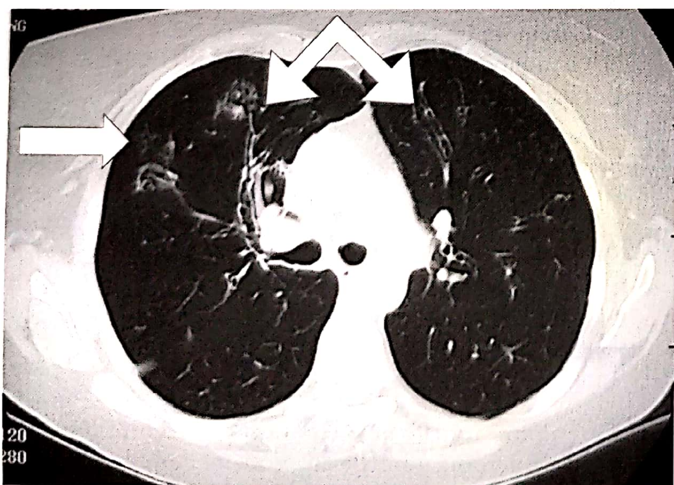


FIGURA 66

66. (*Continuare*)
A. Bronhodilatatoare și igienă pulmonară
B. Claritromicină, etambutol și rifampicină
C. Claritromicină și rifampicină
D. Moxifloxacină și rifampicină
E. Pirazinamidă, izoniazidă, rifampicină și etambutol

67. Toate afirmațiile următoare cu privire la agenții terapeutici antituberculoză sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. În SUA, rezistența *M. tuberculosis* la izoniazidă este mai mică de 10%.
B. Nevrita optică este cel mai sever efect secundar al etambutolului.
C. Pirazinamida este eficientă în tratarea infecțiilor produse de complexul *M. avium* și *M. kansasii.*
D. Rifabutina trebuie folosită în locul rifampicinei la pacienții care primesc concomitent tratament cu inhibitori de protează sau nevirapină.
E. Rifampicina poate reduce timpul de înjumătățire al warfarinei, al ciclosporinei, al prednisonului, al contraceptivelor orale, al claritromicinei și al altor medicamente importante.

68. Căruia dintre următorii pacienți cu sifilis latent ar trebui să i se efectueze puncție lombară pentru evaluarea posibilului neurosifilis?

A. O femeie în vârstă de 24 de ani, cu titrul RPR (Rapid Plasma Reagin test) de 1:128.
B. Un bărbat în vârstă de 38 de ani, cu titrul RPR de 1:32, tratat cu benzatin-penicilină G 2,4 milioane de unități i.m. Titrul repetat la 12 luni după tratament este 1:16.
C. Un bărbat în vârstă de 46 de ani, cu HIV și numărul de LT CD4 150/μL.
D. O femeie în vârstă de 62 de ani, cu paralizie Bell și modificarea recentă a statusului mintal.
E. Toți cei de mai sus.

69. Un bărbat de 46 de ani se prezintă la departamentul de urgențe din Honolulu, Hawaii, cu mialgii, alterarea stării generale și febră. El este fără adăpost, suferă de alcoolism și doarme frecvent pe străzi infestate cu șobolani. Își amintește că și-a pierdut cunoștința din cauza consumului de alcool și s-a trezit cu picioarele într-o băltoacă urât mirositoare. În urmă cu două săptămâni a observat zgârieturi și mușcături în jurul gleznelor. De atunci s-a simțit din ce în ce mai rău. În ziua precedentă a observat și că pielea i se îngălbenește treptat. Pe lângă abuzul de alcool, pacientul are un istoric medical de schizofrenie și fumează unu-două pachete de țigări pe zi. În prezent primește tratament cu olanzapină în doză de 300 mg, sub formă de o injecție i.m. lunar. La evaluarea inițială, temperatura corporală este 38,6°C, pulsul 105 bătăi/min, frecvența respiratorie 24/min și tensiunea arterială 98/59 mmHg cu saturația O_2 92% în aerul din cameră. Pacientul are aspect de suferință acută și icter accentuat. Conjunctivele oculare sunt congestionate bilateral, fără

69. (*Continuare*)
secreție. Sunt prezente raluri pulmonare bazal bilateral. Ficatul este mărit și sensibil la palpare, dar splenomegalia este absentă. Rezultatele de laborator anormale sunt: ureea sangvină 64 mg/dL, creatinina 3,6 mg/dL, bilirubina totală 32,4 mg/dL, bilirubina directă 29,8 mg/dL, AST 80 U/L, ALT 184 U/L și fosfataza alcalină 168 U/L. Hemoleucograma arată numărul de leucocite 12 500/μL, cu 13% neutrofile imature și 80% polimorfonucleare, hematocrit 33% și trombocite 82 000/μL. Examenul sumar de urină relevă 20 de leucocite/câmp microscopic cu putere mare, proteine 3+, fără cilindri urinari. Rezultatele funcției de coagulare sunt în limite normale. Examinarea CT a toracelui arată infiltrate difuze în flacără, ce semnifică hemoragie pulmonară. Care este diagnosticul probabil?

A. Hepatită alcoolică acută
B. Coagulare intravasculară diseminată determinată de infecția cu *Streptococcus pneumoniae*
C. Poliangeită microscopică
D. Febra mușcăturii de șobolan (infecție cu *Streptobacillus moniliformis*)
E. Sindromul Weil (infecție cu *Leptospira interrogans*)

70. Un bărbat în vârstă de 26 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră acuzând episoade febrile recurente și alterarea stării generale. El s-a întors acum trei săptămâni dintr-o excursie cu cortul în partea de nord-est a Montanei. În timpul drumețiilor, pacientul nu a mâncat sau băut produse lactate nepasteurizate. A avut multiple mușcături de insecte, dar nu a identificat nicio căpușă. A dormit în principal în cabane sau corturi și nu a observat excremente de rozătoare în zonele unde a campat. Cei doi prieteni care l-au însoțit nu sunt bolnavi. La început pacientul a experimentat episoade febrile până la 40,4°C (104,7°F), însoțite de mialgii, cefalee, greață, vărsături și diaree, care au debutat la cinci zile după întoarcerea acasă. Aceste simptome au durat trei zile și apoi au dispărut spontan. Pacientul a pus simptomele pe seama „răcelii“ și s-a întors la activitatea normală. Șapte zile mai târziu episoadele febrile au reapărut, cu temperaturi de până la 40,6°C (105,1°F). În timpul episoadelor febrile, familia lui a observat la acesta confuzie intermitentă. Astăzi este a patra zi a bolii actuale, iar pacientul simte că febra s-a redus. Care este cea mai probabilă cauză a episoadelor febrile recurente ale pacientului?

A. Bruceloza
B. Febra de căpușă de Colorado
C. Leptospiroza
D. Coriomeningita limfocitară
E. Febra recurentă de căpușă

71. Pentru care dintre următorii pacienți, toți trăind în zone endemice pentru boala Lyme, este indicată testarea serologică pentru *Borrelia burgdorferi*?

71. (*Continuare*)
A. O femeie în vârstă de 19 ani, instructor de tabără, care se prezintă cu al doilea episod în care genunchiul stâng și glezna dreaptă sunt inflamate, roșii și sensibile
B. Un bărbat în vârstă de 23 de ani, zugrav, care se prezintă cu leziune de eritem migrator primar la locul unei mușcături de căpușă dovedite
C. O femeie de 36 de ani, jandarm într-o grădină publică, ce se prezintă cu rash malar, artralgii difuze sau artrită a umerilor, a genunchilor și a articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene proximale, pericardită și glomerulonefrită acută
D. O femeie în vârstă de 42 de ani, cu oboseală cronică, mialgii și artralgii
E. Un bărbat în vârstă de 46 de ani, care se prezintă cu febră, alterarea stării generale, artralgii sau mialgii migratorii și trei leziuni de eritem migrator.

72. O femeie în vârstă de 27 de ani, care locuiește în Carolina de Nord, se prezintă la medicul de familie acuzând febră, cefalee, mialgii, greață și anorexie, la șapte zile după întoarcerea dintr-o drumeție pe traseul din Munții Apalași. La examenul fizic este semnificativă temperatura de 38,6°C (101,5°F). Pacienta are un aspect general de oboseală, dar nu toxic. Nu prezintă rash. Este liniștită de medicul ei de familie că aceasta este probabil o afecțiune virală. Pacienta se întoarce la clinică trei zile mai târziu, cu rash progresiv și febră continuă. Ea afirmă că în ultimele 24 de ore de la vizita anterioară au început să-i apară multiple pete mici roșii la pumni și glezne, care acum au avansat ascendent, pe membre și trunchi. De asemenea, a remarcat cefalee progresivă, iar soțul ei crede că este oarecum confuză. La examenul fizic pacienta este letargică și răspunde lent la întrebări. Care ar trebui să fie calea de acțiune rezonabilă?

A. Internarea pacientei în spital pentru tratament cu ceftriaxonă 1 g i.v. de două ori pe zi și vancomicină 1 g de două ori pe zi
B. Internarea pacientei în spital pentru tratament cu doxiciclină 100 mg de două ori pe zi
C. Inițierea tratamentului în ambulatoriu cu doxiciclină 100 mg p.o. de două ori pe zi
D. Inițierea tratamentului cu trimetoprim-sulfametoxazol doză dublă de două ori pe zi
E. Efectuarea serologiei pentru rickettsii și amânarea tratamentului până se pune diagnosticul cert

73. Un student în vârstă de 20 de ani, anterior sănătos, se prezintă în luna septembrie cu cefalee de câteva zile, tuse severă cu spută redusă și febră 38,6°C (101,5°F). Câteva persoane din camera lui de cămin au avut o afecțiune similară. La examenul clinic este observat eritem faringian, iar examenul aparatului respirator relevă wheezing expirator bilateral și raluri dispersate în zonele inferioare ale plămânilor. El tușește frecvent în timpul examinării. Radiografia toracică evidențiază pneumonie peribronșică bilaterală, cu desen interstițial accentuat.

73. (*Continuare*)
Nu se vizualizează condensare lobară. Care dintre următoarele microorganisme este răspunzător cel mai probabil de simptomele pacientului?

A. Adenovirus
B. *Chlamydia pneumoniae*
C. *Legionella pneumophila*
D. *Mycoplasma pneumoniae*
E. *Streptococcus pneumoniae*

74. Un bărbat în vârstă de 19 ani se prezintă la o clinică cu serviciu de urgență, cu secreție uretrală. El afirmă că în ultimele două luni a avut trei partenere sexuale noi. Care ar trebui să fie managementul acestui caz?

A. Testul cu amplificarea acidului nucleic pentru *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis* și revenirea la clinică în două zile
B. Ceftriaxonă i.m. 250 mg × 1 și azitromicină p.o. 1 g × 1 pentru pacient și partenerele sale recente
C. Testul cu amplificarea acidului nucleic pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, plus ceftriaxonă i.m. 250 mg × 1 și azitromicină p.o. 1 g × 1 pentru pacient
D. Testul cu amplificarea acidului nucleic pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, plus ceftriaxonă i.m. 250 mg × 1 și azitromicină p.o. 1 g × 1 pentru pacient și partenerele sale recente
E. Testul cu amplificarea acidului nucleic pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*, plus ceftriaxonă i.m. 250 mg × 1, azitromicină 1 g p.o. × 1 și Flagyl p.o. 2 g × 1 pentru pacient și partenerele sale

75. Toate virusurile de mai jos sunt implicate în etiologia cancerului uman, EXCEPTÂND:

A. Virusul febrei denga
B. Virusul Epstein-Barr
C. Virusul hepatitic B
D. Virusul hepatitic C
E. Papilomavirusul uman

76. Toate medicațiile antivirale de mai jos sunt asociate corect cu câte un efect secundar semnificativ, EXCEPTÂND:

A. Aciclovir – purpură trombotică trombocitopenică
B. Amantadină – anxietate și insomnie
C. Foscarnet – insuficiență renală acută
D. Ganciclovir – supresia măduvei osoase
E. Interferon – episoade febrile și mialgii

77. O femeie în vârstă de 23 de ani a fost diagnosticată recent cu infecție genitală cu virusul herpes simplex de tip 2 (HSV-2). Care îi spuneți că este riscul de reactivare a bolii în cursul primul an după infecție?

A. 5%
B. 25%

77. (*Continuare*)
C. 50%
D. 75%
E. 90%

78. Care din următoarele afirmații cu privire la administrarea vaccinului contra varicelei și a zonei zoster pacienților cu vârsta peste 60 de ani este adevărată?

A. Este un vaccin cu virus inactivat, deci este sigur pentru pacienții imunocompromiși.
B. Nu este recomandat pentru pacienții din această categorie de vârstă.
C. Va scădea riscul de a dezvolta nevralgie postherpetică.
D. Nu va scădea riscul de a dezvolta zona zoster.
E. Nu va scădea povara bolii.

79. Un student în vârstă de 19 ani vine la clinică, afirmând că a fost bolnav două săptămâni. Acum două săptămâni a dezvoltat oboseală marcată și alterarea stării generale, care l-au împiedicat să-și urmeze programul obișnuit de activitate fizică și l-au determinat să lipsească de la unele ore. Săptămâna trecută a avut multiple episoade de subfebrilitate, durere în gât și ganglionii limfatici cervicali inflamați. Pacientul are istoric de faringită streptococică, iar în urmă cu trei zile a luat niște ampicilină pe care o avea în posesie. În ultimele două zile a dezvoltat rash însoțit de prurit agravat treptat, reprezentat în Figura 79. La examenul fizic sunt semnificative: temperatura 38,1°C, eritemul faringian, amigdalele mărite bilateral, fără exsudat, adenopatia cervicală bilaterală și splina palpabilă. Următoarele afirmații cu privire la afecțiunea pacientului sunt adevărate, EXCEPTÂND:



FIGURA 79

A. Este posibilă limfocitoza atipică în pondere mai mare de 10%.
B. Testul pentru aticorpii heterofili va fi, cel mai probabil, diagnostic.

79. (*Continuare*)
C. Dacă rezultatul testului pentru anticorpii heterofili este negativ, testul pentru anticorpii IgG împotriva antigenului capsidei virale va fi, cel mai probabil, diagnostic.
D. Afecțiunea se transmite prin saliva contaminată.
E. Pacientul poate primi ampicilină în viitor, dacă este indicat.

80. Pentru pacientul descris mai sus, care este cel mai indicat tratament?

A. Aciclovir
B. Aciclovir și prednison
C. Ganciclovir
D. Prednison
E. Repaus, tratament de susținere și liniștire

81. Toate afirmațiile de mai jos cu privire la virusul herpetic uman tipul 8 (HHV-8) sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Este implicat în etiologia carcinomului cervical invaziv.
B. Este implicat în etiologia sarcomului Kaposi.
C. Este implicat în etiologia bolii Castleman multicentrice.
D. Este implicat în etiologia limfomului pleural primar.
E. Infecția primară se poate manifesta prin febră și erupție maculo-papuloasă.

82. Toate aspectele clinice de mai jos sunt în concordanță cu diagnosticul de molluscum contagiosum, EXCEPTÂND:

A. Afectarea organelor genitale
B. Afectarea tălpilor
C. Lipsa inflamației sau a necrozei la locul rash-ului
D. Rash asociat cu erupție eczematoasă
E. Rash care se remite spontan în 3-4 luni

83. O femeie în vârstă de 22 de ani prezintă artralgii difuze și rigiditate matinală a mâinilor, a genunchilor și a pumnilor. În urmă cu două săptămâni ea a avut o afecțiune febrilă autolimitată, remarcabilă pentru rash-ul facial și erupția reticulară dantelată pe extremități. La examinare, pumnii, articulațiile metacarpofalangiene și cele interfalangiene proximale bilateral prezintă căldură locală și edem discret. Care din următoarele teste poate, cel mai probabil, să pună diagnosticul?

A. Anticorpii antinucleari
B. Reacția de polimerizare în lanț a ligazei pentru *Chlamydia trachomatis* din urină
C. Artrocenteza pentru cristale și cultură
D. IgM anti-parvovirus B19
E. Factorul reumatoid

84. Care din următoarele afirmații cu privire la vaccinurile anti-papilomavirusul uman (HPV) autorizate în prezent este adevărată?

84. (*Continuare*)
A. Ambele oferă protecție împotriva verucilor genitale.
B. După ce și-au început activitatea sexuală, femeile vor dobândi un grad redus de protecție prin vaccinare.
C. Sunt vaccinuri cu virusuri vii inactivate.
D. Sunt concepute împotriva tuturor tulpinilor oncogenice de HPV, dar doar în proporție de 70% eficiente în reducerea infecției cu o singură tulpină.
E. Persoanele vaccinate ar trebui să continue să fie supuse testării cu frotiul Papanicolaou standard.

85. Toate virusurile respiratorii de mai jos sunt cauze ale sindromului de răceală obișnuită la copii sau la adulți, EXCEPTÂND:

A. Adenovirusurile
B. Coronavirusurile
C. Enterovirusurile
D. Virusurile respiratorii sinciţiale umane
E. Rinovirusurile

86. O femeie în vârstă de 17 ani, cu un istoric medical de astm intermitent ușor, se prezintă la clinica dumneavoastră în luna februarie cu tuse, febră, alterarea stării generale și mialgii care durează de câteva zile. Ea a remarcat că simptomele au debutat în urmă cu trei zile, cu cefalee și fatigabilitate, iar câțiva dintre colegii ei, precum și câțiva profesori din școala unde învață au fost diagnosticați recent cu gripă. Pacienta nu a primit vaccinul antigripal anul acesta. Care dintre următoarele planuri de tratament medicamentos ar fi cel mai potrivit pentru această pacientă?

A. Aspirină și un medicament antitusiv cu codeină
B. Oseltamivir, 75 mg p.o. de două ori pe zi, timp de cinci zile
C. Rimantadină, 100 mg p.o. de două ori pe zi, timp de o săptămână
D. Simptomatice fără prescripție medicală
E. Zanamivir, 10 mg inhalator de două ori pe zi, timp de cinci zile

87. În care dintre următoarele situații este posibil să crească rata de transmitere sexuală a HIV la un bărbat care are contact sexual neprotejat cu o femeie infectată cu HIV?

A. Infecția acută cu HIV a partenerei
B. Statusul serologic al femeii pozitiv pentru virusul herpes simplex de tip 2 (HSV-2)
C. Uretrită non-gonococică a bărbatului în timpul actului sexual
D. Bărbatul nu este circumcis
E. Toate cele de mai sus

88. O femeie în vârstă de 47 de ani, cunoscută cu HIV/SIDA (limfocitele T CD4+ 106/μL; încărcătura virală 35 000/mL), prezintă formațiuni dureroase pe marginea limbii, așa cum se vede în Figura 88. Care este cel mai probabil diagnostic?



B

FIGURA 88

88. (*Continuare*)
A. Ulcere aftoase
B. Leucoplazie păroasă
C. Stomatită herpetică
D. Candidoză orală
E. Sarcom Kaposi oral

89. Care dintre următorii pacienți ar trebui să primească terapie antiretrovirală pentru HIV?

A. Un bărbat în vârstă de 24 de ani, cu infecție acută cu HIV diagnosticată recent prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) virală
B. Un bărbat în vârstă de 44 de ani, care afirmă că a avut contact sexual anal neprotejat cu alt bărbat cu infecție cu HIV activă
C. O femeie însărcinată în vârstă de 26 de ani, depistată la screening cu infecție cu HIV de durată necunoscută, cu numărul de limfocite T CD4 700/μL
D. Un bărbat în vârstă de 51 de ani, depistat la screening cu infecție cu HIV de durată necunoscută, cu numărul de limfocite T CD4 150/μL
E. Toți acești pacienți ar trebui să primească terapie antiretrovirală

90. Toate afirmațiile de mai jos privind gastroenterita cu virusul Norwalk sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. Febra este obișnuită.
B. Perioada de incubație este de obicei 5-7 zile.
C. Infecția este comună în întreaga lume.
D. Reprezintă o cauză majoră a epidemiilor de diaree non-bacteriană în SUA.
E. Transmiterea este de obicei fecal-orală.

91. O femeie în vârstă de 26 de ani se prezintă la clinica dumneavoastră, fiind interesată să rămână însărcinată. Ea are nevoie de sfatul dumneavoastră cu privire la vaccinările pe care trebuie să le efectueze și întreabă în special despre vaccinul anti-hepatita B. Ea lucrează ca recepționeră pentru o afacere locală, neagă consumul de alcool sau de droguri ilegale și este într-o relație monogamă. Care dintre

91. (*Continuare*)
următoarele afirmații privind vaccinarea împotriva hepatitei B este adevărată?

A. Vaccinul anti-hepatita B constă în două doze i.m. la interval de o lună.
B. Doar pacienții cu factori de risc clari trebuie vaccinați.
C. Sarcina nu este o contraindicație pentru vaccinul împotriva hepatitei B.
D. Înainte de vaccinare ar trebui verificată serologia hepatitei.
E. Vaccinul nu ar trebui administrat copiilor cu vârsta sub 2 ani.

92. Un bărbat în vârstă de 46 de ani este cunoscut cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC). A fost utilizator de droguri i.v. peste 20 de ani, dar a întrerupt consumul lor de un an. Întreabă dacă ar trebui să primească tratament pentru infecția cu VHC. Are un istoric medical de hepatită virală B (VHB) și anticorpi pozitivi pentru antigenul de suprafață al VHB. Pacientul a fost tratat pentru endocardită a valvei tricuspide în urmă cu trei ani. Nu are niciun alt istoric medical. Nu știe când a fost infectat cu VHC. Rezultatele de laborator arată anticorpi IgG anti-HVC pozitivi, cu o încărcătură virală de peste un milion de copii. Virusul este genotipul 1. AST este 62 U/L, iar ALT, 54 U/L. Pacientul este supus biopsiei hepatice, care evidențiază un grad moderat de fibroză în punte. Ce îi spuneți despre probabilitatea progresiei bolii și posibilitățile de tratament?

A. Deoarece este infectat cu genotipul 1, probabilitatea răspunsului la interferon pegilat și ribavirină este mai mică de 40%.
B. După 12 săptămâni de tratament încărcătura virală ar trebui să fie nedetectabilă.
C. Având în vedere valorile normale ale enzimelor hepatice, este puțin probabil să dezvolte o leziune hepatică progresivă.
D. Dacă pacientul alege să ia tratamentul, cel mai bun regim medicamentos pentru persoanele cu boală cu genotipul 1 conține interferon pegilat și ribavirină, timp de 24 de săptămâni.
E. Prezența fibrozei în punte la biopsia hepatică reprezintă factorul predictiv cel mai precis pentru dezvoltarea cirozei în următorii 10-20 de ani.

93. Familia enterovirusurilor umane conține poliovirusul, virusurile coxsackie, enterovirusurile și echovirusul. Care dintre următoarele afirmații privind infecția virală cu unul dintre membrii acestui grup este adevărată?

A. În cazul copiilor infectați cu poliovirus, paralizia este comună.
B. Enterovirusurile nu sunt trasmisibile prin transfuzie sangvină sau prin mușcături de insecte.
C. Expunerea *in utero* la anticorpii enterovirali materni nu oferă protecție.
D. Infecțiile sunt cel mai întâlnite la adolescenți și la adulți, deși boala severă este cel mai frecventă la copiii mici.

93. (*Continuare*)
E. Paralizia determinată de infecția cu poliovirus a fost întâlnită mai des în țările în curs de dezvoltare.

94. O femeie în vârstă de 23 de ani, anterior sănătoasă, lucrează ca poștaș într-o suburbie unde a fost confirmată prezența de vulpi și sconcși cu rabie. Ea a fost mușcată de un liliac, care apoi și-a luat zborul. Examinarea inițială relevă o leziune curată a tegumentului în partea superioară a antebrațului drept. Nu a primit tratament antirabic și este nesigură în privința vaccinării antitetanos. Doctorul ar trebui:

A. Să curețe plaga cu o soluție de săpun 20%.
B. Să curețe plaga cu o soluție de săpun 20% și să administreze anatoxină tetanică.
C. Să curețe plaga cu o soluție de săpun 20%, să administreze anatoxină tetanică și imunoglobulină antirabică umană intramuscular.
D. Să curețe plaga cu o soluție de săpun 20%, să administreze anatoxină tetanică, imunoglobulină antirabică umană i.m. și vaccin preparat pe celule diploide umane.
E. Să curețe plaga cu o soluție de săpun 20% și să administreze vaccin preparat pe celule diploide umane.

95. În timp ce lucra la o nouă facultate de medicină din Kuala Lumpur, Malaezia, un bărbat în vârstă de 35 de ani, anterior sănătos, din Baltimore, dezvoltă alterarea bruscă a stării generale, febră, cefalee, durere retroorbitară, durere de spate și mialgii. La examenul clinic temperatura sa este 39,6°C, cu tensiune arterială normală și ușoară tahicardie. Prezintă câteva leziuni veziculare pe bolta palatină și sclere injectate. La analizele de laborator este semnificativ numărul de trombocite de 100 000/uL. Următoarele afirmații privind afecțiunea sa sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. O infecție secundară ar putea determina febră hemoragică.
B. După vindecare, pacientul are imunitate pe viață.
C. ELISA pentru IgM poate fi diagnostică.
D. În zonele ecuatoriale transmiterea are loc tot timpul anului.
E. Afecțiunea este transmisă de țânțari.

96. În care dintre următoarele grupuri de populație a fost diagnosticată boala Creutzfeldt-Jakob variantă (BCJv)?

A. Membrii unei familii cu mutații bine definite ale liniei germinale, ce duc la ereditatea autozomal dominantă a unei afecțiuni neurodegenerative fatale.
B. Nativii din Noua Guinee practicanți ai canibalismului.
C. Pacienții inoculați accidental cu material infectat în timpul procedurilor chirurgicale.
D. Pe tot globul, în cazuri sporadice, cel mai des în deceniile 5-6 de viață.
E. Adulții tineri din Europa care se presupune că au fost expuși la produse din carne de vită alterată.

97. Următoarele medicamente antifungice sunt aprobate pentru tratamentul fungemiei cu *Candida albicans*, EXCEPTÂND:

A. Caspofungină
B. Fluconazol
C. Micafungină
D. Posaconazol
E. Voriconazol

98. O femeie în vârstă de 24 de ani, studentă la Universitatea Statului Ohio, este consultată în departamentul de urgențe pentru dispnee și durere toracică. Istoricul medical este nesemnificativ. Singura medicație este un contraceptiv oral. În cadrul evaluării, i se efectuează un examen CT toracic cu substanță de contrast. Din fericire, nu prezintă embolie pulmonară (este diagnosticată cu pleurită virală), dar există numeroase calcificări pulmonare, mediastinale și splenice. Care dintre următoarele infecții la distanță a fost cea mai probabilă, pe baza acestor constatări?

A. Blastomicoza
B. Coccidioidomicoza
C. Criptococoza
D. Histoplasmoza
E. Tuberculoza

99. Un bărbat în vârstă de 62 de ani se întoarce dintr-o vacanță în Arizona cu febră, pleurezie și tuse neproductivă. Toți factorii din istoricul medical și analizele de laborator de mai jos pledează pentru diagnosticul de coccidioidomicoză mai degrabă decât de pneumonie comunitară, EXCEPTÂND:

A. Eozinofilia
B. Eritemul nodos
C. Limfadenopatia mediastinală la radiografia toracică
D. Rezultatul pozitiv al titrului de fixare a complementului pentru *Coccidioides*
E. Călătoria limitată la nordul Arizonei (zona Marelui Canion)

100. Un bărbat în vârstă de 43 de ani vine la medic acuzând de o lună subfebrilitate, alterarea stării generale, dispnee și o leziune cutanată în creștere. El locuiește în partea de sus a peninsulei Michigan și lucrează ca peisagist. Evită îngrijirea medicală cât de mult posibil. Nu are nicio medicație și fumează două pachete de țigări pe zi. În ultima lună a observat că tusea productivă zilnică s-a agravat, iar sputa are culoare galben-închis. De asemenea, afirmă că a dezvoltat câteva leziuni tegumentare care au debutat ca noduli dureroși, iar după o săptămână au ulcerat și au secretat puroi (vezi Figura 100). La examenul fizic sunt semnificative egofonia și ralurile bronșice în lobul inferior drept și 5-10 leziuni tegumentare ulcerative de 4-8 cm pe membrele inferioare, precum cea din figură. Radiografia toracică arată condensare pulmonară în lobul inferior drept, fără revărsat pleural și fără prezența adenopatiei hilare sau mediastinale. După obținerea probei de spută pentru citologie și cultură și o biopsie din leziunea tegumentară, care ar fi cea mai probabilă intervenție diagnostică sau terapeutică?



FIGURA 100
(Utilizată cu permisiunea dr. Elizabeth M. Spires)

100. (*Continuare*)
A. Colonoscopie pentru evaluarea posibilei boli inflamatorii intestinale
B. Izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol
C. Itraconazol
D. Examen PET pentru evaluarea unei posibile boli maligne metastatice
E. Vancomicină

101. Un pacient HIV-pozitiv cu numărul de limfocite T CD4 110/μL, care nu ia nicio medicație, se prezintă la centrul de asistență medicală de urgență acuzând cefalee de o săptămână. De asemenea, raportează greață și vedere încețoșată intermitent. Examenul clinic evidențiază semne vitale normale, lipsa febrei, dar un ușor edem al papilei optice. Examenul CT al capului nu arată ventricule dilatate. Testul pentru diagnosticul precis este:

A. Cultura din lichidul cefalorahidian
B. IRM cu gadoliniu
C. Examenul oftalmologic, incluzând testarea câmpului vizual
D. Testarea antigenului criptococic din ser
E. Urocultura

102. *Candida albicans* este izolată de la pacienții de mai jos. Evaluați, de la cea mai ridicată la cea mai redusă, posibilitatea ca o cultură pozitivă să reprezinte infecție reală, mai degrabă decât colonizare contaminantă sau neinfecțioasă.
Pacientul X: un bărbat în vârstă de 63 de ani internat în unitatea de terapie intensivă cu pneumonie, care are episoade febrile recurente după ce a primit cinci zile levofloxacină pentru pneumonie. Examenul de urină recoltată dintr-un

102. (*Continuare*)
cateter Foley arată esteraza leucocitară pozitivă, nitriții negativi, 15 leucocite/câmp microscopic cu putere mare, 10 hematii/câmp microscopic și 10 celule epiteliale/câmp microscopic. La urocultură crește *Candida albicans.*
Pacientul Y: o femeie în vârstă de 38 de ani, pe hemodializă prezintă episoade de subfebrilitate și alterarea stării generale. La hemoculturi crește *C. albicans* doar într-unul dintre cele trei seturi de culturi, doar în sticla aerobă.
Pacientul Z: un bărbat în vârstă de 68 de ani prezintă un istoric de două zile cu febră, tuse productivă și alterarea stării generale. Radiografia toracică relevă inflitrat în lobul inferior stâng. Colorația Gram a sputei arată multe polimorfonucleare (PMN), câteva celule epiteliale, un număr moderat de coci Gram-pozitivi în lanțuri și levură concordantă cu speciile *Candida.*

A. Pacientul X > pacientul Z > pacientul Y
B. Pacientul Y > pacientul Z > pacientul X
C. Pacientul Y > pacientul X > pacientul Z
D. Pacientul X > pacientul Y > pacientul Z
E. Pacientul Z > pacientul X > pacientul Y

103. Pacientul cu care dintre următoarele caracteristici/condiții prezintă cel mai redus risc de infecție pulmonară invazivă cu *Aspergillus*?

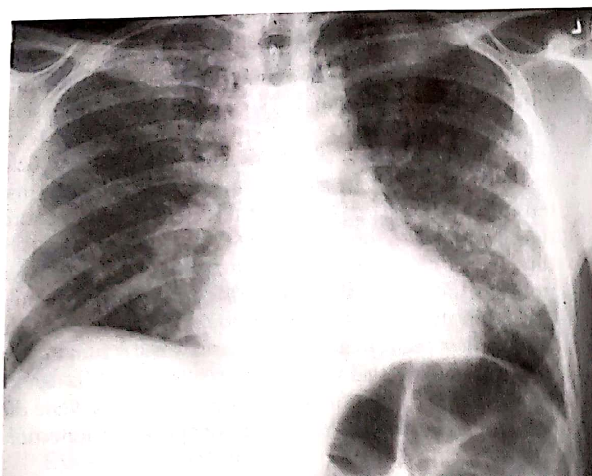
A. Transplant alogenic de celule stem cu boală grefă contra gazdă
B. Infecție cu HIV
C. Administrare prelungită de glucocorticoizi în doză mare
D. Transplant de organ solid cu multiple episoade de rejecție
E. Leucemie recidivată sau necontrolată

104. Pacienții cu următoarele condiții au un risc mare de a dezvolta mucormicoză, EXCEPTÂND:

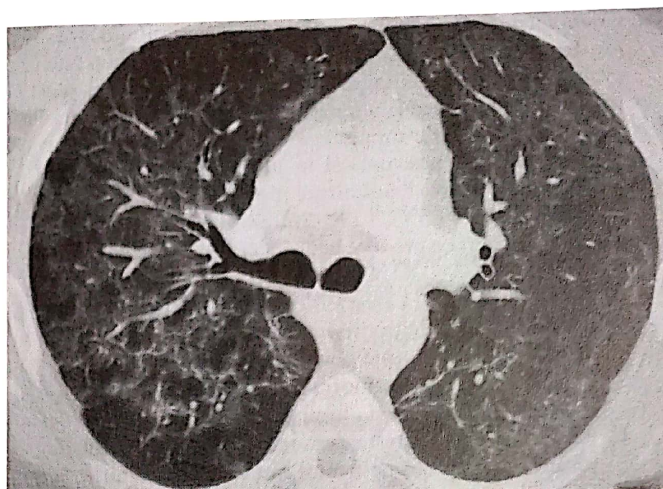
A. Terapia cu deferoxamină
B. Hipoglicemia artificială
C. Terapia cu glucocorticoizi
D. Acidoza metabolică
E. Neutropenia

105. Un student în vârstă de 21 de ani are nevoie de opinia dumneavoastră cu privire la o leziune de la nivelul capului. Nu are un istoric medical semnificativ și acuză o leziune în vârful capului de peste o lună, care a crescut lent. Nu a prezentat febră și afirmă că, deși are senzație de prurit în zona respectivă, se simte bine. La examinare observați o zonă rotundă cu diametrul de 3 cm cu alopecie, fără eritem, durere sau inflamație. Este bine delimitată, cu arie clară central și fire de păr rupte la margini. Nu prezintă roșeață sau durere. Ce medicament dintre următoarele ați recomanda?

A. Caspofungină
B. Clindamicină
C. Doxiciclină
D. Minoxidil
E. Terbinafină



A



B

FIGURA 106

106. O femeie în vârstă de 35 de ani, cu artrită reumatoidă cronică, a fost tratată cu infliximab în ultimele șase luni, cu ameliorarea afecțiunii articulare. Are un istoric de rezultat pozitiv la intradermoreacția la derivatul proteic purificat (PPD) și ia chimioprofilaxie cu izoniazidă. În ultima săptămână acuză agravarea dispneei la efort, cu episoade de subfebrilitate și tuse neproductivă. La examenul clinic semnele vitale sunt: tensiune arterială normală, temperatura 38°C, frecvența cardiacă 105 bătăi/min, frecvența respiratorie 22 respirații/min și saturația arterială a oxigenului (SaO_2) 91% în aerul din încăpere. Plămânii pacientei sunt clinic normali. După câteva etaje devine dispneică, iar SaO_2 scade la 80%. Examenul CT al toracelui este ilustrat în Figura 106. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai probabil?

A. Pneumonie cu *Aspergillus fumigatus*
B. Pneumonie cu *Nocardia asteroides*
C. Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*
D. Noduli reumatoizi
E. Bacteriemie streptococică și embolusuri pulmonare septice

107. Următoarele afirmații privind medicamentul meflochină sunt adevărate, EXCEPTÂND:

A. La pacienții cu insuficiență renală este necesară ajustarea dozei.
B. Este disponibil doar în formularea orală.
C. Este medicamentul preferat pentru profilaxia malariei rezistente la clorochină.
D. Nu ar trebui administrat concomitent cu halofantrina.
E. Efectele secundare psihiatrice îi limitează utilizarea la anumiți pacienți.

108. Un muncitor migrant în vârstă de 45 de ani, originar din Mexic, este evaluat pentru durere în hipocondrul drept, febră și sensibilitate hepatică. El nu acuză diaree sau scaune sangvinolente. La examenul CT abdominal

108. (*Continuare*)
este descoperit un abces hepatic mare. De notat faptul că pacientul a trăit în SUA aproximativ 10 ani și a fost sănătos până în urmă cu 10 zile. Care din următoarele teste poate fi folosit pentru a confirma diagnosticul?

A. Examenul coprologic pentru trofozoiți
B. Biopsia hepatică
C. PCR a scaunului pentru speciile *Campylobacter*
D. Răspunsul la tratamentul empiric cu iodochinol
E. Testul serologic pentru anticorpii anti-*E. histolytica*

109. O femeie în vârstă de 28 de ani prezintă episoade febrile, cefalee, diaforeză și durere abdominală la două zile după întoarcerea dintr-o misiune umanitară pe coasta din Papua Noua Guinee. Câțiva dintre colegii ei au dezvoltat malarie în timp ce erau în afara țării, iar pacienta a oprit profilaxia cu doxiciclină din cauza unei reacții de fotosesibilitate, cu cinci zile în urmă. Se efectuează hemoculturi, analize de laborator uzuale, examenul picătură groasă și frotiul de sânge pentru a afla sursa episoadelor febrile. Care din următoarele afirmații este corectă cu privire la diagnosticul de malarie?

A. Examenul picătură groasă este efectuat pentru a crește sensibilitatea comparativ cu frotiul sangvin, dar poate fi efectuat doar în centre cu personal de laborator experimentat și are un timp de procesare mai mare.
B. Analiza atentă a frotiului sangvin permite prognosticul pe baza estimării parazitemiei și a morfologiei eritrocitelor.
C. În absența informației diagnostice rapide, ar trebui luat în considerare serios tratamentul empiric al malariei.
D. Morfologia din frotiul sangvin este criteriul actual utilizat pentru a diferenția cele patru specii de *Plasmodium* care infestează oamenii.
E. Toate cele de mai sus sunt adevărate.

110. O studentă în vârstă de 19 ani este angajată în timpul lunilor de vară pe insula Nantucket, în Massachusetts. Ea este evaluată la departamentul de urgențe local după cinci zile de febră, stare generală alterată și slăbiciune generalizată. Deși își amintește de o mușcătură de căpușă din urmă cu șase săptămâni, neagă rash-ul în jurul acelei date sau în prezent. Examinarea fizică nu are nimic remarcabil în afara temperaturii de 39,3°C. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în ce privește boala ei cea mai probabilă?

A. Microorganismul care va fi cel mai probabil găsit în frotiul din sângele periferic este *B. duncani*.
B. Terapia de primă linie pentru boala gravă la această pacientă este exsangvinotransfuzia imediată, adăugată la clindamicină și chinină.
C. Dacă babesioza nu este demonstrată pe examenul picătură groasă sau pe frotiul din sângele periferic, se recomandă amplificarea prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) a secvenței ARNr 18S a babesiei.
D. Forma inelară a *B. microti* vizibilă în hematii la microscopie nu se distinge de *Plasmodium falciparum*.
E. Fără rash actual sau în antecedente este improbabil să aibă babesioză.

111. Un bărbat de 35 de ani din India este examinat pentru evaluare; câteva săptămâni a avut febră care a scăzut în intensitate, iar acum a dezvoltat distensie abdominală. Nu are un istoric medical semnificativ. Examinarea fizică arată splenomegalie și hepatomegalie palpabile și limfadenopatie difuză. Tegumentul prezintă hiperpigmentare difuză. Se suspectează leishmanioză viscerală. Care dintre următoarele tehnici de diagnostic este folosită cel mai frecvent?

A. Hemocultura pentru speciile *Leishmania*
B. PCR pentru acidul nucleic de *L. infantum* în sângele periferic
C. Testul imunocromatografic rapid pentru antigenul recombinat rK39 de la *L. infantum*.
D. Coprocitograma pentru formele amastigote
E. Puncția aspirativă splenică pentru demonstrarea formelor amastigote

112. Un bărbat de 36 de ani este internat în spital cu dispnee de efort progresivă de trei luni și ortopnee. În ultimele două săptămâni a dormit ridicat. Neagă durerea toracică la efort sau sincopa. Nu există istoric de hipertensiune, hiperlipidemie sau diabet. Nu a fumat niciodată și de când a venit în SUA dintr-o zonă rurală din Mexic, acum 16 ani, lucrează că electrician. Examinarea lui fizică se remarcă prin stare afebrilă, cu pulsul 105 bătăi/min, tensiunea arterială 100/80 mmHg, frecvența respiratorie 22 respirații/min și saturația oxigenului 88% în aerul din încăpere. Are distensie venoasă jugulară superioară notabilă, fără semnul Kussmaul, edem 3+ cu godeu la genunchi și raluri bilaterale pe două treimi superioare ale câmpurilor pulmonare. Examinarea cardiacă arată șocul apexian deplasat lateral, murmur sistolic 2/6 la apex și axilă, S3 și fără frecătură sau zgomot pericardic. Care dintre următoarele poate revela cel mai posibil diagnostic?

A. Angiografia coronariană
B. Cateterizarea cordului drept
C. PCR din ser pentru ADN de *T. cruzi*
D. Anticorpii serici IgG anti-*T. cruzi*
E. Troponina serică

113. Un bărbat cu HIV/SIDA este adus la spital după o convulsie de tip grand mal la domiciliu. Are istoric de utilizare continuă de droguri i.v. și nu ia terapie antiretrovirală foarte activă (HAART). Ultimul număr de limfocite T CD4 a fost sub 50/μL, cu peste o lună în urmă. Nu sunt disponibile alte date medicale. Semnele vitale sunt normale. La examinare este greu de excitat și dezorientat. Este cașectic. Nu prezintă rigiditate nucală sau deficite motorii focale. Creatinina serică este normală. Este efectuat urgent examenul IRM al capului cu gadoliniu, iar rezultatele imaginilor T1 sunt prezentate în Figura 113. Care dintre următoarele terapii este cea mai eficientă?

A. Caspofungină
B. INH (izoniazidă), rifampicină, PZA (pirazinamidă) și etambutol
C. Pirimetamină plus sulfadiazină
D. Streptokinază
E. Voriconazol

114. Care dintre următoarele infestații intestinale cu protozoare poate fi diagnosticată prin examenul coproparazitologic?

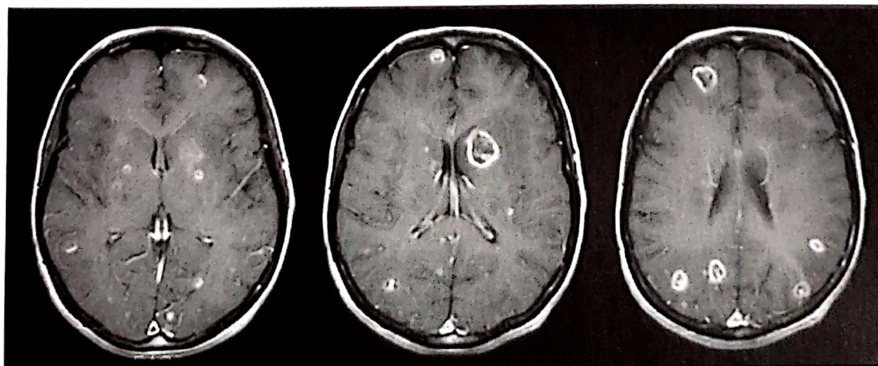


FIGURA 113

114. (*Continuare*)
A. Speciile *Cryptospondium*
B. Speciile *Cydospora*
C. Speciile *Giardia*
D. Speciile *Isospora*
E. Microsporidiile
F. Toate cele de mai sus

115. Un pacient vine la clinică și descrie astenie musculară progresivă în decurs de câteva săptămâni. A avut și greață, vomă și diaree. Cu o lună în urmă era complet sănătos și descrie o călătorie pentru vânătoare de urși în Alaska, unde au mâncat din vânatul ucis. Curând după ce s-a întors au început simptomele sale gastrointestinale, urmate de astenie musculară la mandibulă și la gât, care s-a extins apoi la brațe și la zona lombară. Examinarea confirmă scăderea forței musculare în extremitățile superioare și la gât. Are și mișcările extraoculare încetinite. Examenul de laborator arată valori îngrijorătoare ale eozinofilelor și ale creatin-fosfokinazei serice. Care dintre următoarele organisme este cel mai probabil cauza simptomelor sale?

A. Speciile *Campilobacter*
B. Citomegalovirusul
C. Speciile *Giardia*
D. *Taenia solium*
E. Speciile *Trichinella*

116. Un grup de prieteni, studenți la Universitatea din Georgia, au mers într-o zonă rurală în sudul statului Georgia, într-o excursie de cinci zile cu campare și canotaj. Câteva săptămâni mai târziu, unul dintre excursioniști a dezvoltat pe fese o erupție serpiginoasă, reliefată, pruriginoasă, eritematoasă. În fecalele lui se găsesc larve de *Strongyloides*. Trei dintre tovarășii lui, asimptomatici, au și ei larve de *Strongyloides* în fecale. Care dintre următoarele este indicat pentru purtătorii asimptomatici?

A. Fluconazol
B. Ivermectină
C. Mebendazol
D. Meflochină
E. Tratament doar pentru boala simptomatică

117. În timpul participării la o vizită misionară medicală în Indonezia, sunteți rugat să consultați un bărbat de 22 de ani, cu debut cu febră mare, durere inghinală și edem scrotal. Simptomele sale sunt prezente de aproximativ o săptămână și se agravează constant. Temperatura este 38,8°C și la examinare se remarcă limfadenopatie inghinală sensibilă la palpare, edem scrotal cu hidrocel și cordoane limfatice. Toate cele de mai jos pot fi utile în diagnosticarea afecțiunii lui, EXCEPTÂND:

A. Examinarea sângelui
B. Examinarea lichidului hidrocelului
C. Ecografia scrotală
D. ELISA din ser
E. Examenul coproparazitologic

118. Cu care dintre următoarele medicamente ar trebui tratat pacientul descris mai sus?

A. Albendazol
B. Dietilcarbamazină (DEC)
C. Doxiciclină
D. Ivermectină
E. Praziquantel

119. Ce afecțiune dintre următoarele are cel mai probabil o persoană cu afecțiune hepatică provocată de *Schistosoma mansoni*?

A. Ascită
B. Varice esofagiene
C. Ginecomastie
D. Icter
E. Angioame stelate

120. O femeie în vârstă de 44 de ani se prezintă la departamentul de urgențe cu episoade recurente de durere în hipocondrul drept, în mod tipic curând după mese. Aceste episoade au fost prezente timp de cel puțin o lună și par să se agraveze. Pacienta a emigrat din Liban cu peste 20 de ani în urmă și lucrează ca avocat. Nu ia tratamente și este activă fizic. La examinare este icterică și are disconfort evident din cauza durerii din hipocondrul drept. Este afebrilă și tahicardică. La examinarea fizică se remarcă hepatomegalie. Ecografia confirmă ficatul mare și demonstrează un chist complex de 14 cm, cu chisturi mai mici extinzându-se spre marginea ficatului, cu dilatarea asociată a tractului biliar. Care dintre următoarele este cea mai potrivită abordare terapeutică a pacientei?

A. Terapia medicală cu albendazol
B. Albendazol urmat de rezecția chirurgicală
C. Puncția-biopsie a leziunii chistice
D. Puncția aspirativă percutanată, infuzia cu agent scolicid și reaspirația
E. Testarea serologică pentru *E. granulosa*

121. Un bărbat în vârstă de 39 de ani vine la clinică raportând o boală care durează de patru zile și a debutat în timpul vacanței în Insulele Caraibilor. La câteva ore după ce a mâncat la un bufet variat cu fructe de mare, a dezvoltat durere abdominală, frisoane, greață și diaree. Curând după aceea a observat parestezii difuze, amorțirea gâtului și fatigabilitate. Simptomele s-au ameliorat lent în următoarele două zile și ieri s-a întors acasă. Azi a observat că, în timp ce se spăla, apa rece o simțea caldă, iar apa caldă o simțea rece. Este îngrijorat de acest nou simptom. Toate cele de mai jos sunt adevărate cu privire la boala lui, EXCEPTÂND:

A. Simptomele lui ar trebui să se amelioreze după câteva săptămâni sau luni.
B. Este posibil să fie provocată de ingestia de pește *snapper* sau *grouper* (subfamila Epinephelinae, familia *Serranidae*, ordinul *Perciforme*) contaminat.
C. Este posibil să fie cauzată de ingestia de stridii și midii insuficient gătite.
D. Episoadele ulterioare pot fi mai severe.
E. Nu este disponibil niciun test de laborator diagnostic.

RĂSPUNSURI

1. Răspunsul este B.
(Cap. 1) Deficitele sistemului complement predispun pacienții la o varietate de infecții. Cea mai mare parte a acestor deficite sunt congenitale. Pacienții cu siclemie au dobândit defecte funcționale în calea alternativă a complementului. În cazul acestora este mărit riscul de infectare cu *Streptococus pneumoniae* și cu specii *Salmonella*. Pacienții cu boală hepatică, sindrom nefrotic și lupus eritematos sistemic pot avea defecte ale C3. Ei sunt supuși riscului în special la infecții cu *Streptococus aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas* spp. și *Proteus* spp. Pacienții cu deficiențe congenitale sau dobândite (de obicei, lupus eritematos sistemic) în cascada complementară terminală (C5-8) se află în special la risc de infecție cu specii de *Neisseria*, precum *N. meningitidis* sau *N. gonorrhoeae*.

2. Răspunsul este A.
(Cap. 4) Programele de vaccinare au ca scop să controleze, să elimine și să eradicheze boala. Controlul bolii se referă la scăderea impactului unei boli specifice atât din punctul de vedere al rezultatelor în societate, cât și al celor legate de sănătate. Exemple de vaccinuri care au dus la îmbunătățirea controlului bolii includ vaccinurile antipneumococice și antigripale. Eliminarea poate avea două semnificații. Prima definiție este aceea de a avea zero cazuri într-o zonă geografică definită. O a doua definiție este reducerea sau eliminarea transmiterii susținute indigene a unei infecții într-o zonă geografică definită. În 2010 programele de vaccinare au eliminat rujeola, rubeola, poliomielita și difteria în SUA, cu toate că s-au raportat numeroase cazuri de rujeolă, în creștere, în unele părți din țară, din cauza vaccinării incomplete la copii. Eradicarea bolii este cel mai dificil de atins. O boală poate fi considerată eradicată când eliminarea poate fi menținută fără intervenții continue. În prezent singura boală eradicată la nivel global este variola. Poliomielita a fost eradicată în cea mai mare parte a lumii, cu toate că țări ca Afganistan, Pakistan, India și Nigeria continuă să aibă transmitere continuă a bolii.

3. Răspunsul este B.
(Cap. 4) Vaccinarea antipneumococică a fost recomandată pentru toți indivizii la orice vârstă, cu o varietate de condiții medicale cronice, inclusiv boală respiratorie cronică, boală cardiacă cronică, insuficiență hepatică cronică, diabet zaharat, asplenie, boală renală cronică. Determinarea momentului revaccinării a fost controversată. Recomandările curente sunt acelea de a revaccina indivizi cu vârste de 19 până la 64 de ani, la cinci ani după vaccinarea inițială, dacă au insuficiență renală cronică sau sindrom nefrotic, asplenie sau alte stări imunocompromițătoare. Toți ceilalți indivizi ar trebui să primească o revaccinare unică la vârsta de 65 de ani sau mai mult, dacă au fost vaccinați cu cinci ani mai înainte sau cu mai mult de cinci ani înainte și aveau mai puțin de 65 de ani la momentul vaccinării inițiale.

4. Răspunsul este E.
(Cap. 5 http:// www.ede.gov./travel/destination/haiti/htm) Malaria rămâne endemică în multe părți ale lumii și se estimează că în fiecare an 30.000 de călători din SUA și din Europa sunt infectați cu malarie în timpul călătoriei. Zonele cu cel mai mare risc sunt Africa subsahariană și Oceania, iar riscul cel mai scăzut este în America Centrală și de Sud, incluzând Haiti și Republica Dominicană. În întreaga lume crește rezistența la clorochină și este de remarcat în zone din America de Sud, în Africa, în Asia de Sud-Est. Totuși, în Haiti incidența malariei rezistente la clorochină este scăzută. În cazul unui individ care călătorește în Haiti, CDC afirmă că există posibilitatea de alegere între clorochină, doxiciclină, atovaquone-proguanil sau meflochină. În plus, călătorii ar trebui să fie sfătuiți să folosească tehnici corespunzătoare de prevenire a malariei, inclusiv haine de protecție, repelenți cu DEET/DDT (dietiltoluamidă) contra insectelor, plase pentru pat impregnate cu permetrină și locuri de dormit ecranate, dacă este posibil.

5. Răspunsul este B.
(Cap. 7) Yersinia pestis sunt bacili gram-negativi care provoacă ciuma (pesta) și a fost una dintre cel mai des utilizate arme biologice de-a lungul secolelor. Cu toate că îi lipsește stabilitatea de mediu, *Yersinia pestis* este foarte contagioasă și are o rată a mortalității ridicată, dându-i capacitatea de a fi un agent eficient al bioterorismului. Există două sindroame majore provocate de *Yersinia pestis*, care reflectă modul de infectare. Acești pacienți prezentau simptome tipice ciumei bubonice, care încă există pe scară largă în natură. În SUA, aria cu cazurile cele mai numeroase de ciumă bubonică apărute natural este în sud-vest, cu transmitere prin contactul cu animalele infectate sau cu purici. În acest caz erau prezente animale infectate sau purici în mijlocul populației concentrate într-o tabără de imigranți în care sanitația era deficitară. După ce este mușcat un individ de către un vector infectat, bacteriile sunt deplasate prin vasele limfatice spre ganglionii limfatici regionali, unde sunt fagocitate, însă nu distruse. Microorganismele se pot multiplica apoi, odată cu celulele, ducând la inflamare, ganglioni limfatici hipertrofiați și dureroși și febră. Ganglionii limfatici afectați se pot necroza și în mod caracteristic se numesc bube. Infecția poate progresa către sepsis sever și deces. Rata mortalității pentru ciuma bubonică tratată este de 1-15% și de 40-60% în cazurile netratate. Când *Yersinia pestis* este folosită ca agent de bioterorism se aerosolizează într-o zonă largă, iar cazurile afectate se prezintă în primă fază cu ciumă pulmonară. Ciuma pulmonară se caracterizează prin febră, tuse, hemoptizie și simptome gastrointestinale care apar la 1-6 zile după expunere. Fără tratament, ciuma pulmonară are o rată a mortalității de 85%, decesul producându-se rapid, în 2-6 zile. Tratamentul pentru *Yersinia pestis* include aminoglicozide sau doxiciclină.

6. Răspunsul este B.
(Cap. 8) Pacientul prezintă hipertermie malignă, provocată de succinilcolină sau de administrarea anestezicului

prin inhalare, ca parte a regimului anestezic. Acest sindrom apare la indivizi cu o anormalitate a reticulului sarcoplasmatic al mușchiului scheletic, care provoacă o creștere a conținutului de calciu după inhalarea anestezicului sau după administrarea succinilcolinei. Sindromul se prezintă cu hipertermie sau cu o creștere necontrolată a temperaturii care excede capacitatea corpului de a pierde căldura, rigiditate musculară și acidoză, instabilitate cardiovasculară și rabdomioliză. Deoarece neregularitățile temperaturii nu pot fi atribuite alterării punctului de control hipotalamic, antipireticele precum acetaminofenul, ibruprofenul și corticosteroizii sunt ineficiente la tratarea acestei stări. Haloperidolul este asociat cu sindromul neuroleptic malign și nu ar trebui folosit. Tratamentele preferate sunt răcirea fizică adăugată la dantrolen. Dantrolenul întrerupe cuplarea excitare-contracție în mușchiul scheletic, astfel diminuând termogeneza. De asemenea, dantrolenul poate fi folosit în sindromul neuroleptic malign și ocazional în sindromul serotoninic.

7. **Răspunsul este C.**
(Cap. 9) Acest caz este probabil sindrom de șoc toxic, având în vedere prezentarea clinică a șocului septic fără hemoculturi pozitive. Caracteristica privind eczema difuză, cât și lipsa unei zone infectate primare, fac stafilococul cel mai probabil agent cauzal. De obicei șocul toxic streptococic are o zonă de infecție primară proeminentă, dar eczema difuză este mult mai subtilă decât în acest caz. Șocul toxic stafilococic poate fi asociat cu imunosupresia, cu plăgi chirurgicale sau tampoane reținute. Simpla colonizare cu *Staphylococcus aureus* (cu o tulpină toxică potrivită) poate provoca șocul toxic. Protocoalele CDC afirmă că rujeola, febra pătată a Munților Stâncoși și leptospiroza trebuie să fie eliminate din punct de vedere serologic pentru a confirma diagnosticul. Totuși, această pacientă se află în risc scăzut pentru aceste diagnostice bazat pe istoricul de vaccinări și de călătorie. Artrita reumatoidă juvenilă ar putea fi luată în considerare numai dacă febra ar fi fost prelungită și existau probe documentate de organomegalie și ganglioni limfatici măriți.

8. **Răspunsul este C.**
(Cap. 10) Febra de origine necunoscută (FON) se definește ca febră peste 38,3°C (101,0°F) în diferite ocazii, care apare mai mult de trei săptămâni, fără o cauză definită după ce investigația corespunzătoare a cauzelor potențiale n-a reușit să genereze un diagnostic. Evaluarea de laborator inițială în FON trebuie să includă hemogramă, frotiu de sânge periferic, VSH, proteină C reactivă, electroliți, creatinină, calciu, teste funcționale hepatice, sumar de urină și enzime musculare. În plus, ar trebui făcută testarea specifică pentru o varietate de infecții, inclusiv VDRL pentru sifilis, HIV, CMV, BBV, PPD și culturi din sânge, spută și urină, dacă este cazul. În cele din urmă, analizele ar trebui să includă evaluarea pentru tulburări inflamatoare (anticorpi antinucleari, factorul reumatoid, feritină, fier și transferină). Acest pacient a beneficiat de o prelucrare a datelor semnificativă care a demonstrat în primul rând constatări nespecifice, inclusiv creșterea ratei de sedimentare a eritrocitelor și a feritinei, precum și hipertrofia mai multor ganglioni limfatici. Singura determinare care poate ajuta la definirea prelucrării avansate este creșterea nivelului de calciu. Când se combină cu simptomele clinice și cu ganglionii limfatici măriți, aceasta ar putea sugera o boală granulomatoasă, inclusiv tuberculoză diseminată, infestație fungică sau sarcoidoză. Următorul pas în prelucrarea datelor pentru acest pacient este obținere unei probe dintr-un ganglion limfatic mărit pentru culturi și examen patologic pentru a confirma inflamarea granulomatoasă și pentru a furniza probe suplimentare pentru microbiologie. În studii recente, 30% dintre indivizi nu vor avea o cauză identificată pentru FON și etiologiile infecțioase continuă să reprezinte 25% dintre toate FON. Cea mai comună infecție care cauzează FON este tuberculoza extrapulmonară, care poate fi dificil de diagnosticat, deoarece testul cutanat la tuberculină este deseori negativ la acești indivizi. Totuși, nu se ia în considerare terapia empirică dacă există posibilitatea de a obține un diagnostic definitiv printr-o procedură precum biopsia pe ac, pentru că este prudent să dispui nu numai de diagnostic, ci și de profilul de sensibilitate al microorganismului pentru a asigura terapia corespunzătoare. Chiar în prezența infecției granulomatoase, sarcoidoza ar fi considerată un diagnostic de excludere și ar impune culturi micobacteriene definitive înainte de a lua în considerare tratamentul cu glucocorticoizi. Nivelurile enzimei de conversie a angiotensinei nu sunt nici sensibile corespunzător, nici specifice pentru diagnosticul de sarcoidoză și n-ar trebui să fie folosite pentru a determina dacă este necesară terapia. Analiza PET-CT nu ar fi de folos în această situație deoarece prezența inflamației granulomatoase poate duce la rezultate fals-pozitive sau va confirma prezența ganglionilor limfatici anormali deja caracterizați.

9. **Răspunsul este B.**
(Cap. 12) Malignitățile specifice sunt asociate cu disfuncția imună de bază și cu infecția cu microorganisme specifice. Leucemia limfocitară cronică și mielomul multiplu pot avea o hipogamaglobulinemie asociată. Indivizii cu aceste tulburări se află în risc de infecții cu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*. Cu toate că tratamentul cu imunoglobulină este eficient, din punctul de vedere al costurilor ar trebui să li se administreze antibiotice profilactice acestor pacienți. Leucemia limfocitică sau leucemia mieloidă acută se asociază deseori cu neutropenie și, dacă durata neutropeniei este prelungită, cu infecție foarte gravă provocată de bacterii extracelulare și fungi. Pacienții cu tulburări limfatice au deseori o funcționare anormală a celulelor T, în pofida numărului de celule T normal. Mai mult, majoritatea pacienților primesc, de asemenea, tratament cu doze ridicate de glucocorticoizi care deregleaza în continuare funcționarea celulelor T. Acești indivizi au un risc crescut de infecție cu patogeni intracelulari și ar putea contracta pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*.

10. **Răspunsul este E.**
(Cap. 13) În cele din urmă pacienții cu transplant al unui organ solid se află în risc ridicat de infecție din cauza

imunodeficienței celulelor T produse de medicamentele antireject. Drept rezultat ei se află, de asemenea, în risc de reactivare a virusurilor din familia herpesvirus, dintre care cele mai demne de reținut sunt citomegalovirusul, virusul varicelo-zosterian și virusul Epstein-Barr. Totuși imediat după transplantare aceste deficite nu s-au dezvoltat încă pe deplin. Neutropenia nu este obișnuită după transplantarea de organ solid, cum ar fi transplantul de măduvă hematogenă. De fapt, pacienții sunt în risc de infecții tipice pentru toți pacienții spitalizați, incluzând infecția plăgilor, infecția tractului urinar, pneumonie, infecția cu *Clostridium difficile* și infecția asociată unei linii centrale sanguine. De aceea evaluarea standard a unui pacient febril în primele săptămâni după transplantul unui organ solid ar trebui să includă o examinare fizică detaliată, culturi de sânge și urină, sumar de urină, radiografie toracică și studii ale antigenului din scaun al *Clostridium difficile* sau al toxinei, dacă este justificat, pe lângă o evaluare specifică transplantului.

11. Răspunsul este B.
(Cap. 14) Infecțiile nosocomiale au rezervoare și surse la fel cum au patogenii dobândiți din comunitate. La pacienții spitalizați contaminarea încrucișată (adică răspândirea indirectă a microorganismelor de la un pacient la altul) este responsabilă pentru multe infecții nosocomiale. Cu toate că igiena este recomandată în mod uniform pentru personalul medical, aderența la spălarea mâinilor este scăzută deseori din cauza presiunii timpului, a caracterului incomod și a deteriorării pielii. Datorită aderenței îmbunătățite, cremele de mâini pe bază de alcool sunt recomandate acum pentru toate categoriile de lucrători în sănătate, mai puțin în cazul în cazul în care mâinile sunt murdărite vizibil sau după îngrijirea unui pacient cu infecție cu *Clostridium difficile*, ai cărei spori nu sunt omorâți de alcool și astfel necesită spălarea insistentă a mâinilor cu apă și săpun.

12. Răspunsul este C.
(Cap. 15) Fasceita necrozantă este o infecție care amenință viața și care duce la necroza extensivă a țesutului subcutanat și a fasciei. Este provocată în mod obișnuit de streptococi de grup A și de o floră mixtă și facultativ anaerobă. Recent s-a înregistrat o creștere a numărului de cazuri de fasceită necrozantă provocată de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate. Factorii de risc includ diabetul zaharat, folosirea drogurilor intravenoase și boala vasculară periferică. Deseori infecția apare pe locul unui traumatism minor, iar rezultatele fizice sunt inițial minime comparativ cu gravitatea durerii sau a febrei. Mortalitatea cauzată de fasceita necrozantă este între 15% și 34%, dar crește la 70% dacă este prezent sindromul șocului toxic. Este necesară debridare chirurgicală extinsă a țesutului afectat și fără intervenția chirurgicală, rata mortalității este de 100%. Este important un index ridicat al suspicionării clinice pentru selectarea terapiei cu antibiotic corespunzător și pentru consult chirurgical precoce. Antibioticele inițiale ar trebui să acopere microorganismele tipice și ar trebui să includă vancomicină, 1 g i.v. la fiecare 12 ore, clindamicină, 600 mg i.v. la fiecare 6-8 ore, și gentamicină, 5 mg/kg/zi i.v..

13. Răspunsul este B.
(Cap. 16) Sepsisul este un răspuns inflamator sistemic, care se dezvoltă ca răspuns la o sursă microbiană. Pentru diagnosticarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS), un pacient ar trebui să prezinte două sau mai multe dintre următoarele stări: (1) febră sau hipotermie, (2) tahipnee, (3) tahicardie sau (4) leucocitoză, leucopenie sau mai mult de 10% leucocite polimorfonucleare imature. Această pacientă îndeplinește criteriile pentru sepsis cu șoc septic pentru că are aceste criterii pentru SIRS, cu prezența disfuncției organice și cu hipotensiune continuă în pofida resuscitării cu fluide. Pacienta a primit 2 L de coloid intravenos și acum are o presiune venoasă centrală de 18 cm H_2O. Administrarea continuă de fluid în volum mare poate avea ca rezultat edem pulmonar deoarece presiunea venoasă centrală este foarte ridicată. În acest punct administrarea fluidului ar trebui să continue, însă la o rată mai scăzută a perfuziei. La această pacientă, care primește glucocorticoizi pentru o afecțiune inflamatoare de bază, ar trebui administrați steroizi în doză de stres pentru că supresia suprarenală va împiedica pacienta să dezvolte răspunsul normal de stres când se confruntă cu SIRS. Dacă pacienta nu va răspunde la glucocorticoizi, trebuie să înceapă terapia vasopresoare. Diagnosticul de insuficiență suprarenală poate fi dificil de stabilit la pacienții în stare critică. În timp ce nivelul de cortizol din plasmă sub 15 μg/mL indică insuficiență suprarenală (adică producție inadecvată de cortizol), mulți specialiști consideră că testul de stimulare a hormonului adrenocorticotropic nu este folositor pentru detectarea unor deficiențe mai profunde de corticosteroid la pacienții grav bolnavi. Doar un studiu de mici dimensiuni a sugerat că norepinifrina ar putea fi preferată dopaminei pentru șocul septic, dar aceste informații nu au fost confirmate de alte trialuri. Protocoalele „Surviving Sepsis" afirmă că fie norepinifrina, fie dopamina ar trebui luate în considerare ca agenți de primă linie pentru tratamentul șocului septic. Transfuzia de hematii la pacienții în stare critică a fost asociată cu un risc mai ridicat de afectare acută a plămânilor, de sepsis și de deces. S-a demonstrat că o valoare-prag a hemoglobinei de 7 g/dL este la fel de sigură ca o valoare de 10 g/dL și este asociată cu mai puține complicații. La această pacientă nu este indicată în mod curent o transfuzie de sânge, dar, pentru a îmbunătăți livrarea oxigenului către țesuturi, aceasta poate fi luată în considerare dacă saturația oxigenului venos central este sub 70%. În acest context, o alternativă la transfuzia de sânge este folosirea dobutaminei pentru a îmbunătăți debitul cardiac.

14. Răspunsul este B.
(Cap. 17) Aproximativ 5-15% din toate cazurile de faringită acută la adulți sunt provocate de *Streptococcus pyogenes*. Sunt necesare identificarea corespunzătoare și tratamentul infecției cu *S. pyogenes* deoarece antibioterapia este recomandată pentru a scădea riscul mic de reumatism articular acut. În plus, tratamentul cu antibiotice în intervalul de 48 de ore de la instalarea simptomelor scade durata simptomatologiei și, chiar mai important, scade transmiterea faringitei streptococice. La adulți procedura de diagnosticare recomandată

de CDC și de Societatea Americană de Boli Infecțioase este testul de detectare rapidă a antigenului pentru streptococii de grup A. La copii, pentru a limita răspândirea bolii și pentru a minimaliza potențialele complicații se recomandă exsudatul faringian pentru confirmare, dacă rezultatul testului rapid este negativ. În general exsudatul faringian este considerat cea mai adecvată metodă de diagnosticare, dar nu poate face diferențierea dintre colonizare și infecție. În plus, durează 24-48 de ore pentru a obține rezultatul. Deoarece majoritatea cazurilor de faringită la toate vârstele sunt de origine virală, nu este recomandată terapia antibiotică empirică.

15. Răspunsul este B.
(Cap. 18) Adeseori diagnosticarea și tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate (CAP) trebuie să includă o combinație de caracteristici clinice, radiografice și de laborator pentru a stabili etiologia cea mai probabilă și tratamentul. În cele mai multe cazuri de CAP este suficient tratamentul în ambulatoriu și nu se cere diagnosticul definitiv etiologic al microorganismului care a cauzat boala și nici nu este eficient din punct de vedere al costurilor. Totuși, diagnosticarea în ambulatoriu a CAP cere de cele mai multe ori confirmarea prin radiografie toracică, întrucât sensibilitatea și specificitatea rezultatelor la examinarea fizică sunt de aproximativ 5858%, respectiv 67%. În plus, radiografia toracică poate identifica factori de risc pentru o evoluție clinică mai gravă, precum infiltratele multifocale. Mai mult, în afara celor 2% indivizi internați în secția de terapie intensivă pentru tratarea CAP, nu există informații că tratamentul direcționat împotriva microorganismului specific cauzator al bolii este superior terapiei empirice. În unele cazuri se poate decide să se încerce să se determine un microorganism cauzator al CAP, în mod particular la pacienții cu factori de risc pentru microorganisme rezistente sau la cei care nu răspundă corespunzător la antibioterapia inițială. Cel mai obișnuit mod de diagnosticare a CAP este prin cultura sputei cu colorație Gram. Scopul principal al colorației Gram este să se asigure că sputa este o probă din căile respiratorii inferioare adecvată pentru cultură cu mai puțin de 10 celule epiteliale scuamoase și peste 25 de neutrofile pe câmp cu putere înaltă. Cu toate acestea, uneori poate sugera un diagnostic specific pe baza aspectului. În general randamentul culturii din spută este de 50% sau mai mic, chiar și în cazurile de pneumonie pneumococică bacteriemică. Randamentul hemoculturilor este de asemenea redus la 5-14%, chiar și atunci când sunt colectate înainte de inițierea antibioterapiei. Mai recent, testele antigenice sau testul PCR au câștigat teren. Cel mai frecvent test antigenic efectuat este pentru *Legionella pheumophila*, deoarece acest microorganism nu crește decât pe medii specifice. Testele antigen și PCR sunt, de asemenea, disponibile pentru *Streptococcus pneumoniae* și *Mycoplasma penumoniae*, dar din cauza costurilor nu se fac prea des.

16. Răspunsul este D.
(Cap. 19) Bronșiectazia apare când există dilatare ireversibilă a căilor respiratorii distale și poate fi difuză sau focală. Cea mai obișnuită cauză a bronșiectaziei difuze în întreaga lume este infecția granulomatoasă anterioară cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. În țările dezvoltate tuberculoza este o cauză mai rară de bronșiectazie, micobacteriile netuberculoase precum *Mycobacterium avium-intracellulare* complex fiind o cauză mai obișnuită, în special în zonele mijlocii ale plămânilor. Alte etiologii potențiale ale bronșiectaziei difuze includ fibroza chistică, pneumonia postiradiere, deficiența imunoglobulinică, boala pulmonară fibrotică în stadiu terminal și aspirația recurentă. Totuși, în pofida evaluarii paraclinice extensive, 25-50% din cazuri rămân idiopatice.

17. Răspunsul este C.
(Cap. 20) Recomandările privind profilaxia endocarditei infecțioase s-au modificat recent, în sensul în care sunt recomandate pentru mai puțini pacienți. Cele mai recente recomandări ale American Heart Association (*Circulation* 116: 1736, 2007) anulează multe dintre fostele recomandări bazate pe dovezi indirecte, care sugerează că beneficiul este minim și nu este susținut de studii de rentabilitate. În prezent se recomandă antibioterapie profilactică numai pentru pacienții cu cel mai mare risc de morbiditate severă sau de deces din cauza endocarditei, care sunt supuși unei intervenții pe țesutul gingival sau în regiunea periapicală a dinților, unei perforări a mucoasei bucale sau unei proceduri pe o zonă infectată. Profilaxia nu este recomandată pentru proceduri de rutină gastrointestinale sau genitourinare. Pacienții aflați în risc crescut sunt aceia cu endocardită anterioară, valve cardiace protetice, boală cardiacă cianogenă netratată, boală cardiacă congenitală tratată recent (<6 luni), boală cardiacă congenitală incomplet tratată și valvulopatie după transplant de cord. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy recomandă profilaxia pentru pacienți aflați la risc ce sunt supuși anumitor proceduri gastrointestinale sau genitourinare; totuși, National Institute for Health and Clinical Excellence a recomandat întreruperea acestei practici (http://www.nice.org.uk/guidance/eg64).

18. Răspunsul este B.
(Cap. 21) Pulsul paradoxal este o exagerare a fenomenului normal în care presiunea sângelui sistolic scade cu 10 mmHg sau mai puțin în inspirație. În mod tipic pulsul paradoxal apare la pacienți cu tamponadă pericardică și la cei cu boală pulmonară obstructivă gravă (BPOC, astm). În cazul pulsului paradoxal determinat de tamponada pericardică, scăderea presiunii sângelui sistolic în inspirație este mai mare din cauza sacului pericardic incompresibil. Ventriculul drept se destinde în inspirație, comprimând ventriculul stâng, ceea ce are drept rezultat o presiune a pulsului sistolic scăzută în circulația sistemică. În boala pulmonară obstructivă gravă, scăderea presiunii sângelui sistolic în inspirație este cauzată de presiunea pleurală negativă, fie provocând compresia ventriculului stâng (din cauza întoarcerii venoase crescute în ventriculul drept), fie crescând impedanța ventriculului stâng la ejecție (postsarcină crescută).

19. Răspunsul este B.
(Cap. 22) Pustulele (flictenele) sunt leziuni cutanate cu diametrul mai mare de 5 mm, pline cu lichid; au formă regulată sau neregulată și pot fi pline cu lichid seros sau seropurulent. Speciile de *Clostridium*, inclusiv *C. perfringens*, pot provoca apariția pustulelor prin mionecroză. Stafilococii pot determina sindromul pielii opărite prin elaborarea exfoliatinei, o toxină din grupul II de fagi, în special la nou-născuți. *Streptococcus pyogenes*, care produce impetigo, poate provoca inițial pustule care progresează spre leziuni cu crustă. Și MRSA pot produce impetigo. *Vibrio* halofilic, inclusiv *V. vulnificus*, poate cauza o fasceită agresivă cu formare de pustule. Pacienții cu ciroză expuși la apele din Golful Mexic sau din Atlantic (ori la ingestia de fructe de mare din aceste ape) sunt în risc major. Infecția cu fungi dimorfici, *Sporothrix schenckii*, prezintă leziuni cu crustă discretă care seamănă cu impetigo. Leziunile pot progresa spre ulcerații. Frecvent pacienții au un istoric de ocupație legată de sol sau de trandafiri.

20. Răspunsul este A.
(Cap. 23) Tratamentul pentru osteomielită este o provocare, deoarece există o multitudine de microorganisme cauzatoare, este o provocare din cauza multitudinii de microorganisme cauzatoare, a dificultății diagnosticării și a duratei prelungite a terapiei. Intervenția chirurgicală timpurie poate fi benefică din punctul de vedere al diagnosticului și al terapiei. În acest caz, colorația Gram este polimicrobiană și mirosul putrid este foarte specific microorganismelor anaerobe. Diagnosticul osteomielitei acute este, de asemenea, foarte probabil bazat pe probe pozitive la testul osos și la ulcer extins. Sunt indicate antibioticele de spectru larg. Vancomicina și linezolidul au efect asupra *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) și asupra streptococilor izolați, dar nu și asupra bacililor gram-negativi și a bacteriilor anaerobe. Metronidazolul acoperă doar microoorganismele anaerobe, nu și pe cele gram-pozitive care produc piciorul diabetic. Clindamicina are efect asupra microorganismelor gram-pozitive și anaerobe, dar nu și asupra bacilior gram-negativi. Sulbactam-ampicilina este un antibiotic cu spectru larg și are efect asupra tuturor celor trei clase de microorganisme, cu excepția MRSA. Dacă pacientul are antecedente de infecție cu MRSA sau factori de risc MRSA, atunci adăugarea vancomicinei și a linezolidului reprezintă o opțiune foarte bună. De asemenea, studii recente au sugerat că daptomicina poate fi o terapie promițătoare pentru osteomielita produsă de MRSA.

21. Răspunsul este B. Acest lucru este foarte probabil pe baza numărului de leucocite articulare peste 100.000/µL
(Cap. 24) Deși cristalele sugerează că pacientul ar putea avea pseudogută activă, problema medicală acută mai importantă este artrita septică, foarte probabilă pe baza numărului de leucocite articulare peste 100.000/µL, proporția mare de PMN și colorație Gram-pozitivă.
Artrita indusă de cristale, artrita reumatoidă și artritele de alte cauze neinfecțioase au de obicei un număr de leucocite în intervalul 30.000-50.000/µL. Numărul de leucocite în infecțiile indolente, precum artrita fungică sau cea micobacteriană, este de obicei între 10.000 și 30.000/µL. Bacteriile care cauzează artrita septică pătrund în articulație pe cale hematogenă, prin capilarele sinoviale. Pacienții cu artrită reumatoidă au risc mărit pentru artrită septică produsă de stafilococul auriu din cauza inflamației cronice și a terapiei cu glucocorticoizi. Prezența concurentă a pseudogutei nu exclude diagnosticul de artrită septică. La adulți, patogenii bacterieni cei mai obișnuiți sunt *Neisseria gonorrhoeae* și *Staphylococcus aureus*. Se recomandă antibiotice, evaluare chirurgicală promptă pentru drenaj și hemoculturi pentru a exclude bacteriemia. Tratamentul local și sistemic prompt al infecției poate preveni distrugerea cartilajului, instabilitatea sau deformarea articulației. Nu este necesară infiltrarea directă a antibioticelor în fluidul articular. Dacă frotiul nu prezintă microorganisme, este rezonabilă o terapie empirică cu cefalosporine de generația a treia. În prezența cocilor gram-pozitivi în clustere, terapia antistafilococică ar trebui să se instituie pe baza prevalenței în comunitate a rezistenței la meticilină sau a spitalizării recente (care ar favoriza vancomicina empirică). În mod tipic puseurile acute de pseudogută sunt tratate cu glucocorticoizi. Totuși, acest lucru ar putea genera un risc mai mare în contextul infecției. Agenții antiinflamatori nesteroidieni pot fi o posibilitate în raport cu funcția renală a pacientului și istoricul gastrointestinal.

22. Răspunsul este A.
(Cap. 25) Peritonita bacteriană primară (spontană) (PBP) apare când cavitatea peritoneală este infectată fără o sursă aparentă de contaminare. PBP apare la pacienții cu ciroză, de obicei cu ascită preexistentă. Frecvent bacteriile invadează fluidul peritoneal din cauza filtrării hepatice slabe din ciroză. Cu toate că febra este prezentă în aproape 80% din cazuri, durerea abdominală, debutul acut și semnele peritoneale sunt deseori absente. Pacienții se pot prezenta cu manifestări nespecifice precum stare de rău sau encefalopatie care se agravează. Un număr de neutrofile în fluidul peritoneal mai mare de 250/µL pune diagnosticul; nu există un procent-prag al tipurilor de neutrofile. De obicei diagnosticul este dificil de pus, deoarece culturile peritoneale sunt de multe ori negative. Hemoculturile pot evidenția microorganismul cauzator. Cele mai obișnuite microorganisme implicate sunt bacilii gram-negativi enterici, dar de multe ori apar și coci gram-pozitivi. Bacteriile anaerobe sunt rareori implicate (în contrast cu peritonita bacteriană secundară), iar antibioticele empirice țintite pe aceste bacterii nu sunt necesare dacă este suspectată PBP. În terapia empirică inițială sunt recomandate cefalosporinele de generația a treia sau piperacilină-tazobactam. Diagnosticul necesită exluderea sursei primare intraabdominale a peritonitei.

23 și 24. Răspunsurile sunt B, respectiv D.
(Cap. 26) Diareea călătorului apare în mod obișnuit la indivizii care călătoresc în Asia, Africa, America Centrală și America de Sud, afectând 25-50% dintre călătorii din aceste zone. Cele mai multe cazuri de diaree a călătorului încep după 3-5 zile de la sosire și sunt autolimitate, având o durată de 1-5 zile. Majoritatea indivizilor

prezintă diareea călătorului după ce consumă apă sau alimente contaminate. Deși unele microorganisme au o asociere geografică, *Escherichia coli* enterotoxigenă și enteroagregantă sunt întâlnite în întreaga lume și reprezintă cele mai comune cauze pentru diareea călătorului. În Asia este de asemenea întâlnit în mod obișnuit și *Campylobacter jejuni*. Această prezentare este neobișnuită pentru speciile de *Shigella* deoarece acestea determină diaree sanguinolentă. Norovirusul este asociat în special cu o diaree profuză. Acesta a fost microorganismul cauzal în focare mari de pe navele de croazieră. *Giardia lamblia* este un parazit responsabil pentru cel mult 5% din cazurile de diaree a călătorului.

Abordarea tratamentului pentru diareea călătorului ar trebui adaptată severității simptomelor pacientului. În general cele mai multe cazuri sunt autolimitate. Atât timp cât pacientul este capabil să mențină un consum de fluide adecvat nu este necesară o terapie specifică dacă nu prezintă mai mult de 1-2 scaune moi, fără dureri abdominale, scaune sanguinolente sau febră. În acest caz, pacientul nu are un număr mare de scaune, dar în prezența durerii abdominale se recomandă salicilat de bismut sau loperamid. Dacă este utilizat loperamidul, va fi administrată o doză inițială de 4 mg, urmată de 2 mg după fiecare scaun moale. Antibioterapia este recomandată doar dacă există dovezi ale diareei inflamatoare (scaune sanguinolente sau febră) sau dacă sunt prezente mai mult de două scaune moi pe zi. De obicei se preferă o florochinolonă. Ciprofloxacina administrată într-o singură doză, de 750 mg sau 500 mg, de trei ori pe zi pentru trei zile, este de obicei eficientă. În Thailanda *Campylobacter jejuni* este un microorganism obișnuit, cu un grad înalt de rezistență la fluorochinolone. Pentru cei care călătoresc în această țară și care necesită antibiotice este recomandată o doză inițială de azitromicină de 10 mg/kg în prima zi, urmată de 5 mg/kg în zilele 2 și 3 dacă diareea persistă.

25. Răspunsul este E.

(Cap. 27) Infecția cu *Yersinia* poate cauza apendicită acută după apariția obstrucției. Titrurile înalte ale anticorpilor de fixare a complementului au fost întâlnite în până la 30% din cazurile demonstrate de apendicita acută. Apendicita cronică este foarte rară, dar poate apărea din cauza tuberculozei, a amibiazei și a actionomicozei.

26. Răspunsul este B.

(Cap. 30) Vaginita bacteriană este asociată cu *Gardnerrella vaginalis* și cu o varietate de bacterii anaerobe sau care nu pot fi cultivate. În general pacienta prezintă secreție urât mirositoare, de culoare albă sau gri. Nu există iritație externă, iar pH-ul secreției vaginale este de obicei mai mare de 4,5; mirosul de pește este prezent în cazul preparării cu KOH 10%, iar examenul microscopic evidențiaza *clue cells*, câteva leucocite și floră microbiană mixtă. În cazul pacientei D sunt descrise aspecte vaginale normale, cu un pH mai mic de 4,5 și lactobacili evidenți la examinarea microscopică. Un pH mai mare de 5 asociat cu iritație apare de obicei în candidoza vulvo-vaginală, dar prezența trichomonadelor mobile pune diagnosticul de vaginită trichomoniazică.

27. Răspunsul este D.

(Cap. 31) Listeria a devenit o cauză importantă a meningitei bacteriene la nou-născuți (<o lună), la gravide, la indivizii cu vârsta peste 60 de ani și la pacienții imunocompromiși. Infecția este dobândită prin consumul de alimente contaminate, precum produse lactate nepasteurizate, salată de varză, lapte, brânzeturi moi, preparate din carne și hot-hog nepreparați termic. Ampicilina este cel mai obișnuit antibiotic adăugat în tratamentul empiric inițial cu efect asupra *L. monocytogenes*.

28. Răspunsul este D.

(Cap. 32) Ibuprofenul, izoniazida, ciprofloxacina, tolmetinul, sulfamidele și fenazopiridina sunt implicate în hipersensibilitatea medicamentoasă ce duce la meningită. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) arată de obicei neutrofile, dar sunt ocazional prezente mononucleare sau eozinofile. Cele mai multe cauze de meningită cronică (nu recurentă) determină predominanța celulelor mononucleare. Diagnosticul diferențial pentru meningita cronică este vast și de multe ori diagnosticul este dificil de stabilit. Medicul trebuie să ia în considerare o mulțime de patogeni virali, fungici, bacterieni, micobacterieni, helmintici și protozoare, atât obișnuite, cât și exotice, deci ar trebui să obțină un istoric social detaliat și să consulte un expert în acest domeniu. Meningita recurentă este cauzată frecvent de infecția cu virusului herpes simplex de tip 2, iar acesta ar trebui exclus, în mod particular dacă se dezvoltă concomitent ulcere genitale active. Afecțiunile maligne, sarcoidoza și vasculita reprezintă toate cauze posibile, iar anamneza, examenul fizic și testele adecvate ar trebui să dicteze gradul în care aceste posibilități sunt explorate. Medicamentele sunt adesea trecute cu vederea ca o cauză a meningitei cronice și trebuie întotdeauna evaluate cu atenție. Atunci când neutrofilele din LCR predomină după trei săptămâni de boală, ar trebui luate în considerare în etiologia meningitei cronice *Nocardia, Actinomyces, Brucella,* precum și tuberculoza (>10% din cazuri), cauze fungice și neinfecțioase.

29. Răspunsul este A.

(Cap. 33) Sindromul oboselii cronice (SOC) este o tulburare caracterizată de oboseală persistentă și neexplicabilă, ce duce la deficiențe în activitatea zilnică. Pe lângă oboseală intensă, cei mai mulți pacienți cu SOC raportează simptome concomitente, precum durere, disfuncție cognitivă și somn neodihnitor. Simptomele suplimentare pot include cefalee, dureri în gât, ganglioni limfatici sensibili, dureri musculare, dureri articulare, stare febrilă, dificultate în timpul somnului, probleme psihiatrice, alergii și crampe abdominale. Criteriile pentru diagnosticul SOC au fost elaborate de CDC (vezi tabelul 33-1). SOC apare în întreaga lume, cu o prevalență de 0,2-0,4% la adulți. În SUA prevalența este mai ridicată la femei, la membri ai grupurilor minoritare (africani și americani nativi) și la indivizi cu nivel de educație și statut profesional inferioare. Aproximativ 75% dintre pacienți sunt femei. Vârsta medie de instalare este între 29 și 35 de ani. Este foarte posibil ca mulți pacienți să rămână nediagnosticați și/sau să nu caute ajutor.

30. Răspunsul este B.
(Cap. 36) Pacientul prezintă dovezi ale infecției țesutului moale determinate de stafilococul auriu rezistent la meticilină, care nu s-a vindecat cu clindamicină. Linezolidul este o alegere potrivită pentru tratamentul cu antibiotice în această situație. Dezvoltarea ulterioară a simptomelor neurologice, inclusiv a delirului hiperactiv, dovezi ale instabilității autonome asociate cu tremor, rigiditate musculară, hiperreflexie și clonus sugerează sindromul serotoninic. Deoarece zolidul este un inhibitor de oxidază monoaminică, el interacționează cu inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei și poate cauza sindromul serotoninic. Alți declanșatori potențiali sunt alimentele bogate în tiramină și simpatomimeticele precum fenilpropanolamina. Celelalte combinații medicament-medicament din variantele de răspuns nu sunt descrise ca fiind asociate cu sindromul serotoninic.

31. Răspunsul este A.
(Cap. 37) Infecțiile pneumococice, în special pneumonia, rămân o problemă a sănătății publice în întreaga lume. Colonizarea intermitentă a nazofaringelui cu pneumococ transmis prin picături respiratorii este frecventă și reprezintă probabil rezervorul pentru boala invazivă. Copiii mici și adulții în vârstă au risc foarte crescut pentru boala pneumococică invazivă (IPD) și pentru deces. În țările dezvoltate copiii sunt cea mai obișnuită sursă a transmiterii pneumococice. Până la vârsta de un an, 50% dintre copii au avut cel puțin un episod de colonizare. Studiile de prevalență arată rate de purtători de 20-50% la copii până la vârsta de 5 ani și până la 15% la adulți. Aceste cifre ating 90% pentru copii și 40% pentru adulți în țările în curs de dezvoltare. Vaccinarea antipneumococică a avut un impact dramatic asupra epidemiologiei, cu scăderea numărului de cazuri de IPD în SUA, atribuită reducerii serotipurilor incluse în vaccin. Reduceri similare s-au observat în alte țări care implementează vaccinarea de rutină a copiilor; totuși în rândul anumitor populații (Marea Britanie și populația nativă din Alaska) reducerea cazurilor cu serotipuri acoperite de vaccin a fost compensată de creșterea numărului de cazuri cu serotipuri non-vaccin. Ratele deceselor provocate de pneumonia pneumococică variază în funcție de factori variați (gazdă, vârstă și accesul la îngrijire). În mod interesant, introducerea antibioticelor nu pare să fi determinat reducerea ratei de mortalitate în primele 24 de ore de spitalizare, probabil din cauza dezvoltării insuficienței multiorganice ca rezultat al unei infecții severe. Îngrijirea corespunzătoare într-un cadru intensiv poate reduce rata mortalității în infecțiile gravă. Sunt recunoscute ca focare de infecție mediile aglomerate, cu persoane susceptibile, precum creșele cu persoane susceptibile, precum creșele, cazărmile militare și căminele de bătrâni. Mai mult, există o asociere clară între boala respiratorie virală anterioară (în special, dar nu exclusiv, gripa) și riscul infecțiilor pneumococice secundare. EsteEste tot mai recunoscut rolul semnificativ al pneumoniei pneumococice în morbiditatea și mortalitatea asociate cu gripa sezonieră și pandemică.

32. Răspunsul este B.
(Cap. 38) Cu toate că noile kituri de diagnostic genetic pentru diferențierea microbilor devin din ce în ce mai obișnuite, în laboratoarele de microbiologie este folosită încă pe scară largă caracterizarea biochimică de bază a patogenilor bacterieni. Clinicienii ar trebui să cunoască cele mai obișnuite dintre aceste tehnici atunci când interpretează rezultatele de laborator. În timp ce stafilococii sunt catalazo-pozitivi, streptococii sunt catalazo-negativi. *S. aureus* este coagulazo-pozitiv, iar *Staphylococcus epidermidis* (precum și *S. hominis*, *S. saprophyticus* și alții) sunt coagulazo-negativi. Acesta este rezultatul inițial care poate face această importantă distincție clinică. Fermentarea lactozei se folosește pentru a diferenția bacteriile gram-negative. *Salmonella*, *Proteus*, *Shigella* spp. și *Pseudomonas aeruginosa* nu sunt capabile să fermenteze lactoza. Testul oxidazei se folosește în mod obișnuit pentru identificarea *P. aeruginosa.* Testul ureazei este folosit pentru a identifica *Proteus* spp., *Helicobacter* spp. și alte microorganisme gram-negative.

33. Răspunsul este D.
(Cap. 39) Episoadele recurente de reumatism articular acut sunt obișnuite în primii cinci ani după diagnosticarea inițială. Cel puțin pentru această perioadă se recomandă profilaxie cu penicilină. După primii cinci ani, se determină profilaxia secundară pe bază individuală. Profilaxia continuă se recomandă în mod curent pentru pacienții care au avut boală recurentă, pentru cei cu boală cardiacă reumatică sau cei care au meserii cu risc ridicat de reexpunere la infecția cu streptococi de grup A. Pentru profilaxie se recomandă penicilină V, p.o., 250 mg × 2/zi, benzatin-penicilină, 1,2 milioane unități, i.m., la fiecare patru săptămâni, și sulfadiazină, 1 g, p.o., zilnic. Vaccinul antipneumococic polivalent nu are reactivitate încrucișată cu streptococii de grup A.

34. Răspunsul este B.
(Cap. 40) Acest pacient are endocardită enterococică, ce apare frecvent la pacienți cu patologie genitourinară sau gastrointestinală asociată. *Enterococcus faecalis* este un microorganism cauzal mai frecvent decât *E. faecium* în endocardita dobândită în comunitate. Bărbații cu o boală cronică asociată sunt afectați mai frecvent. Prezentarea tipică este cu endocardită bacteriană subacută și cu implicarea valvelor mitrale sau aortice. Deseori este necesară terapie prelungită, timp de 4-6 săptămâni, pentru microorganismele cu rezistență la medicamente. Complicațiile care cer înlocuirea valvei sunt obișnuite. Enterococii sunt în mod intrinsec rezistenți sau toleranți la diferiți agenți microbieni (cu *toleranță* definită ca eșecul uciderii microorganismului prin concentrații de medicament de 16 ori mai mari decât concentrația minimă inhibitoare). Monoterapia pentru endocardită cu antibiotic β-lactamic (la care mulți enterococi sunt toleranți) a produs rezultate dezamăgitoare, cu rate scăzute de vindecare la sfârșitul terapiei. Totuși, adăugarea unui aminoglicozid la un agent activ pe peretele celular (un antibiotic β-lactamic sau o glicopeptidă) crește ratele de vindecare și de eliminare a microorganismelor;

în plus, această combinație este sinergică și bactericidă *in vitro*. De aceea, terapia combinată cu un agent activ pe peretele celular și un aminoglicozid este standardul de îngrijire pentru infecțiile endovasculare cauzate de enterococi. Acest efect sinergic poate fi explicat, cel puțin în parte, de penetrarea crescută a aminoglicozidelor în celula bacteriană, posibil ca rezultat al modificărilor datorate antibioticului β-lactamic sau glicopeptidei.

35. Răspunsul este D.
(Cap. 41) În prezent, reumatismul articular acut (RAA) este aproape în mod universal cauzat de streptococi de grup A, cu toate că în mod virtual toate bolile streptococice pot fi capabile să precipite această afecțiune. Deși infecțiile cutanate pot fi asociate cu RAA, de departe cea mai frecventă prezentare este cu faringită anterioară. Există o perioadă latentă de aproximativ trei săptămâni de la un episod de durere în gât la prezentarea cu RAA. Cele mai frecvente manifestări sunt febra și poliartrita (prezentă în 60-75% din cazuri). Cardita poate fi prezentă, cu toate că mai rar (50-60% din cazuri). Coreea și cardita indolentă pot avea o prezentare subacută. Coreea este prezentă la 2-30% dintre indivizii afectați, în timp ce eritemul marginat și nodulii subcutanați sunt rari. Dintre pacienții cu RAA, 60% evoluează spre boală cardiacă reumatică, în care sunt potențial implicate endocardul, pericardul și miocardul. Toți pacienții cu RAA ar trebui să primească antibiotice suficiente pentru a trata infecția precipitantă cu streptococi de grup A.

36. Răspunsul este B.
(Cap. 42) Speciile *Rhodococcus*, inclusiv *R. equi*, sunt legate filogenetic de corinebacterii. Acestea provoacă în principal infecții pulmonare necrozante la pacienții imunocompromiși. Diagnosticul diferențial al leziunilor cavitare ale plămânilor include tuberculoza, nocardioza și embolia septică. Microorganismele pot fi confundate inițial cu corinebacteriile, dar n-ar trebui să fie interpretate drept contaminatori ai pielii. De obicei microorganismul este susceptibil la vancomicină, care este considerată medicamentul de elecție. Infecția provocată de *R. equi* a fost tratată cu succes cu antibiotice care pătrund intracelular, incluzând antibioticele macrolide, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazolul, rifampicina, tigeciclina și linezolidul. Antibioticele β-lactamice nu sunt eficiente.

37. Răspunsul este B.
(Cap. 43) Bacteriemia cu *Listeria* în timpul sarcinii este relativ rară, dar este o infecție gravă, atât pentru mamă, cât și pentru făt. Poate apărea transmiterea verticală, 70%-90% dintre feți dezvoltând infecție de la mamă. Travaliul înainte de termen este obișnuit. Tratamentul prepartum al mamei crește șansele pentru o naștere normală. Mortalitatea printre feți este aproape de 50% și este mult mai scăzută la nou-născuții care primesc antibiotice adecvate. Terapia de primă linie constă în ampicilină, gentamicina fiind adăugată deseori pentru sinergie. Această recomandare este aceeași pentru mamă și copil. La pacienții cu alergie reală la penicilină, tratamentul de elecție este cu trimetoprim-sulfametoxazol. Există rapoarte de caz privind terapia de succes cu vancomicină, imipenem, linezolid și macrolide, dar nu există dovezi clinice suficiente și au existat unele rapoarte de eșec care mențin ampicilina ca terapie recomandată.

38. Răspunsul este D.
(Cap. 44) Tetanosul este o boală acută care se manifestă prin spasme ale mușchilor scheletici și tulburări ale sistemului nervos autonom. Este provocat de o neurotoxină puternică, produsă de bacteria *Clostridium tetani*, și în prezent este o boală rară datorită vaccinării pe scară largă. Recent în SUA s-au raportat mai puțin de 50 de cazuri, dar există o frecvență ridicată la utilizatorii de droguri. Pacienții în vârstă au risc crescut din cauza imunității în scădere. Diagnosticul diferențial al unui pacient care se prezintă cu tetanos include otrăvire cu stricnină și reacții distonice medicamentoase. Diagnosticul este clinic. Instabilitatea cardiovasculară este frecventă din cauza disfuncției vegetative și se manifestă prin fluctuația rapidă a ritmului cardiac și a tensiunii arteriale. Cultura din plagă este pozitivă în aproximativ 20% din cazuri. Ar trebui să fie administrată penicilină sau metronidazol pentru eliminarea infecției. Se recomandă administrarea imunoglobulinei tetanice înaintea antiserului ecvin datorită riscului scăzut de reacție anafilactică. Cercetări recente sugerează că administrarea intratecală inhibă progresia bolii și îmbunătățește rezultatele. Spasmele musculare pot fi tratate cu medicamente sedative. Cu o îngrijire eficientă de susținere și, de multe ori, cu suport respirator, funcția musculară se recuperează după eliminarea toxinei fără niciun prejudiciu rezidual.

39. Răspunsul este B.
(Cap. 45) Acest pacient are cel mai probabil botulism al plăgii. Folosirea heroinei *black-tar* a fost identificată ca fiind un factor de risc pentru această formă de botulism. În mod tipic plaga apare ca fiind benignă și, spre deosebire de alte forme de botulism, simptomele gastrointestinale sunt absente. Paralizia simetrică *descendentă* sugerează botulism, la fel ca și implicarea nervilor cranieni. Sunt sugestive ptoza, diplopia, disartria, disfagia, absența febrei, reflexele normale, precum și lipsa deficitelor senzoriale. Botulismul poate fi confundat ușor cu sindromul Guillain-Barré (GBS), care deseori este caracterizat de o infecție anterioară și de paralizie rapidă, simetrică *ascendentă*, tratată cu plasmafereză. Varianta Miller Fisher a GBS este cunoscută pentru implicarea nervului cranian; cele mai proeminente caracteristici (ale acesteia) sunt oftalmoplegia, ataxia și areflexia. Proteinorahia indică, de asemenea, GBS în comparație cu botulismul. Atât botulismul, cât și GBS pot evolua spre insuficiență respiratorie, astfel încât stabilirea unui diagnostic prin examen fizic este esențială. Alte modalități de diagnosticare ce pot fi de ajutor sunt cultura din plagă, testul seric pentru toxină și examinarea potențialelor scăzute de acțiune pe studii de stimulare a nervilor de rutină. Pacienții cu botulism se află în risc de insuficiență respiratorie provocată de slăbirea mușchilor respiratori sau de aspirare. Ei ar trebui urmăriți îndeaproape prin

monitorizarea saturării cu oxigen și prin măsurarea în serie a capacității vitale forțate.

40. Răspunsul este E.
(Cap. 46) Clostridiile sunt germeni anaerobi restricționați gram-pozitivi, formatori de spori, localizați în mod normal în tractul intestinal (GI). Mai multe specii de clostridii pot provoca boli grave. *Clostridium perfringens*, care este a doua specie dintre cele mai obișnuite specii de clostridii ce colonizează tractul GI, este asociată cu intoxicația alimentară, cangrena gazoasă și mionecroza. *C. septicum* este deseori văzută în asociere cu tumorile tractului intestinal. *C. sordellii* este asociată cu avorturile septice. Toate pot genera o bacteriemie fulminantă copleșitoare, dar această stare este rară. Faptul că acest pacient este sănătos după mai multe zile de la plângerile sale acute exclude această evoluție fulminantă. Un scenariu mult mai obișnuit este bacteriemie tranzitorie, autolimitată, provocată de o translocare tranzitorie a intestinelor în timpul unui episod de gastroenterită. Nu este nevoie să se trateze când apare aceasta și nici nu este necesară investigarea mai amănunțită. Sepsisul cauzat de speciile *Clostridium* provoacă rar endocardită fiindcă apar atât de rapid coagularea intravasculară diseminată covârșitoare și moartea. Căutarea tumorilor GI este justificată atunci când *C. septicum* este cultivată din sânge sau din infecția unei răni adânci.

41. Răspunsul este E.
(Cap. 47) Cu toate că boala diareică nesanguinolentă este în mod obișnuit asociată cu infecția cu *Clostridium difficile*, sunt descrise și alte prezentări, inclusiv febră în 28% dintre cazuri, durere abdominală și leucocitoză. În infecția cu *C. difficile* apare deseori ileusul adinamic, iar leucocitoza ar trebui să fie în acest caz un indiciu important. În 15%-30% dintre cazuri a fost descrisă infecția recurentă posttratatment.

42. Răspunsul este B.
(Cap. 48) Contacții apropiați ai indivizilor cu boală meningococică au un risc crescut de a dezvolta boală secundară, cu raportări de cazuri secundare în până la 3% din cazurile primare. Frecvența cazurilor secundare este cea mai ridicată în timpul săptămânii care urmează prezentării cazului index, majoritatea cazurilor apărând în decurs de șase săptămâni. Riscul crescut se menține până la un an. Profilaxia este recomandată contacților direcți sau din aceeași gospodărie cu cazul index și personalului medical expus direct secrețiilor respiratorii. De obicei nu este necesară profilaxia în masă. Scopul profilaxiei este de a elimina colonizarea contacților apropiați cu tulpina care a cauzat boala invazivă. Profilaxia ar trebui să fie aplicată cât mai curând posibil, tuturor contacților și în același timp, pentru a evita recolonizarea. Nu se recomandă așteptarea rezultatului culturii. Ceftriaxona în doză unică este în mod curent cea mai eficientă opțiune pentru reducerea transmiterii. Rifampicina nu mai este considerată agentul optim, deoarece necesită multiple doze și nu reușește să elimine transmiterea în până la 20% din cazuri. În unele țări se folosesc ciprofloxacina sau ofloxacina, dar s-a raportat rezistență în unele zone. Vaccinurile conjugate curente nu includ *N. meningitidis* serotipul B. În prezent majoritatea cazurilor sporadice din SUA sunt cauzate de acest serotip. Vaccinarea trebuie oferită în cazurile de boală meningococică cauzată de infecția documentată cu un serotip inclus în vaccinul actual.

43. Răspunsul este A.
(cap. 49) Din cauza rezistenței în creștere, recomandările de tratament pentru gonoree necesită actualizare frecventă. Din cauza rezistenței, în SUA nu se mai recomandă fluorochinolonele și penicilina. Pentru a maximiza aderența, terapiile eficiente actuale utilizează antibiotice cu administrare în doză unică. Ca terapie de primă linie, CDC recomandă ceftriaxonă i.m., eficientă pentru uretrită, cervicită și proctită. Ar trebui administrată și azitromicină, 1 g p.o., ca tratament dublu, și din cauza prezumției că există coinfecție cu *Chlamydia*. Doxiciclina este, de asemenea, o opțiune pentru cotratament la femeile care nu sunt gravide. Pacienții cu infecție necomplicată care primesc terapie nu necesită un test de verificare a vindecării. Pacienții trebuie instruiți să contacteze partenerii sexuali pentru screening și terapie. Studii recente au demonstrat că furnizarea de medicamente sau de rețete pentru tratarea gonoreei și a infecției cu *Chlamydia* la partenerii sexuali diminuează riscul de reinfectare a pacientului afectat.

44. Răspunsul este D.
(Cap. 50) Privită în general ca o boală a copiilor, epiglotita este, de asemenea, o boală a adulților din momentul vaccinării pe scară largă pentru *Haemophilus influenzae* de tip b. Epiglotita poate provoca obstrucționarea gravă a căilor respiratorii din cauza celulitei epiglotei și a țesuturilor supraglotice, provocată în mod clasic de infecția cu *H. influenzae* de tip b. Totuși, cauze obișnuite pot fi și alte microorganisme, incluzând *H. influezae* netipabil, *Streptococus pneumoniae*, *H. parainfluenzae*, *Staphilococcus aureus* și infecțiile virale. La adult evaluare inițială și tratamentul includ managementul căilor respiratorii și antibiotice administrate intravenos. Pacientul prezentat aici are semne de obstrucționare iminentă a căilor respiratorii, cu stridor, incapacitate de a înghiți secrețiile și de a folosi mușchii accesorii inspiratori. Radiografia în incidență laterală a gâtului arată semnul tipic al policelui care indică o epiglotă mărită. În plus, pacientul prezintă hipoventilație cu retenție de dioxid de carbon. Astfel, în plus față de antibiotice, acest pacient ar trebui intubat și ventilat mecanic selectiv într-un context controlat pentru că se află în risc crescut de obstrucționare a căii respiratorii. Terapia cu antibiotice ar trebui să acopere microorganismele tipice enumerate mai sus și anaerobii orali.

La adulții care se prezintă fără obstrucția deschisă iminentă a căilor respiratorii se recomandă laringoscopia pentru a evalua permeabilitatea căilor respiratorii. Intubarea endotraheală este recomandată pentru pacienții cu o obstrucție mai mare de 50% a căilor respiratorii. La copii intubarea endotraheală este deseori recomandată

deoarece laringoscopia poate provoca obstrucționarea căilor respiratorii într-o mai mare măsură decât la adulți și s-a demonstrat un risc crescut de mortalitate când calea respiratorie este manageriată expectativ.

45. Răspunsul este C.
(Cap. 51) Pacientul are endocardită bacteriană subacută cauzată de infecția cu unul dintre microoraganismele HACEK. Microorganismele HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* și *Kingella* spp.) sunt bacili gram-negativi localizați în cavitatea orală. În majoritatea studiilor sunt responsabile pentru aproximativ 3% dintre cazurile de endocardită infecțioasă. Ele sunt cele mai frecvente cauze de endocardită gram-negativă la pacienți care nu abuzează de droguri. Majoritatea pacienților au antecedente de dentiție precară sau de intervenții dentare recente. Deseori pacienții sunt diagnosticați inițial cu endocardită cu cultură negativă pentru că aceste microorganisme pot crește încet și au cerințe nutriționale complexe. Trebuie specificat laboratorului că este necesară cultivarea prelungită pentru microorganisme cu cerințe nutriționale complexe. De obicei endocardita HACEK este subacută și riscul de fenomene embolice la oase, piele, rinichi și vase de sânge este ridicat. Vegetațiile sunt observate pe aproximativ 85% dintre ecocardiogramele transtoracice. Ratele de vindecare sunt excelente doar cu antibiotice; valvele native necesită patru săptămâni și valvele protetice necesită șase săptămâni de tratament. Ceftriaxona este tratamentul de elecție, ca alternativă putându-se folosi ampicilină-gentamicină. Sensibilitatea poate fi întârziată din cauza creșterii lente a microorganismului.

46. Răspunsul este C.
(Cap. 52) *Legionella* este un patogen intracelular care pătrunde în organism prin aspirare sau inhalare directă. Numeroase studii prospective au descoperit că este una dintre cele patru cele frecvente cauze de pneumonie dobândită în comunitate cu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Chlamydia pneumoniae*, care sunt responsabile pentru 2%-9% dintre cazuri. Pacienții postoperatori sunt mai predispuși din cauza riscului crescut de aspirare. Imunitatea mediată celular este principalul mecanism de apărare al gazdei împotriva *Legionella* spp.; pacienții infectați cu HIV sau cei care iau glucocorticoizi au risc crescut din cauza afectării imunității mediate celular. Macrofagele alveolare fagocitează *Legionella*. Fumătorii și cei cu o boală de plămâni cronică sunt în risc din cauza răspunsului imun local scăzut și a reducerii capacității de fagocitoză. Neutrofilele joacă un rol relativ redus în apărarea gazdei împotriva *Legionella* spp. și persoanele cu neutropenie nu sunt predispuse la infecția cu acest patogen.

47. Răspunsul este C.
(Cap. 53) Tusea convulsivă (pertussis) cauzată de *Bordetella pertussis*, o bacterie gram-negativă, este o infecție respiratorie superioară caracterizată de o tuse violentă. Prevalența sa a fost redusă dramatic, dar nu a fost eliminată, prin vaccinarea pe scară largă a copiilor. Provoacă o boală extrem de morbidă și adesea mortală la sugarii mai mici de 6 luni, în special în țările în curs de dezvoltare. Prevalența pare să fie în creștere la adulți tineri și la adolescenți din cauza imunității în scădere. Unii specialiști recomandă un rapel după 10 ani. *B. pertussis* este de asemenea un agent patogen în creștere la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Manifestările clinice includ în mod tipic o tuse persistentă, episodică, ce apare la câteva zile după o infecție a căilor respiratorii superioare aseamănătoare unei viroze obișnuite. Tusea poate deveni persistentă. Deseori îl trezește pe pacient din somn și pot apărea vărsături posttuse. Respirația șuierătoare este prezentă doar la mai puțin de jumătate dintre cazuri. Diagnosticul se bazează pe cultură nazofaringiană sau testare ADN. Nu este disponibilă testarea antigenului urinar. Scopul terapiei cu antibiotic este acela de a eradica microorganismul din nazofaringe. Nu modifică evoluția clinică. Se preferă tratamentul cu antibiotice macrolide. Pneumonia este neobișnuită în cazul *B. pertussis*. Testul aglutininei la rece poate fi pozitiv în infecția cu *Mycoplasma pneumoniae*, care face parte din diagnosticul diferențial al *B. pertussis*.

48. Răspunsul este A.
(Cap. 54) *Escherichia coli* producător de toxină Shiga și *E. coli* enterohemoragică (STEC/EHEC) determină colită hemoragică și sindrom hemolitic uremic (SHU). Mai multe epidemii semnificative cauzate de consumul de produse proaspete (de exemplu, salată, spanac, varză) și de carne de vită tocată insuficient preparată termic au primit o atenție deosebită în mass-media. O157:H7 este serotipul predominant, dar au fost raportate și alte serotipuri care au cauzat boli similare. Capacitatea STEC/EHEC de a produce toxina Shiga (Stx2 și/sau Stx1) sau toxine înrudite este un factor decisiv în exprimarea bolii clinice. În țările industrializate bălegarul de la animale rumegătoare domestice este rezervorul principal pentru STEC/EHEC. Carnea de vită tocată – cea mai frecventă sursă alimentară de STEC/EHEC – este deseori contaminată în timpul procesării. Un număr mic de bacterii pot transmite boala la om, cauzând infecții extinse cu sursă de contaminare din mediu sau cu răspândire de la persoană la persoană. Tulpinile O157:H7 sunt a patra cea mai frecventă cauză de diaree bacteriană în SUA (după *Campylobacter*, *Salmonella* și *Shigella* spp.). STEC/EHEC provoacă diaree cu sânge excesiv în mai mult la 90% din cazuri. De asemenea apar dureri abdominale severe și leucocite fecale (70% din cazuri), dar febra este absentă; absența febrei poate duce în mod incorect la luarea în considerare a unor afecțiuni neinfecțioase (de exemplu, invaginație și boală inflamatoare sau ischemică a intestinului). Infecția cu STEC/EHEC este de obicei autolimitată, durând 5-10 zile. SHU poate apărea la pacienți foarte tineri sau la pacienți vârstnici pe durata a două săptămâni de diaree. Se estimează că apare în 2% până la 8% din cazurile de STEC/EHEC și că peste 50% dintre toate cazurile de SHU din SUA și 90% din cazurile la copii sunt cauzate de STEC/EHEC. Antibioterapia în cazurile de diaree STEC/EHEC ar trebui evitată pentru că antibioticele pot crește probabilitatea apariției SHU.

49. Răspunsul este E.
(Cap. 55) La nivel mondial infecțiile cu *Acinetobacter* spp. sunt o cauză în creștere a infecțiilor nosocomiale. Datele de supraveghere din Australia și Asia sugerează că aceste infecții sunt frecvente și există rapoarte de infecții dobândite în comunitate cu *Acinetobacter*. În mod obișnuit aceste microorganisme infectează pacienții care primesc îngrijiri de lungă durată în unități de terapie intensivă, provocând pneumonii asociate ventilatorului, infecții ale sângelui sau infecții ale tractului urinar. Sunt de remarcat predispoziția lor de a dezvolta rezistență la majoritatea antibioticelor și abilitatea de a coloniza secții spitalicești din cauza transmiterii prin personalul medical. *A. baumannii* este tulpina cea mai des întâlnită și dezvoltă rapid rezistență la medicamente. Multe tulpini sunt rezistente la carbapenemi (imipenem, meropenem). Agenții de ultimă linie, precum colistina, polimixina A și tigeciclina, sunt adesea singurele opțiuni terapeutice disponibile. Tigeciclina a fost folosită pentru pneumonia cauzată de tulpini rezistente la carbapenemi, dar nu s-a dovedit eficace în infecțiile sângelui, deoarece dozele uzuale nu ating niveluri terapeutice împotriva *Acinetobacter* spp.

50. Răspunsul este B.
(Cap. 56) Se consideră că *Helicobacter pylori* colonizează aproximativ 50% (30% în țări dezvoltate și >80% în țări în curs de dezvoltare) din populația lumii. Microrganismul induce un răspuns tisular direct în stomac, cu dovezi de infiltrații mononucleare și polimorfonucleare la toți indivizii colonizați, indiferent dacă au sau nu au simptome. Ulcerul și adenocarcinomul gastrice apar în asociere cu această gastrită. MALT este specific infecției cu *H. pylori* și din cauza activării prelungite a celulelor B în stomac. Deși *H. pylori* nu infectează intestinul direct, determină scăderea producției de somatostatină, contribuind indirect la apariția ulcerului duodenal. Boala de reflux gastroesofagian nu este cauzată de colonizarea cu *H. pylori*. Studii recente au demonstrat că prezența unor tulpini de *H. pylori* poate fi protectoare pentru dezvoltarea adenocarcinomului esofagian și a leziunilor premaligne, precum esofagul lui Barrett (risc relativ, 0,2-0,6).

51. Răspunsul este A.
(Cap. 57) *Ecthyma gangrenosum* este o colecție diseminată de leziuni maculo-papulare cu aspect de „hartă geografică“, dureroase, eritematoase, care progresează rapid de la culoarea roz la violet și în final devin negre și necrotice. La nivelul leziunilor sunt prezente numeroase bacterii. În studii despre ecthyma, *Pseudomonas aeruginosa* este cea mai frecventă bacterie din sânge și din leziuni cutanate. Totuși, multe microorganisme pot cauza această erupție cutanată. Pacienții neutropenici și cei cu SIDA au cel mai mare risc pentru aceasta, dar diabeticii și pacienții de la terapie intensivă pot fi și ei afectați. Sepsisul pseudomonal este grav, cu o rată de mortalitate ridicată. Tabloul clinic este dificil de deosebit de alte sindroame severe de sepsis, hipotermia, febra, hipotensiunea arterială, afectarea organelor interne, encefalopatia, bandemia și șocul fiind constatări comune. Deși folosirea antibioticelor, arsurile grave și internarea prelungită la terapie intensivă cresc riscul pentru infecția cu *Pseudomonas*, aceste expuneri sunt de asemenea factori de risc pentru alte infecții bacteriene, multe dintre acestea având profiluri de rezistență descurajante. Din cauza predilecției lui *P. aeruginosa* pentru rezistența la mai multe medicamente, doi agenți (de obicei un β-lactamic antipseudomonal plus un aminoglicozid sau ciprofloxacină) sunt folosiți până când se obține rezultatul culturii care confirmă sensibilitatea la unul sau la ambii agenți. În acest moment, alegerea de a se limita la folosirea unui singur antibiotic sau nu este încă în discuție și ține în mare parte de preferința medicului.

52. Răspunsul este E.
(Cap. 58) *Salmonella enteritidis* este una dintre cauzele salmonelozei netifoide (SNT) împreună cu *Salmonella typhimurium* și alte tulpini. Febra (tifoidă) enterică este cauzată de *Salmonella typhi* sau *Salmonella paratyphi*. Cazuri recente de gastroenterită cauzată de SNT au fost asociate cu consumul de ouă crude sau nepreparate bine. În contrast cu *S. typhi* și *S. paratyphi*, care au doar rezervoare umane, SNT poate coloniza vitele, fiind responsabilă pentru epidemii cauzate de apă contaminată (produse proaspete, carne tocată nepregătită corect, produse lactate). Gastroenterita provocată de SNT nu se poate deosebi clinic de alți patogeni enterici. Diareea nu este cu sânge și poate fi abundentă. Boala este în mod tipic autolimitată la persoanele sănătoase și nu se recomandă terapia cu antibiotice pentru că nu modifică evoluția bolii și promovează rezistența. Tratamentul este necesar pentru nou-născuți sau pacienți în vârstă debilitați, cu probabilitate de a dezvolta bacteriemie. Bacteriemia apare în mai puțin de 10% dintre cazuri. Pot apărea infecții metastatice ale oaselor, ale articulațiilor și ale dispozitivelor endovasculare. Nu există vaccin pentru SNT. Sunt disponibile vaccinuri orale și parenterale pentru *S. typhi*.

53. Răspunsul este D.
(Cap. 59) Shigeloza rămâne o cauză de dizenterie în țările în curs de dezvoltare și cazuri sporadice cauzate de contaminarea fecal-orală apar atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate. Tractul intestinal uman este rezervorul principal pentru bacterii. Boala clinică din infecția cu *Shigella* poate fi cauzată de un inocul foarte mic. În mod tipic shigeloza evoluează în patru faze: incubație, diaree apoasă, dizenterie și faza postinfecțioasă. De obicei incubația durează una-patru zile și urmează dizenteria în următoarele ore sau zile. Sindromul dizenteric se poate confunda cu infecții cauzate de alți enteropatogeni invazivi (inclusiv *Campylobacter* spp.); de asemenea, boala inflamatoare intestinală face parte din diagnosticul diferențial. Deoarece microorganismul este enteroinvaziv, se indică antibioterapie. În general se recomandă ciprofloxacină, cu excepția cazului în care există rezistență evidentă sau dovedită la aceasta. Ceftriaxona, azitromicina pivmecillinam și unele chinolone noi sunt de asemenea eficiente. Infecția cu *Shigella* nu provoacă deshidratare gravă. Agenții antimotilitate nu se recomandă pentru că se crede că ei prelungesc simptomele

sistemice și pot crește riscul de megacolon și de sindrom hemolitic-uremic. În prezent nu există niciun vaccin comercial disponibil pentru infecția cu *Shigella*.

54. Răspunsul este A.
(Cap. 60) Speciile *Campylobacter* sunt bacili mobili, curbați, gram-negativi. Principalul patogen diareic este *Campylobacter jejuni*. Acest microorganism se găsește în tractul gastrointestinal al multor animale folosite pentru industria alimentară și se transmite de obicei la om prin produse crude sau negătite corespunzător sau prin contact direct cu animalele infectate. Mai mult de jumătate dintre cazuri sunt cauzate de gătirea insuficientă a cărnii de pasăre contaminate. Infecția cu *Campylobacter* este o cauză frecventă a bolii diareice în Statele Unite. De obicei boala apare în 2-4 zile după expunere a organismului la alimente sau apă contaminate. Biopsia jejunului, a ileonului sau a colonului unui pacient afectat arată modificări care nu se deosebesc de cele din boala Crohn și din colita ulcerativă. Deși boala diareică este de obicei autolimitată, poate fi asociată cu simptome constituționale, durează mai mult de o săptămână și recidivează la 5%-10% dintre pacienții netratați. Complicațiile sunt: pancreatită, cistită, artrită, meningită și sindromul Guillain-Barré. Simptomele de enterită *Campylobacter* sunt similare celor din infecția cu *Salmonella typhi, Shigella.* Diagnosticul se pune izolând *Campylobacter* din scaun, test care necesită o metodă selectivă. În general *Escherichia coli* (enterotoxigenă), agentul Norwalk și rotavirusul nu sunt asociate cu prezența leucocitelor fecale. Aproximativ 5%-10% dintre pacienții netratați cu enterită cu *Campylobacter* prezintă recidive ale bolii, care pot fi confundate din punct de vedere clinic și patologic cu boala intestinală inflamatoare.

55. Răspunsul este A.
(Cap. 60) Așa cum se cere în toate bolile diareice acute, refacerea unui volum de lichide adecvat este esențială în tratament. Mulți pacienți cu enterită moderată cauzată de *Campylobacter* se vor vindeca spontan, și nu toți pacienții beneficiază de terapie. În prezența unei febre ridicate și persistente, a diareii cu sânge, a diareii severe, a unor simptome care se agravează sau a unor simptome care durează mai mult de o săptămână se recomandă antibiotice. Eritromicina, azitromicina (și alte macrolide) sau ciprofloxacina administrate 5-7 zile sunt eficiente. Rezistența la fluorochinolone și tetraciclină este în creștere. Nu se recomandă agenți antimotilitate deoarece au fost asociați cu apariția unor complicații serioase, incluzând megacolon toxic și sindromul hemolitic-uremic. Tinidazolul și metronidazolul se folosesc pentru a trata o variatate de sindroame diareice nebacteriene, inclusiv giardioza și amibiaza. Metronidazolul se folosește, de asemenea, în colita asociată cu *Clostridium difficile*.

56. Răspunsul este B.
(Cap. 61) Holera rămâne o problemă la nivel mondial, cu cazuri sporadice asociate de obicei cu contactul cu apă contaminată cu fecale sau cu fructe de mare. Oamenii sunt singurul rezervor de *Vibrio cholerae* cunoscut. Majoritatea cazurilor sunt raportate în Africa sau în Asia. După un secol, holera a revenit în Haiti după recentele catastrofe naturale și prăbușirea măsurilor de sănătate publică. Diareea apoasă din holeră este determinată de o toxină specifică, ce aderă la epiteliul intestinului subțire și cauzează secreție fluidă abundentă. Diareea din holeră este nedureroasă, fără sânge și este apoasă, cu mucus și puține celule inflamatoare. Termenul de diaree în „apă de orez" face referire la aspectul asemănător apei în care se înmoaie orez. Morbiditatea și mortalitatea în holeră sunt cauzate de depleția volumică profundă. Rehidratarea este esențială în terapie. Îmbunătățirile majore în tratare au rezultat din dezvoltarea soluțiilor orale de rehidratare care au avantajul de a transporta glucoză-sodiu în intestinul subțire. Aceste soluții au permis rehidratarea eficientă în contexte cu resurse limitate, unde rehidratarea intravenoasă nu era practică. Diagnosticul se pune prin cultură sau prin test de depistare a antigenului la punctul de îngrijire. Antibioticele nu sunt necesare pentru vindecare, dar reduc durata și volumul pierderii de lichide și grăbesc eliberarea microorganismului prin scaun. O singură doză de doxiciclină este eficientă la adulți în zone în care nu este rezistență. Alternativ se poate folosi ciprofloxacina sau azitromicina.

57. Răspunsul este E.
(Cap. 63) Cel mai probabil microorganism care a infectat acest pacient este *Francisella tularensis*. Gentamicina este antibioticul de elecție pentru tratamentul tularemiei. Fluorochinolonele au arătat activitate *in vitro* împotriva *F. tularensis* și au fost folosite cu succes în unele cazuri de tularemie. În prezent, totuși, nu se pot recomanda ca terapie de primă linie pentru că informațiile sunt limitate referitor la eficacitatea sa în comparație cu gentamicina, dar trebuie avut în vedere dacă pacientul nu tolerează gentamicina. Până în prezent nu există studii clinice cu fluorochinolone care să demonstreze în mod definitiv echivalența cu gentamicina. Cefalosporinele de a treia generație au activitate *in vitro* împotriva *F. tularensis*. Totuși, utilizarea ceftriaxonei la copii cu tularemie a dus la un eșec aproape universal. De asemenea, tetraciclina și cloramfenicolul au o utilitate limitată, cu o rată mai mare de recidivă (până la 20%) în comparație cu gentamicina. *F. tularensis* este un bacil mic, gram-negativ, pleomorfic, ce se găsește atât intra-, cât și extracelular. Se găsește în noroi, apă și în carcasele de animale în descompunere, iar căpușele și iepurii sălbatici sunt surse pentru majoritatea infecțiilor umane din sud-estul Statelor Unite și din Munții Stâncoși. În statele occidentale tăunii sunt vectorii cel mai des întâlniți. De obicei bacilul pătrunde prin piele în urma înțepăturii unei căpușe sau printr-o zgârietură. La o analiză mai în detaliu, pacientul a povestit că în timpul excursiei avusese sarcina să jupoaie animalele și să prepare masa. A avut într-adevăr o mică tăietură pe mâna dreaptă, acolo unde se vedea ulcerația. Cele mai frecvente manifestări clinice ale infecției cu *F. tularensis* sunt boala ulceroglandulară și cea glandulară, responsabile pentru 75%-85% din cazuri. Ulcerul apare la locul de intrare a bacteriilor, durează 1-3 săptămâni și se poate dezvolta o escară neagră la bază. Ganglionii limfatici de drenaj se măresc, devin fluctuanți și

pot drena spontan. ÎntrÎn cazul unui mic procent dintre pacienți boala se răspândește sistemic, așa cum pare să fie și cazul prezentat, cu pneumonie, febră și septicemie. Când apare aceasta, rata mortalității se apropie de 30% dacă nu se tratează. Totuși, cu o terapie adecvată cu antibiotice, prognosticul este foarte bun. Diagnosticarea necesită o suspiciune clinică ridicată pentru că demonstrarea microorganismului este dificilă. Se vede rareori pe colorație Gram pentru că se colorează slab și sunt atât de mici, încât sunt dificil de deosebit de materialul de mediu. Pe un țesut colorat policromatic se poate vedea atât intra-, cât și extracelular, singur sau în grupuri. Mai mult, *F. tularensis* este un microorganism dificil de verificat prin cultură și necesită agar cisteină-glucoză-sânge. Totuși, majoritatea laboratoarelor nu execută culturi ale microorganismului din cauza riscului de infectare a laboranților, necesitând nivelul 2 de siguranță la lucru. De obicei diagnosticul este confirmat prin testul de aglutinare cu titruri peste 1:160, care să confirme diagnosticul.

58 și 59. Răspunsurile sunt E, respectiv B.

(Cap. 64) Acest pacient prezintă tabloul clinic al pestei (ciumă) bubonice clasice, produse de *Yersinia pestis*. Ciuma este transmisă la oameni de la rozătoare prin mușcături de purici. Formele clinice sunt: pesta bubonică (cea mai frecventă, 80-95% din cazuri), pesta septicemică (bacteriemie fără bubon), pesta pneumonică primară și pneumonică secundară. Fără tratament, mortalitatea ajunge la 20%, cu valori mai mari pentru formele septicemică și pneumonică. Majoritatea cazurilor din Statele Unite apar în regiunea Four Corners sau în zona de graniță din nordul Californiei, sudul Oregonului și vestul Nevadei. Bubonul în pesta bubonică este de obicei localizat lângă mușcătura de purice. Diagnosticul diferențial include infecția streptococică sau stafilococică, tularemia, boala zgârieturii de pisică, tifosul de căpușă, mononucleoza infecțioasă și filarioza limfatică. Aceste infecții nu avansează la fel de repede ca pesta, nu sunt la fel de dureroase și sunt asociate cu celulită vizibilă sau cu limfangită crescătoare (care sunt absente la ciumă). Microrganismele sunt vizibile în aspiratul din bubon. Cocobacilul gram-negativ *Y. pestis* este bipolar pe colorația Wright. În general *Bartonella* și *Rickettsia* nu sunt vizibile la colorația Gram. În mod tradițional streptomicina a fost primul tratament, dar din cauza efectelor secundare mai reduse, în prezent se recomandă gentamicina. Fluorochinolonele au activitate *in vitro* și s-au dovedit eficiente în cazurile raportate. Acestea se vor administra în cazul pestei pneumonice ca eveniment de bioterorism.

60. Răspunsul este A.

(Cap. 65) Acest pacient are endocardită cu culturi negative, o afecțiune rară definită ca o dovadă clinică a endocarditei infecțioase în absența hemoculturilor pozitive. În acest caz, dovezile pentru endocardită bacteriană subacută includ regurgitarea valvulară, o vegetație a valvei aortice și fenomene embolice la extremități, splină și rinichi. Un motiv frecvent pentru rezultate negative ale hemoculturii este reprezentat de antibioticele luate anterior. În absența acestui lucru, cei mai frecvenți doi agenți patogeni (ambii dificil de izolat din eprubetele de hemocultură) sunt febra Q sau *Coxiella burnetii* (asociat de obicei cu contactul strâns cu animalele) și *Bartonella* spp. În acest caz, lipsa de adăpost a pacientului și infestarea cu păduchi sunt indicii pentru infecția cu *Bartonella quintana*. În aproximativ 25% din cazuri diagnosticul se stabilește prin hemocultură. În caz contrar, PCR din țesutul valvular, dacă este disponibilă, sau serologiile acute și convalescente sunt opțiuni de diagnostic. Terapia empirică pentru endocardita cu culturi negative include ceftriaxonă și gentamicină, cu sau fără doxiciclină. Pentru endocardita cauzată de *Bartonella* confirmată, terapia de elecție constă în gentamicină plus doxiciclină. Virusul Epstein-Barr și HIV nu provoacă endocardită. Frotiul din sânge periferic nu este diagnostic.

61. Răspunsul este A.

(Cap. 66) Donovanoza este cauzată de microorganismul intracelular *Calymmatobacterium granulomatis* și cel mai adesea se manifestă ca o ulcerație genitală eritematoasă, nedureroasă, care apare după o perioadă de incubație de 1-4 săptămâni. Totuși perioadele de incubație pot avea o durată de aproximativ un an. Infecția este transmisă predominant sexual, iar autoinocularea poate duce la formarea unor noi leziuni prin contactul cu pielea infectată adiacentă. În mod obișnuit leziunile sunt nedureroase, dar sângerează ușor. Complicațiile includ fimoză la bărbați și pseudo-elefantiazisul labiilor la femei. Dacă infecția nu este tratată, poate duce la afectarea progresivă a penisului sau a altor organe. Diagnosticul este pus pe demonstrarea corpilor Donovan în interiorul unor celule mononucleare mari pe frotiuri efectuate din leziune. *Corpii Donovan* se referă la aspectul unor microorganisme multiple intracelulare în citoplasma celulelor mononucleare. Microorganismele prezintă colorație bipolară și au aspectul similar unui ac de siguranță. La examenul histologic apare o creștere a numărului de celule plasmatice cu puține neutrofile; în plus, este prezentă hiperplazia epitelială și poate semănă cu un proces neoplazic. Pentru tratarea donovanozei pot fi utilizate mai multe antibiotice, inclusiv macrolide, tetracicline, trimetoprim-sulfametoxazol și cloramfenicol. Tratamentul trebuie continuat până la vindecarea leziunii, de multe ori necesitând cinci sau mai multe săptămâni de tratament. Toate variantele listate în întrebare sunt incluse în diagnosticul diferențial al ulcerațiilor peniene. Limfogranulomul veneric este endemic în insulele Caraibe. Ulcerația infecției primare se vindecă spontan, iar faza a doua a infecției constă în limfadenopatie inghinală de dimensiuni mari, care se poate drena spontan. Infecția cu *Haemophilus ducrey* constă în ulcerații genitale dureroase, iar microorganismul poate fi cultivat din leziune. Ulcerațiile nedureroase din leishmanioză sunt asemănătoare celor de donovanoză, dar de obicei sunt prezente la nivelul tegumentului expus. Determinarea histologică a paraziților intracelulari poate deosebi leishmanioza de donovanoză. În final este puțin probabil ca pacientul să sufere de sifilis în circumstanțele unui rezultat negativ al testului rapid cu reagina plasmatică, iar histologia este în contradicție cu acest diagnostic.

62. Răspunsul este D.
(Cap. 68) Pacienta prezintă simptome sugestive de osteonecroză la nivelul mandibulei, posibil cauzată de utilizarea de bifosfonați. În plus, durerea mandibulară a progresat și înîn prezent mandibula pare infectată. *Actinomyces* este un microorganism specific oral, cu o predilecție spre infecția mandibulei, în mod particular atunci când osul este patologic, de obicei din cauza iradierii sau a osteonecrozei. Osteonecroza mandibulei cauzată de bifosfonați este un factor de risc din ce în ce mai recunoscut pentru infecția cu *Actinomyces*. Frecvent, inflamarea țesuturilor moi este confundată fie cu parotidita, fie cu o leziune canceroasă. *Actinomyces* spp. formează frecvent tracturi fistuloase, care oferă posibilitatea de a examina secrețiile și de a identifica fie microorganismul în sine (mai puțin obișnuit), fie granulele de sulf. Granulele de sulf reprezintă concrețiuni *in vivo* care conțin bacterii *Actinomyces*, fosfat de calciu și material propriu gazdei. Colorația Gram arată colorare intens pozitivă în centru cu bacili ramificați la periferie. Corpii Auer sunt întâlniți în leucemia promielocitară acută. Deși diagnosticul diferențial este reprezentat de cancerul capului și al gâtului, acuitatea manifestării și febra fac acest diagnostic puțin probabil. Filamente ramificate acid-alcoolo-rezinstente sunt întâlnite în infecțiile nocardiale, implicarea acestora la nivelul capului și al gâtului fiind puțin probabilă, cu toate că ambele microorganisme produc frecvent infiltrare pulmonară. Deși parotidita cu obstrucție cauzată de un sialolit este posibilă, simptomele sunt difuze la nivelul mandibulei și nu implică în mod specific glanda parotidă, făcând, prin urmare, sialolitul mai puțin probabil.

63. Răspunsul este C.
(Cap. 68) Tratamentul pentru infecția cu *Actinomyces* necesită un tratament prelungit cu antibiotice, cu toate că microorganismul este foarte sensibil la penicilină. Se presupune că acest lucru este cauzat de dificultatea folosirii unor antibiotice pentru a penetra masele cu pereți groși și granulele de sulf. Recomandările actuale sunt pentru penicilină IV, pentru 2-6 săptămâni, urmată de terapie orală pentru o perioadă totală de 6-12 luni. Intervenția chirurgicală ar trebui recomandată pacienților care nu răspund la tratamentul medicamentos.

64. Răspunsul este B.
(Cap. 69) Rezervoarele principale în organismul uman pentru bacterii anaerobe sunt: cavitatea bucală, tractul gastrointestinal inferior, tegumentul și tractul genital feminin. În general infecțiile cu anaerobi apar în apropierea acestor locații, după ce bariera normală (precum tegumentul sau mucoasele) este întreruptă. Prin urmare infecțiile comune apărute din cauza acestor microorganisme sunt reprezentate de abcese abdominale sau pulmonare, infecție parodontale, infecții ginecologice, precum vaginite bacteriene, și infecții ale țesutului profund. Pe culturile obținute în mod adecvat în aceste condiții crește în general o populație mixtă de bacterii anaerobe tipice micromediului rezervorului originar.

65. Răspunsul este B.
(Cap. 70) Scopul tratamentului tuberculozei latente este să prevină dezvoltarea bolii active, iar testul cutanat la tuberculină [derivat proteic purificat (PPD)] este cel mai comun mijloc de identificare a cazurile de tuberculoză latentă în grupurile cu risc înalt. Pentru a efectua test PPD, 5 unități tuberculinice de PPD se injectează subcutanat la nivelul antebrațului. Gradul de indurație este determinat după 48-72 de ore. Prezența eritemului ca manifestare unică nu este considerată reacție pozitivă. Mărimea reacției la testul PPD determină dacă individul ar trebui să primească tratament pentru tuberculoză latentă. În general indivizii din grupurile cu risc scăzut nu ar trebui testați. Totuși, dacă sunt testați, este necesară o reacție mai mare de 15 mm pentru a fi considerați pozitivi. Profesorii sunt considerați indivizi cu risc scăzut. Prin urmare, reacția de 7 mm nu reprezintă un rezultat pozitiv, iar tratamentul nu este necesar. Un diametru de 10 mm sau mai mult este considerat rezultat pozitiv la persoanele care au fost infectate în cursul a doi ani sau la cele cu afecțiuni medicale cu risc înalt. Persoana care lucrează într-o zonă în care tuberculoza este endemică și a fost testată recent la PPD cu rezultat pozitiv trebuie tratată ca pacient nou-infectat. Afecțiunile medicale cu risc înalt în cazul cărora se recomandă tratamentul tuberculozei latente sunt: diabetul zaharat, consumul de droguri injectabile, boală renală în stadiu final, pierdere ponderală rapidă și tulburări hematologice. Reacțiile la PPD cu diametrul de 5 mm sau mai mult sunt considerate pozitive pentru tuberculoză latentă în cazul persoanelor cu leziuni de fibroză la radiografia toracică, al celor care au contact apropiat cu o persoană infectată și al celor infectate cu HIV sau care sunt în alt mod imunosupresate. Există două situații în care tratamentul pentru tuberculoză latentă este recomandat indiferent de rezultatele testului cutanat: în cazul sugarilor și al copiilor care au avut contact apropiat cu o persoană cu infecție activă; după două luni de terapie, trebuie efectuat un test cutanat; tratamentul poate fi întrerupt dacă rezultatul testului cutanat rămâne negativ în acel moment. De asemenea, indivizii care sunt HIV-pozitivi și au avut contact apropiat cu o persoană infectată trebuie tratați indiferent de rezultatul testului cutanat.

66. Răspunsul este B.
(Cap. 72) Examinarea CT a toracelui arată un model de „copac înmugurit“ în zona periferică a plămânului drept și bronșiectazie bilaterală. Acest model constă în inflamare bronhiolară și apare tipic în infecția cu micobacterii netuberculoase. Micobacteriile netuberculoase, precum complexul *Mycobacterium avium* (MAC), pot cauza infecție pulmonară cronică gazdelor sănătoase sau celor cu imunosupresie produsă de o afecțiune pulmonară. În cazul gazdelor sănătoase, bronșiectazia este cea mai întâlnită afecțiune subiacentă. În cazul pacienților imunocompetenți fără o afecțiune subiacentă, tratamentul infecției pulmonare cauzate de CMA este luat în considerare individual, bazat pe simptome, pe aspectele radiologice și bacteriologice. Tratamentul trebuie inițiat în prezența bolii pulmonare progresive sau a simptomelor. În cazul pacienților fără boală pulmonară anterioară, fără boală pulmonară structurală și la care nu se demonstrează declin clinic progresiv, infecția pulmonară cu *M. avium* trebuie tratată cu precauție. Pacienții cu boală

pulmonară de fond, precum boală pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazie sau fibroză chistică, sau cei cu antecedente de tuberculoză pulmonară ar trebui să primească antibiotice. Această pacientă are motive atât clinice, cât și din punctul de vedere al istoricului pentru tratamentul cu antibiotic. Tratamentul adecvat în acest caz este cu claritromicină (sau azitromicină), etambutol și rifampicină (sau rifabutină) timp de 12 luni după sterilizarea culturii (de obicei, 18 luni). Combinația de pirazinamidă, izoniazidă, rifampicină și etambutol reprezintă un tratament eficient pentru infecția cu *M. tuberculosis*, care nu este prezentă în acest caz. Alte medicamente cu acțiune împotrivă MAC sunt aminoglicozidele administrate intravenos sau prin aerosoli, fluorochinolonele și clofazimina.

67. Răspunsul este C.
(Cap. 73) Pirazinamida (PZA) reprezintă tratamentul de primă linie pentru *Mycobacterium tuberculosis*. Adăugarea PZA timp de două luni izoniazidei și rifampicinei permite scurtarea duratei terapeutice de la nouă luni la șase luni. PZA nu este utilă în tratamentul infecției cu micobacterii netuberculoase. Etambutolul nu prezintă interacțiuni medicamentoase severe, dar pacienții trebuie monitorizați atent pentru nevrită optică, ce se poate manifesta prin scăderea acuității vizuale, scotom central sau dificultate în vederea culorii verde (sau roșu). Toți pacienții care încep terapia cu etambutol ar trebui la început examinați oftalmologic. În general în Statele Unite rezistența la izoniazidă nu este întâlnită în mod obișnuit. Rezistența primară la izoniazidă este mult mai frecventă la pacienții cu tuberculoză născuți în afara SUA. Rifampicina este un inductor puternic al sistemului citocrom P450 și prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase. CDC au elaborat protocoale pentru managementul interacțiunilor medicamentelor antituberculoase, inclusiv rifampicina. Rifabutina este un inductor mai slab al citocromilor hepatici; este recomandată în locul rifampicinei pentru pacienții infectați cu HIV care urmează terapie antiretrovirală cu inhibitori de protează sau inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (în mod particular nevirapina).

68. Răspunsul este E.
(Cap. 74) În general s-a crezut că neurosifilisul este o complicație tardivă a infecției sifilitice, dar acum se știe că acest lucru este incorect. În decurs de câteva săptămâni după infecție, sistemul nervos central este invadat cu microorganisme treponemice. Marea majoritate a cazurilor sunt asimptomatice. Nivelurile de proteine anormale din lichidul cefalorahidian (LCR) sau rezultatul pozitiv al testului VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) din LCR pot fi observate la până la 40% dintre indivizii cu sifilis primar sau secundar și în 25% dintre cazurile de sifilis latent. În cazurile simptomatice, neurosifilisul poate avea o varietate de manifestări, clasificate tipic în trei mari categorii: sifilis meningian, meningo-vascular și parenchimatos. Sifilisul meningian este dominat de cefalee, redoarea cefei și anomalii ale nervilor cranieni. Sifilisul meningo-vascular prezintă semne de meningită, dar poate include și vasculită complicată cu accident vascular cerebral. Sifilisul parenchimatos reprezintă într-adevăr o manifestare tardivă a bolii. Tulburările de personalitate, demența, pupilele Argyll Robertson și paralizia sunt manifestări tipice.

Poate fi dificil de aflat care pacienți cu sifilis necesită puncție lombară pentru evaluarea afectării sistemului nervos de către boală. Totuși este destul de important, deoarece terapia neurosifilisului necesită 14 zile de tratament cu penicilină i.v. În mod cert, oricărui pacient cu rezultat pozitiv al testului pentru sifilis și cu simptome neurologice îngrijorătoare ar trebui să i se efectueze puncție lombară. Câțiva experți recomandă puncția lombară și pentru toți pacienții cu sifilis HIV-pozitivi. Totuși, acest lucru este controversat, deoarece alții recomandă puncția lombară doar dacă numărul de LT CD4 este sub 250/μL. Alte situații în care este recomandată puncția lombară sunt cazurile de titru al testului RPR (*rapid plasma reagine*) sau VDRL foarte mare (>1:32) sau [cazurile] în care acest titru nu scade de patru ori după tratamentul adecvat. Prin urmare, toți pacienții prezentați ar trebui sfătuiți să li se efectueze puncție lombară.

69. Răspunsul este E.
(Cap. 76) Pacientul are sindromul Weil, cauzat de infecția cu *Leptospira interrogans*. *L. interrogans* este o spirochetă dobândită prin contactul cu un animal infectat. Speciile care transmit în mod obișnuit acest microorganism la om includ șobolanii, câinii, vitele și porcii. Microorganismul este excretat în urină și poate supraviețui în apă câteva luni. Pentru ca un om să fie infectat, indivizii susceptibili au în mod tipic contact indirect cu urina animalului infectat prin sursele de apă contaminate și alte medii umede. Mediile umane tropicale, infestarea cu rozătoare și populațiile mari de câini infectați sunt de asemenea importante pentru transmitere. Leptospiroza apare doar sporadic în SUA, cele mai multe cazuri fiind în Hawaii.

Din punct de vedere clinic, leptospiroza poate avea mai multe manifestări, incluzând infecție subclinică, boală febrilă autolimitată și boala Weil. Leptospiroza este în mod clasic o boală bifazică. După expunerea acută, episoadele febrile durează 3-10 zile. În acest timp pacientul se va plânge de alterarea stării generale și de mialgii. Sufuziunea conjunctivală (vase sangvine conjunctivale dilatate, fără drenaj) este comună, ca și edemul faringian, sensibilitatea musculară și ralurile la examinarea pulmonară. Boala Weil este cea mai gravă formă de leptospiroză și apare în timpul fazei imune a afecțiunii. Clinic, o caracteristică remarcabilă a bolii este icterul sever fără leziune hepatocelulară. În plus, sunt obișnuite insuficiența renală acută, hipotensiunea și hemoragia difuză. Plămânii reprezintă cel mai comun sediu al hemoragiei, dar pot fi afectate și tractul intestinal, retroperitoneul, pericardul și creierul. Diagnosticul este pus de cele mai multe ori pe testele serologice, deoarece cultura microorganismului durează câteva săptămâni. Tratamentul leptospirozei este de obicei cu penicilină i.v., ceftriaxonă sau cefotaxim.

Hepatita alcoolică acută poate produce febră și stare generală alterată, dar este de așteptat creșterea mai

marcată a enzimelor hepatice, cu aspartat-aminotransferaza mai crescută decât alanin-aminotransferaza. Coagularea intravasculară diseminată în cazul unei infecții ar demonstra tulburare de coagulare, absentă în acest caz. Poliangeita microscopică reprezintă o vasculită a vaselor de calibru mic și mediu, care ar putea produce hemoragie pulmonară și insuficiență renală acută. Rareori poate fi afectat și ficatul. Totuși, examenul sumar de urină nu sugerează glomerulonefrită acută, deoarece nu sunt prezenți cilindri sau hematii. Febra mușcăturii de șobolan cauzează episoade febrile intermitente, poliartrită și rash nespecific.

70. Răspunsul este E.
(Cap. 77) Febra recurentă de căpușă (FRC) este o infecție spirochetică determinată de oricare dintre cele câteva specii *Borrelia*. Borrelia sunt mici spirochete transmise la om prin mușcătura unei căpușe infectate. Căpușa care transmite FRC face parte dintre speciile *Ornithodoros*, cu care se hrănesc o varietate de veverițe și veverițe cu fălci care trăiesc lângă lacurile cu apă dulce. FRC este endemică în câteva zone din partea de vest ale Statelor Unite, din sudul Columbiei Britanice, din zona mediteraneană, din Africa și din regiunile de podiș din Mexic și din America Centrală și de Sud. În SUA, FRC este raportată rareori în estul Montanei, în Colorado, New Mexico și Texas. Principalele zone unde este contractată FRC sunt regiunile împădurite și muntoase ale acestor state, deși ea poate fi contractată și în peșterile de calcar din centrul Texasului. Doar 13 dintre statele componente au raportat 50% din toate cazurile din SUA.

După o perioadă de incubație de aproximativ șapte zile, un individ infectat cu FRC va începe să aibă episoade febrile care pot ajunge până la 41,5°C (106,7°F). Simptomele care acompaniază febra includ mialgii, frisoane, greață, vărsături, durere abdominală, confuzie și artralgii. Durata medie a primului episod este de trei zile. Dacă afecțiunea nu este recunoscută și tratată, febra va recidiva după o perioadă de aproximativ șapte zile. Durata episoadelor febrile este de obicei mai scurtă cu fiecare nou episod, dar va continua să recidiveze după aproximativ șapte zile, până ce afecțiunea este tratată. Diagnosticul de FRC necesită detectarea spirochetelor în sânge în timpul unui episod febril sau conversia serologică. FRC este tratată tipic cu doxiciclină sau eritromicină, timp de 7-10 zile.

Celelalte opțiuni ar trebui să fie pentru diagnosticul diferențial la un individ cu episoade febrile recurente și recidivante. În plus, această listă ar trebui să includă și febra galbenă, febra denga, malaria, febra mușcăturii de șobolan și infecția cu echovirus 9 sau specii *Bartonella*. Bruceloza este o infecție bacteriană transmisă cel mai adesea prin consumul de lapte sau brânză contaminate, ceea ce pacientul din acest caz nu a specificat. Febra de căpușă de Colorado este o infecție virală transmisă prin mușcătura căpușei *Dermacetor andersoni*, endemică în regiunile vestice ale Statelor Unite. Tiparul febrei este ușor diferit față de FRC, deoarece ciclul constă în 2-3 zile de febră, urmate de 2-3 zile de temperatură normală. Leptospiroza are de multe ori două faze de febră. Prima apare în timpul infecției acute și durează 7-10 zile. La unele persoane febra reapare 3-10 zile mai târziu, în timpul fazei imune. Calea tipică de infectare este contactul prelungit cu excrementele de rozătoare infectate, în medii umede. Coriomeningita limfocitară este o infecție virală transmisă cel mai des prin contactul cu urina sau excrementele de șoareci de casă. Această afecțiune are de obicei tot două faze. În timpul primei faze, care apare la 8-13 zile de la expunere, individul va experimenta febră, alterarea stării generale și mialgii. În a doua fază a bolii apar simptome mai tipice de meningită.

71. Răspunsul este A.
(Cap. 78) Testele serologice pentru boala Lyme ar trebui efectuate doar la pacienții cu probabilitate intermediară de boală Lyme pretestare. Prezența eritemului migrator la pacienții B și E este diagnostică pentru boala Lyme, în contextul epidemiologic corect. Diagnosticul este în întregime clinic. Evoluția clinică a pacientului C sună mult mai concordant cu lupusul eritematos sistemic, iar evaluarea de laborator inițială ar trebui concentrată pe acest diagnostic. Pacienții cu oboseală cronică, mialgii și modificare cognitivă sunt îngrijorați ocazional că boala Lyme este etiologia potențială a simptomelor lor. Totuși probabilitatea de boală Lyme pretestare este mică la acești pacienți, dată fiind absența antecedentelor de eritem migrator, iar serologia pozitivă este puțin probabil să fie rezultatul real pozitiv al testului. Artrita Lyme apare tipic la câteva luni după infecția inițială și la aproximativ 60% dintre pacienții netratați. Afectarea tipică este a articulațiilor mari, oligoarticulară și intermitentă, durând câteva săptămâni odată. Artrita oligoarticulară prezintă un diagnostic diferențial larg, incluzând sarcoidoza, spondilartropatia, artrita reumatoidă, artrita psoriazică și boala Lyme. Serologia pentru boala Lyme este adecvată în această situație. Pacienții cu artrită Lyme au de obicei cel mai crescut răspuns de anticorpi IgG observat în infecție.

72. Răspunsul este B.
(Cap. 79) Această pacientă dovedește prezența febrei pătate a Munților Stâncoși (FPMS), care a evoluat în decurs de câteva zile, din cauza lipsei recunoașterii inițiale și a tratamentului. FPMS este cauzată de infecția cu *Rickettsia rickettsii* și este transmisă prin mușcătura căpușei de câine. FPMS a fost diagnosticată în 47 de state, cel mai frecvent în cele central-sudice și sud-estice. Simptomele încep de obicei la o săptămână de la inoculare. Simptomele inițiale sunt vagi și ușor de diagnosticat greșit drept infecție virală, predominând febra, mialgiile, alterarea stării generale și cefaleea. Deși aproape toți pacienții cu FPMS dezvoltă rash în cursul afecțiunii, acesta este prezent doar la 14% din prima zi, iar lipsa lui la un pacient cu risc de FPMS nu ar trebui să întârzie tratamentul. Până în ziua a treia, 49% dintre indivizi dezvoltă rash. Acesta este inițial maculos, începe la pumni și la glezne și progresează, implicând extremitățile și trunchiul. În timp, în macule apar hemoragii și ele capătă aspect peteșial. Pe măsură ce afecțiunea progresează, se pot dezvolta insuficiența respiratorie și manifestările sistemului nervos central (SNC). Encefalita, manifestată prin confuzie și letargie,

este prezentă în aproximativ 25% din timp. Alte manifestări pot include insuficiență renală, leziune hepatică și anemie. Tratamentul FPMS este doxiciclina 100 mg de două ori pe zi. Poate fi administrată oral sau intravenos. Deoarece această pacientă are afecțiune progresivă cu implicarea SNC, este obligatorie internarea sa pentru tratament și monitorizarea viitoarelor decompensări ale stării ei. Dacă pacienta era mai stabilă din punct de vedere clinic, terapia în ambulatoriu ar fi fost mai adecvată. Tratamentul nu ar trebui întârziat cât se așteaptă testarea serologică de confirmare, întrucât cazurile de FPMS netratate sunt fatale, de obicei în 8-15 zile. Ar trebui evitat tratamentul cu orice tip de sulfonamidă, deoarece aceste medicamente sunt ineficiente și pot agrava evoluția afecțiunii. Ceftriaxona și vancomicina i.v. sunt agenți adecvați pentru meningita bacteriană. Deși ar putea fi luată în considerare la această pacientă cu febră, confuzie și rash, meningococemia s-ar prezenta cu o evoluție mai fulminantă, iar factorul de risc al pacientei (drumeție într-o zonă endemică) ar face mult mai probabilă FPMS.

73. Răspunsul este D.
(Cap. 80) Acest pacient prezintă simptome de pneumonie atipică, iar cel mai comun microorganism cauzator de pneumonie atipică este *Mycoplasma pneumoniae*. Pneumonia cauzată de *Mycoplasma* apare în întreaga lume, fără o anume preferință sezonieră. *M. pneumoniae* este un microorganism foarte infecțios, răspândit prin picăturile Pflugge. Se estimează că aproximativ 80% dintre indivizii din aceeași familie vor experimenta infecția după ce o persoană este infectată. Focarele epidemice de *M. pneumoniae* apar și în cadre instituționale, incluzând internatele și bazele militare. Manifestările clinice ale *M. pneumoniae* sunt în mod tipic faringita, traheobronșita, wheezingul sau sindromul nespecific al căilor respiratorii superioare. Deși de obicei mulți cred că microorganismul este asociat cu otită medie și miringită buloasă, există puține date clinice care susțin această afirmație. Pneumonia atipică apare la mai puțin de 15% dintre indivizii infectați cu *M. pneumoniae*. Debutul pneumoniei este de obicei gradual, precedat de simptome de infecție respiratorie superioară. Tusea este prezentă și de multe ori amplă, dar neproductivă. Examinarea evidențiază în mod caracteristic wheezing sau raluri la aproximativ 80% dintre pacienți. Cel mai întâlnit aspect radiologic este pneumonia peribronșică bilaterală, cu desen intestițial accentuat. Condensarea lobară este rară. Diagnosticul cert cere demonstrarea acizilor nucleici ai *M. pneumoniae* la reacția de polimerizare în lanț din secrețiile respiratorii sau efectuarea testării serologice. Totuși pacienții sunt deseori tratați empiric, fără obținerea diagnosticului cert.

Alte cauze de pneumonie atipică sunt *Chlamydia pneumoniae* și *Legionella pneumophila*. *C. pneumoniae* cauzează mai des pneumonia copiilor de vârstă școlară, deși adulții pot fi reinfectați. Pneumonia cu *Legionella* este asociată de multe ori cu focarele de boală cauzate de rezervele de apă contaminată. Indivizii cu pneumonie cu *Legionella* se pot îmbolnăvi rapid și dezvoltă insuficiență respiratorie. Adenovirusul este o cauză virală comună pentru infecția de tract respirator superior și a fost asociat cu focarele de pneumonie printre recruții militari.

Streptococcus pneumoniae reprezintă cea mai comună cauză de pneumonie comunitară, dar de obicei se manifestă cu condensare lobară sau segmentară.

74. Răspunsul este D.
(Cap. 81) Uretrita la bărbați produce disurie cu sau fără secreție, de obicei fără polachiurie. Cele mai întâlnite cauze de uretrită la bărbați includ *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, virusul herpes simplex și posibil adenovirusul. Până recent *C. trachomatis* era responsabilă de 30-40% dintre cazuri; totuși, acest număr poate fi în scădere. Studiile recente sugerează că *M. genitalium* este o cauză frecventă a cazurilor non-chlamidiene. În prezent diagnosticul inițial de uretrită la bărbați include teste specifice doar pentru *N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis*. Principiile tratamentului secreției uretrale includ asigurarea tratamentului pentru cele mai comune cauze de uretrită, cu asumarea faptului că pacientul poate fi pierdut la monitorizare. Prin urmare, tratamentul empiric prompt al gonoreei și al infecției chlamidiene cu ceftriaxonă și azitromicină ar trebui administrat în ziua prezentării pacientului la clinică, iar partenerii intimi recenți ar trebui contactați pentru tratament. Azitromicina va fi de asemenea eficientă pentru *M. genitalium*. Dacă puroiul poate fi colectat din uretră, ar trebui realizate culturile, pentru diagnosticul cert și pentru a permite urmărirea partenerelor intime de către departamentul de sănătate, deoarece ambele boli trebuie raportate. Testele de amplificare a acidului nucleic din urină reprezintă un substituent acceptabil, în absența puroiului. De asemenea este foarte importantă asigurarea tratamentului empiric al contacților sexuali cu risc. Dacă simptomele nu răspund la terapia empirică inițială, pacienții ar trebui reevaluați pentru complianța la terapie, reexpunere și infecția cu *T. vaginalis*.

75. Răspunsul este A.
(Cap. 82) Se speculează că infecția virală persistentă este importantă din punct de vedere patogenic în până la 20% dintre afecțiunile maligne. Au fost stabilite asociații puternice bazate pe epidemiologie, prezența nucleotidelor virale în celulele tumorale, capacitatea transformatoare asupra celulelor umane și ale animalelor de experiență. Se crede că cele mai multe carcinoame hepatocelulare sunt asociate cu infecția cronică cu virusul hepatitic B sau C. Cele mai multe cancere cervicale sunt cauzate de infecția persistentă cu papilomavirusul uman de tip 16 sau 18. Virusul Epstein-Barr are rol în dezvoltarea multor afecțiuni maligne cu limfocite B și celule epiteliale, precum limfomul Hodgkin, limfomul Burkitt și carcinomul nazofaringian. HTLV-1 este asociat cu câteva limfoame cu celule T și leucemii. KSHV (herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi, HHV-8) este ascociat cu sarcomul Kaposi, limfomul cu pleurezie malignă și boala Castleman multicentrică. Virusul febrei denga, un flavivirus, reprezintă cauza febrei denga și nu a fost asociat cu afecțiuni maligne umane.

76. Răspunsul este A.
(Cap. 83) Comparativ cu numărul mare de medicamente antibacteriene, terapiile antivirale sunt mai puține, iar progresele în cazul lor au devenit mult mai lente. Totuși, în ultimii ani au fost introduse multe medicamente antivirale și în general este important să fie cunoscute efectele adverse frecvente ale acestora. Aciclovir și valaciclovir sunt folosite cel mai uzual pentru tratamentul împotriva virusurilor herpes simplex 1 și 2, precum și a virusului varicelo-zosterian. Aciclovir este în general un medicament bine tolerat, dar poate cristaliza la nivel renal, conducând la insuficiență renală acută, dacă pacientul nu este hidratat adecvat. Valaciclovir este un ester al aciclovirului, care îmbunătățește semnificativ biodisponibilitatea medicamentului. De asemenea, este foarte bine tolerat, dar a fost asociat cu purpura trombotică trombocitopenică sau cu sindromul hemolitic uremic când este utilizat în doze mari. Ganciclovir și foscarnet sunt medicamente utilizate pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV). Ganciclovir este administrat în principal intravenos, deoarece biodisponibilitatea orală este mai mică de 10%. Tratamentul cu ganciclovir este asociat cu supresia măduvei osoase și poate produce disfuncție renală. Foscarnet este utilizat în infecțiile cu CMV rezistent la ganciclovir. La utilizarea acestuia apare frecvent insuficiența renală și se produce hipopotasemie, hipocalcemie și hipomagneziemie. Prin urmare, când este utilizat foscarnet, este obligatorie monitorizarea atentă a electroliților și a funcției renale. Amantadina este un medicament antiviral folosit pentru tratamentul gripei A. S-a demonstrat că are o varietate de efecte adverse ce implică sistemul nervos central, incluzând vertij (amețeală), anxietate, insomnie și dificultate de concentrare. Deși inițial folosită ca medicament antiviral, efectele adverse asupra sistemului nervos central cauzate de amantadină au condus la utilizarea acesteia în boala Parkinson. Interferonii reprezintă un grup de citokine produse endogen ca răspuns la o varietate de patogeni, incluzând virusuri și bacterii. Terapeutic, interferonii au fost studiați pe larg în tratamentul pacienților cu hepatită cronică B și C. Interferonii produc o serie de efecte sistemice, incluzând simptomele de sindrom viral (febră, frisoane, astenie și mialgii), precum și leucopenie.

77. Răspunsul este E.
(Cap. 84) Herpesul genital primar cauzat de virusul herpes simplex de tip 2 (HSV-2) este caracterizat de febră, cefalee, alterarea stării generale, limfadenopatie inghinală și leziuni difuze genitale în diferite stadii. La femei de obicei sunt implicate colul uterin și uretra. Deși atât HSV-2, cât și HSV-1 pot afecta organele genitale, rata de recurență a HSV-2 este mult mai crescută (90% în primul an) decât a HSV-1 (55% în primul an). Rata de reactivare pentru HSV-2 este foarte mare. Aciclovir, valaciclovir și famciclovir sunt eficiente pentru scurtarea duratei simptomatologiei și a leziunilor în herpesul genital. Terapia zilnică pe termen lung poate reduce frecvența de recurență în cazurile cu reactivare frecventă. S-a demonstrat că valaciclovir reduce transmiterea HSV-2 între partenerii sexuali.

78. Răspunsul este C.
(Cap. 85) Recent, un vaccin contra virusului varicelo-zosterian, ce are de 18 ori conținutul viral al unui vaccin cu virus viu atenuat utilizat la copii, s-a arătat eficient pentru zona zoster la pacienții cu vârsta peste 60 de ani. Vaccinul a scăzut incidența zonei zoster la 51%, povara bolii la 61% și incidența nevralgiei postherpetice la 66%. Comitetul Consultativ pentru Practicile de Imunizare (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) a recomandat prin urmare ca persoanele din această grupă de vârstă să fie vaccinate, pentru a reduce frecvența zonei zoster și severitatea nevralgiei postherpetice. Deoarece este un vaccin cu virus viu atenuat, nu ar trebui folosit la pacienții imunocompromiși.

79 și 80. Răspunsurile sunt C, respectiv E.
(Cap. 86) Virusul Epstein-Barr (EBV) este cauza mononucleozei infecțioase (MI) heterofil-pozitive, caracterizată prin febră, durere în gât, limfadenopatie și limfocitoză atipică. De asemenea este asociat cu câteva tumori umane, incluzând carcinomul nazofaringian, limfomul Burkitt, boala Hodgkin și (în cazul pacienților cu imunodeficiențe) limfomul cu celule B. Infecția cu EBV apare în întreaga lume, peste 90% dintre adulți fiind seropozitivi. În țările în curs de dezvoltare mulți sunt infectați în copilărie (copii mici), iar mononucleoza infecțioasă nu este frecventă; în lumea dezvoltată mulți sunt infectați în adolescență sau în perioada de adult tânăr, iar MI este mai frecventă. Virusul este răspândit prin saliva contaminată. Indivizii seropozitivi asimptomatici eliberează virusul în salivă. În cazul copiilor mici, infecția cu EBV produce afecțiune ușoară cu durere în gât. Adolescenții și adulții tineri dezvoltă mononucleoză infecțioasă, descrisă anterior, plus frecvent splenomegalie în timpul săptămânii a doua sau a treia de boală. Numărul leucocitelor din sânge este crescut de obicei și poate ajunge la 10 000-20 000/mL în timpul săptămânii a doua sau a treia de boală. Limfocitoza este evidențiabilă de obicei, cu limfocite atipice în proporție mai mare de 10%. La 5% dintre pacienți, în cazul bolii acute poate apărea rash morbiliform. Cei mai mulți pacienți tratați cu ampicilină dezvoltă rash maculos, ca în imagine; acesta nu prezice viitoarele reacții adverse la peniciline. Rezultatele testelor pentru anticorpii heterofili vor fi pozitive în până la 40% dintre cazurile de mononucleoză infecțioasă în prima săptămână de boală și în până la 90% în a treia săptămână. Dacă rezultatele testelor pentru anticorpii heterofili sunt negative, testul mai costisitor pentru anticorpii imunoglobulină M (IgM) anti-antigenul capsidei virale este mai sensibil și mai specific. Anticorpii IgG anti-antigenul capsidei virale vor rămâne prezenți permanent după infecția inițială și nu sunt utili pentru diagnosticul bolii acute. Tratamentul MI necomplicate constă în repaus, măsuri de susținere și liniștire. În prima lună ar trebui evitată activitatea fizică excesivă, pentru a preveni traumatismul splenic. Prednisonul nu este indicat și poate predispune la infecție secundară. A fost folosit în doze mari când MI a fost complicată cu: compromiterea căilor aeriene cauzată de edemul faringian, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie severă, sindrom hemofagocitar sau alte complicații severe. Studiile

controlate au arătat că tratamentul cu aciclovir nu are un impact semnificativ asupra evoluției MI necomplicate. Un studiu a arătat că prednisonul combinat cu aciclovir nu reprezintă un beneficiu.

81. Răspunsul este A.
(Cap. 87) Virusul herpetic uman de tip 8 (HHV-8) sau virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi, care infectează limfocitele B, macrofagele, celulele endoteliale și epiteliale, pare să fie în relație cauzală cu sarcomul Kaposi și cu un subgrup de limfoame cavitare cu celule B asociate cu SIDA (limfoame cu revărsat primar) și cu boala Castleman multicentrică. Infecția cu HHV-8 este mai frecventă în regiuni din Africa decât în SUA. Infecția primară cu HHV-8 la copiii imunocompetenți se poate manifesta prin febră și rash maculo-papulos. Printre indivizii cu imunitate intactă, infecția asimptomatică cronică este regula, iar afecțiunile neoplazice se dezvoltă în general doar după imunocompromiterea ulterioară. La pacienții cu SIDA terapia antiretrovirală eficientă a determinat ameliorarea afecțiunii legate de HHV-8. Virusul este sensibil la ganciclovir, foscarnet și cidofovir, dar beneficiul clinic nu a fost demonstrat în studii. Carcinomul cervical invaziv a fost implicat cauzal în infecția cu papilomavirusul uman.

82. Răspunsul este B.
(Cap. 88) Molluscum contagiosum este o infecție cutanată cu poxvirus, cu aspect cutanat distinctiv. Rash-ul constă de obicei în grupuri de papule ombilicate de 2-5 mm, care pot apărea oriunde pe corp, exceptând palmele și tălpile. Poate fi însoțit de o reacție eczematoasă. Molluscum contagiosum este transmisă prin contact apropiat, incluzând contactul sexual, care determină afectare genitală. Spre deosebire de alte leziuni cu poxvirus, molluscum contagiosum nu este asociată cu inflamație sau necroză. La pacienții imunocompetenți afecțiunea este autolimitată de obicei; rash-ul se va remite în decurs de câteva luni. Nu apare afectarea sistemică.

83. Răspunsul este E.
(Cap. 89) Cel mai probabil diagnostic bazat pe afecțiunea anterioară a pacientului cu rash facial este infecția cu parvovirus. Artropatia este neobișnuită în infecția cu parvovirus din copilărie, dar poate cauza artrită difuză simetrică la aproximativ 50% dintre adulți. Aceasta corespunde fazei imune a bolii, când apar anticorpii imunoglobuline M. Sindromul de artropatie este mai frecvent la femei decât la bărbați. Distribuția articulațiilor afectate este de obicei simetrică, cel mai des la articulațiile mici ale mâinilor și mai rar la glezne, genunchi și pumni. Ocazional artrita persistă câteva luni și poate mima artrita reumatoidă. Factorul reumatoid poate fi detectat în ser. Infecția cu parvovirus B19V poate declanșa boala reumatoidă la unii pacienți și a fost asociată cu artrita idiopatică juvenilă. Artrita reactivă cauzată de speciile *Chlamydia* sau de o listă cu alți patogeni bacterieni tinde să afecteze articulațiile mari, precum articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală. De asemenea, uneori este însoțită de uveită și uretrită. Numărul mare de articulații afectate simetric argumentează împotriva artropatiei induse de microcristale sau a celei septice.

84. Răspunsul este E.
(Cap. 90) Vaccinurile actuale anti-papilomavirusul uman (HPV) reduc dramatic ratele de infecție și de îmbolnăvire produse de tipurile de HPV din vaccinuri. Aceste produse sunt îndreptate împotriva tipurilor de virus care produc boli ale tractului anogenital. Ambele vaccinuri constau în particule asemănătoare virusului, fără acid nucleic viral și prin urmare inactive. Până în prezent în SUA au fost aprobate un produs tetravalent (Gardasil, Merck) conținând HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 și un produs bivalent (Cervarix, GlaxoSmithKline) conținând HPV tipurile 16 și 18. Tipurile 6 și 11 ale HPV produc 90% dintre verucile anogenitale, iar tipurile 16 și 18 sunt responsabile de 70% dintre cancerele cervicale. Eficacitatea a variat conform caracteristicilor imunologice și virale ale populației studiate la început și obiectivelor evaluate. Printre participanții la studiu care inițial nu erau infectați cu un anumit tip de virus conținut în vaccin și aderă la protocolul studiului, rata eficienței vaccinului depășește de obicei 90%, luând în considerare atât infecția, cât și boala cauzate de acel tip de virus. Participanții la studiu care inițial erau deja infectați cu un anumit tip de virus conținut în vaccin nu beneficiază de vaccinarea împotriva acelui tip de virus, dar pot beneficia de vaccinare împotriva altor tipuri de virusuri conținute în preparatul de vaccin. Prin urmare, vaccinurile anti-HPV disponibile au efecte profilactice puternice, dar nu efecte terapeutice. Comitetul Consultativ pentru Practicile de Imunizare (ACIP) al Centrului pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC) a recomandat ca vaccinul anti-HPV să fie administrat de rutină fetelor și femeilor tinere cu vârsta de 9-26 de ani. Vaccinul tetravalent a fost aprobat în SUA și pentru utilizarea la băieții și bărbații tineri cu vârsta de 9-26 de ani; ACIP a stabilit că acest produs poate fi folosit pentru a preveni verucile anogenitale la aceștia. Deoarece 30% dintre cancerele cervicale sunt cauzate de tipuri de HPV neconținute în vaccinuri, în prezent nu sunt recomandate modificări ale programelor de screening pentru cancerul cervical. Studiile în desfășurare examinează autotestarea pentru HPV, pentru a înlocui multiplele analize Papanicolaou la pacientele fără semne de infecție cervicală. Studiile recente implică HPV în unele forme de carcinom scuamocelular al orofaringelui. Deocamdată nu este cunoscută eficiența vaccinurilor actuale în prevenirea acestor cancere.

85. Răspunsul este C.
(Cap. 91) Afecțiunile respiratorii virale acute sunt cele mai comune boli din întreaga lume, în etiologia lor fiind implicate o mare varietate de virusuri. Rinovirusurile sunt cele mai frecvente virusuri care provoacă răceala banală și sunt întâlnite în aproximativ 50% dintre cazuri. Pe locul al doilea au fost izolate coronavirusurile. Aceste virusuri sunt mai întâlnite la finalul toamnei, iarna și la începutul primăverii, în principal când rinovirusurile sunt mai puțin active. Alte cauze ale răcelii obișnuite la copii sunt adenovirusurile, acestea fiind rare la adulți,

cu excepția focarelor la indivizii care trăiesc în locuințe apropiate, cum ar fi recruții militari. Deși virusul sincițial respirator determină caracteristic pneumonie și bronșiolită la copiii mici, poate provoca răceală obișnuită și faringită la adulți. Virusul paragripal este un alt virus clasic asociat crupului la copii, dar provoacă răceală comună la adulți. Enterovirusurile cauzează cel mai adesea o afecțiune febrilă nediferențiată.

86. Răspunsul este D.

(Cap. 92) Majoritatea infecțiilor gripale sunt ușoare din punct de vedere clinic și autolimitate. Frecvent este adecvat tratamentul cu medicamente antitusive fără prescripție medicală și cu analgezice precum paracetamol. Pacienții mai tineri de 18 ani au risc de dezvoltare a sindromului Reye dacă sunt expuși la salicilați precum aspirina. Inhibitorii de neuraminidază oseltamivir și zanamivir sunt activi împotriva gripei A și B. Aceștea pot fi folosiți în decurs de două zile de la debutul simptomelor și s-a demonstrat că reduc durata simptomelor cu una sau două zile. Această pacientă a avut simptome peste 48 de ore, așa că probabil niciun medicament nu este eficient. Istoricul său de astm reprezintă o contraindicație suplimentară a tratamentulului cu zanamivir, deoarece acesta poate precipita bronhospasmul. Inhibitorii de M2 amantadina și rimantadina sunt activi doar împotriva gripei A. Totuși, din 2005, peste 90% dintre tulpinile virale A/H3N2 au dovedit rezistență la amantadină, iar aceste medicamente nu mai sunt recomandate pentru tratamentul gripei A.

87. Răspunsul este E.

(Cap. 93) Determinanții biologici ai transmiterii și dobândirii HIV sunt complecși și au fost dificil de studiat. Totuși, câțiva factori cheie sunt acum cunoscuți pentru creșterea ratei de transmitere prin contact sexual a HIV, cel puțin pentru cuplurile heterosexuale. În cuplurile discordante există o relație depedentă de doză între încărcătura virală serică și transmiterea HIV. De fapt, în studiile realizate atent nu a fost practic nicio transmitere în cuplurile discordante când încărcătura virală serică a fost scăzută (<400/mL). Probabil că aceasta e datorată corelației destul de strânse între încărcătura virală serică și cea genitală. Concluzia este că în timpul infecției cu HIV acute sau al SIDA încărcătura virală și prin urmare transmisibilitatea sunt crescute. Datele clinice puternice din studiile randomizate indică faptul că bărbații circumciși au risc mai scăzut de a dobândi HIV, deoarece suprafața internă a prepuțului este plină de ținte celulare pentru infecția cu HIV. Infecțiile nonulcerative transmise pe cale sexuală determină lezarea mucoasei, ce permite dobândirea crescută a infecției cu HIV. Portajul virusului *herpes simplex* de tip 2 (HSV-2) (nu necesită boală activă cu ulcer genital) duce la creșterea eliminării genitale de HIV, precum și la migrarea celulelor țintă pentru HIV-1 spre mucoasa genitală, crescând atât transmiterea, cât și dobândirea HIV în cazul persoanelor HSV-2-pozitive.

88. Răspunsul este B.

(Cap. 93) Leucoplazia păroasă orală este cauzată de creșterea exagerată severă a infecției cu virusul Epstein-Barr la pacienții cu deficiența limfocitelor T. Aceasta nu este o afecțiune premalignă și este deseori nerecunoscută de pacient, dar reprezintă uneori o neplăcere estetică, simptomatică și terapeutică. Pliurile albe îngroșate de pe marginea limbii pot fi pruriginoase sau dureroase și uneori se vindecă cu derivați de aciclovir sau rășină cu podofilină topică. Vindecarea completă apare după reconstrucția imună din terapia antiretrovirală. Candidoza orală (muguet) este o afecțiune frecventă, relativ ușor de tratat la pacienții cu infecție cu HIV și are aspect de plăci albe pe limbă, palat și mucoasa bucală, care sângerează la îndepărtare. Recurențele virusului *herpes simplex* (HSV) sau ulcerele aftoase se prezintă ca leziuni ulcerative dureroase. Acestea din urmă ar trebui luate în considerare când ulcerele orale persistă, nu răspund la aciclovir și nu se cultivă VHS. Sarcomul Kaposi este neobișnuit în orofaringe și preia o nuanță violetă, sugerând conținutul său bogat vascularizat.

89. Răspunsul este E.

(Cap. 93) Recomandarea actuală este inițierea terapiei antiretrovirale la pacienții cu sindrom asociat HIV acut, la toate femeile însărcinate, la pacienții cu afecțiuni clinice care definesc SIDA, la pacienții cu nefropatie asociată HIV sau la pacienții cu boală asimptomatică cu numărul de limfocite T CD4+ sub 500/μL. Studiile clinice sunt pe cale de a determina valoarea unei intervenții și mai precoce, iar unii experți ar administra terapia antiretrovirală tuturor celor cu infecție cu HIV. În plus, unii ar dori să administreze o cură terapeutică de 6 săptămâni indivizilor neinfectați, imediat după o expunere cu risc crescut la HIV. Pentru pacienții diagnosticați cu infecție oportunistă și infecție cu HIV în același timp, unii pot lua în considerare amânarea cu două-patru săptămâni a inițierii terapiei antiretrovirale, timp în care tratamentul este țintit pe infecția oportunistă. Deși nu este demonstrat, este postulat că această amânare poate reduce severitatea oricărui sindrom inflamator de reconstrucție imună ulterior, prin scăderea poverii antigenice a infecției oportuniste (vezi Tabelul 93-23).

90. Răspunsul este B.

(Cap. 94) Virusul Norwalk este prototipul de calicivirus care produce afecțiune la om. Familia calicivirusurilor, dintre care multe produc gastroenterită și diaree, mai ales la copii, include norovirusul și sapovirusul. Cei mai mulți adulți din întreaga lume au anticorpi împotriva acestor virusuri. Totuși, ele reprezintă o cauză majoră de morbiditate în întreaga lume și o cauză frecventă a focarelor de diaree non-bacteriană în SUA. Se răspândesc prin transmitere fecal-orală și au un inocul redus necesar pentru a produce boala. În regiunile temperate acestea tind să apară în lunile cu temperaturi scăzute. Perioada de incubație este sub trei zile, de obicei 24 de ore. Debutul bolii este rapid. Febra, mialgiile și cefaleea sunt comune. Diareea este nesangvinolentă, fără leucocite în fecale. Boala este autolimitată, iar terapia este de susținere.

91. Răspunsul este C.

(Cap. 95) Vaccinul anti-hepatită B actual este un vaccin recombinat care constă în particule antigenice de

suprafață ale virusului hepatitic B derivate din drojdie. Strategia de vaccinare doar a indivizilor cu risc crescut din SUA s-a dovedit ineficientă, în prezent fiind recomandată vaccinarea universală împotriva hepatitei B. Sarcina *nu* este o contraindicație pentru vaccinare. Ideal ar fi ca vaccinarea să aibă loc la vârstă mică. Evaluarea de rutină a serologiei pentru hepatită este nerentabilă și nerecomandată. Vaccinul este administrat în trei doze i.m. la vârstele de 0, 1, 6 luni.

92. Răspunsul este E.
(*Cap. 96*) În deceniile recente a fost dobândită o cantitate mare de informație despre progresia și tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic C (VHC). Hepatita cronică se dezvoltă la aproximativ 85% dintre indivizii afectați cu VHC, iar 20-25% dintre aceștia vor evolua spre ciroză în aproximativ 20 de ani. Dintre cei infectați cu VHC, aproximativ o treime vor avea niveluri normale sau aproape normale ale aminotransferazelor, deși biopsia hepatică demonstrează hepatită activă la jumătate dintre pacienți. Mai mult, aproximativ 25% dintre indivizii cu niveluri ale aminotransferazelor normale vor dezvolta la un moment dat, mai târziu, creșteri ale acestor enzime, care pot duce la boală hepatică progresivă. Astfel, nivelurile normale ale aminotransferazelor la un singur moment dat nu exclud definitiv posibilitatea dezvoltării cirozei. Progresia spre boală hepatică terminală în cazul indivizilor cu hepatită cronică cu VHC este mai probabilă pentru cei mai în vârstă și pentru cei cu durată mai mare a infecției, stadiu și grad histologic avansate, infecție cu genotipul 1, diversitate mai complexă a cvasispeciilor, altă afecțiune hepatică simultană, infecție cu HIV și obezitate. Printre acești factori, cel mai bun indicator prognostic al dezvoltării bolii hepatice progresive este histologia hepatică. În mod specific, pacienții cu inflamație moderată-severă sau cu necroză incluzând fibroză septală ori în punte au cel mai mare risc de a dezvolta ciroză în decurs de 10-20 de ani. Indicațiile terapiei la cei infectați cu VHC includ niveluri detectabile de ARN de VHC, fibroză portală sau în punte la biopsia hepatică ori hepatită moderată-severă la biopsia hepatică. Contraindicațiile tratamentului sunt: vârsta peste 60 de ani, hepatită ușoară la biopsia hepatică și insuficiență renală severă. Terapia standard în infecția cu VHC este interferon pegilat asociat cu ribavirină. În timp ce genotipurile 1 și 4 răspund mai puțin la terapie decât genotipurile 2 și 3, studiile actuale demonstrează o rată de răspuns de cel puțin 40% pentru genotipurile 1 și 4. Interesant, chiar și în cazul indivizilor fără răspuns viral sau biochimic, 75% dintre ei vor avea ameliorare histologică la biopsia hepatică. Durata tratamentului pentru genotipurile 1 și 4 este de minimum 48 de săptămâni, în timp ce genotipurile 2 și 3 pot fi tratate mai puțin, 24 de săptămâni. Odată început tratamentul, ar trebui reevaluată încărcătura virală (viremia) VHC la 12 săptămâni. În acel moment este de așteptat scăderea viremiei cu 2-log. Eșecul obținerii acestui nivel sugerează faptul că este puțin probabil să apară un răspuns viral susținut. Totuși, în cazul scăderii cu această amploare, posibilitatea unui răspuns viral susținut este de aproximativ 66% la sfârșitul terapiei, iar dacă încărcătura virală este nedetectabilă după 12 săptămâni, șansele de răspuns viral susținut sunt mai mari de 80%.

93. Răspunsul este B.
(*Cap. 97*) Enterovirusurile sunt virusuri cu ARN monocatenar care se multiplică în tractul gastrointestinal, dar determină rareori afecțiuni gastrointestinale. De obicei transmiterea interumană se produce pe cale fecal-orală; nu se cunoaște ca enterovirusurile să se transmită prin transfuzii sangvine sau vectori insecte. Infecția cea mai frecventă este la sugari și la copiii mici; afecțiunea gravă apare la nou-născuți, la copii mai mari și la adulți. Cele mai multe infecții cu poliovirus sunt simptomatice sau determină o afecțiune minoră. Înainte de implementarea vaccinului anti-polio, paralizia era o manifestare clinică rară a infecției cu poliovirus și era mai rară în țările în curs de dezvoltare, cel mai probabil din cauza expunerii anterioare. Boala paralitică provocată de infecția cu virusul polio este mai comună la adulții tineri, la gravide și la persoanele cu activitate fizică intensă sau cu traumatism la momentul simptomelor sistemul nervos central. Expunerea la anticorpii materni conduce la un risc mai scăzut de infecție neonatală simptomatică.

94. Răspunsul este D.
(*Cap. 101*) Pacienta a fost mușcată de un membru al unei specii cunoscute ca purtătoare de rabie, într-o zonă în care rabia este endemică. Bazându-ne pe vectorul animal și pe faptul că pielea a fost afectată și că saliva ar putea conține virusul rabic, ar trebui administrată profilaxia postexpunere la rabie. Dacă poate fi capturat animalul implicat într-o mușcătură neprovocată, acesta ar trebui eutanasiat, iar capul său ar trebui trimis imediat la un laborator adecvat, pentru examinarea rabiei prin tehnica colorației fluorescente a anticorpilor contra antigenilor virali. Dacă un câine sănătos sau o pisică sănătoasă mușcă o persoană într-o zonă endemică, animalul ar trebui capturat, reținut și observat timp de 10 zile. Dacă animalul rămâne sănătos în această perioadă, este foarte puțin probabil ca mușcătura să fi transmis rabie. Profilaxia postexpunere include curățarea riguroasă a leziunii cu soluție de săpun 20%, pentru a îndepărta orice particulă virală care ar putea fi prezentă. Ar trebui administrate și anatoxina tetanică și antibiotice. Imunizarea pasivă cu ser antirabic sub formă de imunoglobuline antirabice umane (mai degrabă decât antiserul ecvin, din cauza riscului de boală a serului) este indicată în doză de 10 unități/kgc în leziune și 10 unități/kgc i.m. în regiunea gluteală. Ar trebui efectuată imunizarea activă cu un vaccin antirabic (fie vaccin preparat pe celule diploide umane, fie vaccin antirabic absorbit) în cinci doze de 1 mL administrate i.m., preferabil în mușchiul deltoid sau în zona anterolaterală a coapsei. Cele cinci doze sunt administrate în decurs de 28 de zile. Administrarea fie a imunizării pasive, fie a celei active, fără cealaltă modalitate, duce la o rată de eșec mai mare decât terapia combinată.

95. Răspunsul este B.
(*Cap. 102*) Acest pacient are o manifestare tipică de febră denga. Toate cele patru virusuri denga (denga 1-4) au

ca vector principal țânțarul *Aedes aegypti* și toate produc sindroame clinice similare. Prin urmare, nu poate fi presupusă imunitatea pe viață. În cazuri rare, infecția secundară cu un serotip de virus denga diferit față de cel din infecția primară duce la febră hemoragică denga cu șoc sever. A fost stabilită trasmiterea pe tot parcursul anului între latitudinile 25°N și 25°S și se crede că în SUA au avut loc incursiuni sezoniere ale virusurilor în puncte mai nordice, precum Philadelphia. Febra denga este întâlnită de-a lungul Asiei de Sud-Est, inclusiv în Malaezia, Thailanda, Vietnam și Singapore. În emisfera vestică ar putea fi găsită în regiunea Caraibilor, incluzând Puerto Rico. Odată cu creșterea răspândirii țânțarului vector de-a lungul tropicelor și subtropicelor, zone mari din lume au devenit vulnerabile la introducerea virusurilor denga, în mod special prin călătoriile aeriene ale oamenilor infectați, iar atât febra denga, cât și febra hemoragică înrudită cu denga au devenit din ce în ce mai comune. Țânțarul *A. aegypti*, un vector eficient și pentru virusurile febrei galbene și chikungunya, se înmulțește tipic în habitatul uman, utilizând apa relativ proaspătă de la surse precum borcane cu apă, vaze, recipiente aruncate, coji de nucă de cocos și anvelope vechi. *A. aegypti* trăiește de obicei în locuințe și înțeapă în timpul zilei. După o perioadă de incubație de 2-7 zile, pacientul tipic experimentează simptomele descrise mai devreme, împreună cu mialgie severă, care a dat naștere denumirii colocviale „febra oaselor rupte". Există de multe ori rash maculos în prima zi, precum și limfadenopatie, vezicule palatine și injectare sclerală. Afecțiunea poate dura o săptămână, cu simptome suplimentare care includ de obicei anorexie, greață sau vărsături, hipersensibilitate cutanată marcată și – în apropierea defervescenței – un rash maculo-papulos care începe pe trunchi și se răspândește spre extremități și față. Rezultatele de laborator includ leucopenie, trombocitopenie și în multe cazuri creșterea aminotransferazei serice. Diagnosticul este pus prin ELISA pentru imunoglobulina G sau prin serologia pereche în timpul recuperării ori prin detectarea antigenului prin ELISA sau RT-PCR în timpul fazei acute. În regiunile endemice unde testarea specifică nu este valabilă rapid, diagnosticul este presupus în cazurile de manifestare clinică tipică și trombocitopenie. Dată fiind frecvența afecțiunii și potențialul de febră hemoragică, cercetarea activă urmărește un vaccin eficient.

96. Răspunsul este E.
(Cap. 104) Prionii sunt particule infecțioase care produc degenerarea sistemului nervos central. Afecțiunile prionice la om descrise până în prezent includ boala Creutzfeldt-Jacob (BCJ), kuru, boala Gerstmann-Straüssler-Scheinker și insomnia fatală. Cea mai comună afecțiune prionică este BCJ sporadică (BCJs), care apare cu un tipar aparent aleatoriu la adulți, în deceniile 5-6 de viață. BCJs reprezintă aproximativ 85% dintre cazurile de BCJ și are incidența de circa 1/1 000 000. BCJ variantă (BCJv) rezultă din infecția determinată de expunerea bovinelor la vaci afectate cu encefalopatie bovină spongiformă (EBS). De-a lungul ultimului deceniu, în Europa a avut loc scăderea constantă a cazurilor de BCJv. BCJ infecțioasă (BCJi) a rezultat din injectarea hormonului somatotrop alterat, precum și din transplantul de grefe de dura mater infectate la oameni. BCJ familială (BCJf) este cauzată de mutații ale liniei germinale care urmează o ereditate autozomal dominantă. Kuru este cauzată de infecția dobândită prin canibalism ritualic. Boala Gerstmann-Straüssler-Scheinker și insomnia fatală familială (IFF) apar ca afecțiuni prionice cu ereditate dominantă. Au fost descrise cazuri sporadice de insomnie fatală (IFs).

97. Răspunsul este D.
(Cap. 105) Toți pacienții cu fungemie cu *Candida* ar trebui tratați cu antifungice sistemice. S-a demonstrat că fluconazol este un agent eficient împotriva candidemiei, echivalent cu produsele cu amfotericină și caspofungină. Voriconazol este de asemenea activ împotriva *Candida albicans*, dar are multiple interacțiuni medicamentoase care îl fac mai puțin dorit în tratamentul împotriva acestui agent patogen. Totuși, are un spectru de acțiune mai larg împotriva speciilor *Candida*, incluzând *Candida glabrata* și *Candida krusei*. Nu au fost raportate încă studii cu posaconazol pentru candidemie. Echinocandinele, incluzând micafungina și caspofungina, au spectru de acțiune larg, sunt fungicide pentru speciile *Candida* și au toxicitate redusă. Ele sunt printre cei mai siguri agenți antifungici.

98. Răspunsul este D.
(Cap. 106) Toți acești patogeni sunt inhalați de obicei și produc infecție pulmonară, care se poate vindeca spontan sau poate progresa spre afecțiune activă. Blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza și tuberculoza vindecate vor lăsa deseori o leziune vizibilă radiologic care arată tipic ca un nodul solitar și poate fi confundată cu o tumoră potențial malignă. Tuberculoza latentă este sugerată deseori de aspectul radiologic al unui ganglion limfatic calcificat, de obicei solitar. Dintre infecțiile enumerate, cel mai probabil histoplasmoza se vindecă spontan în cazul unui individ imunocompetent, lăsând multiple calcificări mediastinale și splenice. Acestea reprezintă granuloame calcificate formate după un răspuns imunitar celular adecvat, implicând interleukina 12, factorul de necroză tumorală α în combinație cu limfocitele funcționale, macrofagele și celulele epiteliale. În zonele endemice, 50-80% dintre adulți prezintă semne de infecție anterioară fără manifestări clinice. La pacienții cu imunitate celulară compromisă, infecția poate disemina în măduva osoasă, în splină, în ficat, în glandele suprarenale și în membranele cutaneomucoase. Spre deosebire de tuberculoză, infecția cu *Histoplasma* se reactivează rareori la distanță.

99. Răspunsul este E.
(Cap. 107) Arizona de Nord (mai exact regiunea Marelui Canion) nu este o regiune cu incidență crescută a coccidioidomicozei. Microorganismul poate fi cultivat din solul superficial uscat din marele deșert al Arizonei de Sud, care înconjoară Phoenix și Tucson. În America de Nord, zonele endemice includ valea San Joaquin din California, sud-centrul Arizonei și nordul Mexicului. Au fost descrise focare endemice și în Valea Rio

Grande din Texas, în câteva zone ale Americii Centrale, în Columbia, Venezuela, nord-estul Braziliei, Paraguay, Bolivia și nord-centrul Argentinei. Eozinofilia este o constatare de laborator obișnuită pentru coccidioidomicoza acută și eritemul nodos este o manifestare clinică cutanată comună (în special pe extremitățile inferioare la femei). Limfadenopatia mediastinală este mai des întâlnită pe radiografiile pentru toate pneumoniile acute cauzate de micoze endemice, incluzând specii *Coccidioides*, mai degrabă decât cele cauzate de bacterii. Un test de fixare a complementului cu rezultat pozitiv reprezintă o metodă de diagnostic precis al infecției acute.

100. Răspunsul este C.
(Cap. 108) Constelația de simptome incluzând pneumonia cronică însoțită de leziuni tegumentare ulcerative și expunerea la sol în regiunea de sud-vest superioară a Marilor Lacuri este foarte sugestivă pentru blastomicoza diseminată. Sputa sau biopsia tegumentară pot arăta levură înmugurită cu baza largă. Diagnosticul precis ar trebui pus prin creșterea microorganismului din spută sau din proba de biopsie tegumentară. Testele serologice au utilizare limitată, din cauza reactivității încrucișate cu alți fungi endemici. Există un test din urină pentru antigenul *Blastomyces* care se pare că este mai sensibil decât testele din ser. Terapia blastomicozei în caz de afecțiune care nu este potențial letală este itraconazol. Formularea lipidică de amfotericină este indicată în boala cu potențial letal sau în afecțiunea sistemului nervos central (SNC) (și fluconazol poate fi folosit în afecțiunea SNC). Blastomicoza se poate manifesta cu leziuni pulmonare solitare, care pot fi sugestive pentru malignitate și ar trebui evaluate ca atare. Forma indolentă cronică poate fi confundată și cu tuberculoza pulmonară. Diagnosticul diferențial al leziunilor tegumentare de blastomicoză include *pyoderma gangrenosum*, care ar putea fi asociată cu boala inflamatorie intestinală. Leziunile tegumentare determinate de *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent ar putea fi nodulare și apoi ulcerate, dar când sunt asociate cu diseminare hematologică de la nivelul plămânului, sunt de obicei mai acute decât această manifestare indolentă.

101. Răspunsul este A.
(Cap. 109) Meningoencefalita criptococică prezintă manifestări precoce de cefalee, greață, tulburări de mers, confuzie și modificări vizuale. Febra și redoarea cefei sunt deseori ușoare sau absente. Edemul papilar este prezent în peste 30% dintre cazuri. Paralizia asimetrică a nervilor cranieni apare în 25% dintre cazuri. Constatările imagistice neurologice sunt de multe ori normale. Dacă există modificări neurologice focale, poate fi folosit examenul imagistic prin rezonanță magnetică pentru a diagnostica criptococoamele din ganglionii bazali sau din nucleul caudat, deși la pacienții imunocompetenți sunt mai frecvente cu *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. Examenul imagistic nu pune diagnosticul. Diagnosticul pozitiv este pus de cultura lichidului cefalorahidian (LCR). Totuși, testarea pentru antigenul capsular atât a serului, cât și a LCR este foarte sensibilă și poate furniza un diagnostic prezumtiv. Aproximativ 90% dintre pacienți, incluzându-i pe toți cei cu frotiu din LCR pozitiv, și majoritatea celor cu SIDA prezintă antigen criptococic detectabil. Rezultatul este adesea negativ la pacienții cu boală pulmonară izolată. Totuși, din cauza unei mici proporții de teste pentru antigeni fals-pozitive, cultura din LCR rămâne testul diagnostic precis. În această afecțiune, *C. neoformans* poate fi cultivat frecvent și din urină; totuși alte metode de testare sunt mai rapide și mai folositoare.

102. Răspunsul este C.
(Cap. 110) Levura izolată din fluxul sangvin poate fi considerată practic necontaminantă. Manifestarea afecțiunii poate fi indolentă, doar cu alterarea stării generale, sau fulminantă, cu sepsis sever la gazda cu neutropenie. Toate cateterele instalate trebuie să fie îndepărtate pentru a asigura eliminarea infecției, iar evaluarea pentru endocardită și endoftalmită ar trebui luată în considerare serios, mai ales la pacienții care au culturi pozitive repetate sau febră. Ambele complicații sau fungemia implică adesea intervenție chirurgicală pentru vindecare. O cultură urinară pozitivă pentru drojdie este de multe ori dificil de interpretat, mai ales la pacienții cu tratament cu antibiotice și internați pe secția de terapie intensivă. Cel mai frecvent rezultatul pozitiv pentru levură la cultură reprezintă contaminare, chiar dacă examenul sumar de urină sugerează inflamația vezicii urinare. O opțiune atractivă este îndepărtarea cateterului Foley și reevaluarea culturii. Medicamentele antifungice sunt recomandate dacă pacientul pare bolnav, în contextul unui transplant renal în cadrul căruia se pot dezvolta micetoame la nivelul grefei, și deseori la pacienții cu neutropenie. Pneumonia cu *Candida* este neobișnuită, chiar și la pacienții imunocompromiși. O cultură din spută pozitivă pentru drojdie este de obicei reprezentativă pentru flora orală comensală și nu ar trebui tratată ca o infecție, mai ales la acest pacient, în cazul căruia este probabilă pneumonia bacteriană.

103. Răspunsul este B.
(Cap. 111) Principalii factori de risc ai dezvoltării infecției invazive cu *Aspergillus* sunt neutropenia și administrarea glucocorticoizilor (Figura 111-1). Riscul este proporțional cu gradul și durata neutropeniei și cu doza de glucocorticoid. Pacienții stabili cu HIV dezvoltă rareori aspergiloză invazivă. Pacienții cu SIDA au un grad de risc, de obicei în contextul neutropeniei prelungite sau al bolii avansate. Pacienții cu boala grefă contra gazdă și cu leucemie necontrolată au în mod special risc crescut. Infecția este întâlnită la pacienții cu transplant de organ solid, în special la cei care necesită doze crescute cumulate de corticosteroizi împotriva respingerii grefei. Rapoarte recente descriu o incidență în creștere a infecției invazive cu *Aspergillus* în unitățile de terapie intensivă, mai ales la pacienții cu afecțiune pulmonară preexistentă precum pneumonia sau bronhopneumopatia obstructivă cronică. Administrarea de glucocorticoid nu pare să crească riscul de boală sinusală invazivă, ci doar infecția pulmonară. Terapia cu antagoniști ai factorului de necroză tumorală crește de asemenea riscul de infecție invazivă cu *Aspergillus*.

104. Răspunsul este B.

(Cap. 112) Mucormicoza se referă la infecția potențial letală cauzată de familia de fungi Mucorales (cunoscută altădată ca Zygomycetes). Cel mai comun fung responsabil de aceste infecții este *Rhizopus oryzae*. Rata mortalității prin aceste infecții se apropie de 50%. Mucorales sunt omniprezente în mediul înconjurător; infecția necesită un defect al capacității de a omorî microorganismele sau al funcției fagocitare a pacientului. Cei mai întâlniți factori predispozanți sunt diabetul, terapia cu glucocorticoizi, neutropenia și supraîncărcarea cu fier. Fierul liber susține creșterea fungică în ser și în țesuturi, mărind supraviețuirea și virulența. Terapia cu deferoxamină predispune organismul la infecție fatală, deoarece chelatorul acționează ca siderofor, livrând direct fierul fungilor. De asemenea, acidoza produce disocierea fierului de proteinele serice, stimulând creșterea Mucorales. Pacienții cu cetoacidoză diabetică au în mod special risc crescut de a dezvolta mucormicoză rino-cerebrală, probabil din cauza combinației de acidoză și defecte ale fagocitozei, asociată cu hiperglicemie. Hipoglicemia nu reprezintă un factor de risc identificat pentru mucormicoză.

105. Răspunsul este E.

(Cap. 113) Acest pacient are tinea capitis, cauzată cel mai probabil de mucegaiul dermatofit din speciile *Trichophyton*. Ceilalți dermatofiți care determină mai rar infecție cutanată sunt *Microsporum* și speciile *Epidermophyton*. Ei nu fac parte din flora tegumentară normală, dar pot trăi în structurile cheratinizate ale pielii. Infecțiile cu aceste microorganisme sunt foarte frecvente și denumite pecingine (eng. *ringworm*, deși microorganismele sunt fungi, nu viermi). Acestea se manifestă ca infecție a capului (tinea capitis), a picioarelor (tinea pedis), a regiunii inghinale (tinea cruris) și a unghiilor (tinea unguium sau onicomicoză). Tinea capitis este cea mai frecventă la copiii cu vârsta de 3-7 ani, dar apare și la adulți. De obicei aspectul tipic, ca în acest caz, este diagnostic. Probele obținute prin grataj pot fi prelevate de la marginea leziunii și colorate cu KOH, pentru evidențierea hifelor. Infecțiile cu dermatofiți răspund de obicei la terapia topică. Pentru infecțiile problematice, tratamentul cu itraconazol sau terbinafină una-două săptămâni poate grăbi vindecarea. Terbinafina este preferată adesea, datorită puținelor interacțiuni medicamentoase.

106. Răspunsul este C.

(Cap. 114) Pacienții care primesc agenți biologici, precum antagoniștii factorului de necroză tumorală infliximab și etanercept, au risc crescut de infecții multiple, incluzând pneumocistoza. Se crede că *Pneumocystis* este un microorganism întâlnit în întreaga lume, cei mai mulți oameni fiind expuși înainte de vârsta de 5 ani. Transmiterea pe cale aeriană a fost demonstrată în studiile pe animale, iar studiile epidemiologice sugerează transmiterea interumană în cadre nosocomiale. Pacienții cu defecte ale imunității celulare și umorale riscă să dezvolte pneumonie. Cele mai multe cazuri sunt la pacienții infectați cu HIV, cu numărul de LT CD4 sub 200/μL. Alte persoane cu risc sunt pacienții care primesc agenți imunosupresivi (în special glucocorticoizi) pentru cancer sau transplant de organ, copiii cu imunodeficiență, nou-născuții prematuri malnutriți și pacienții care primesc agenți biologici imunomodulatori. Tipic, la pacienții neinfectați cu HIV pneumonia cu *Pneumocystis* se manifestă prin câteva zile de dispnee, febră și tuse neproductivă. Adesea simptomele se dezvoltă în timpul scăderii treptate a dozei de glucocorticoizi sau imediat după aceasta. Pneumocistoza este asociată cu capacitatea redusă de difuziune a funcției pulmonare, care produce în mod tipic hipoxie ușoară și desaturarea semnificativă a oxigenului la efort. Radiografia toracică arată frecvent infiltrate pulmonare difuze bilateral, fără revărsat pleural. La debutul bolii radiografia toracică poate fi nesemnificativă, dar CT toracică va arăta infiltrat difuz cu aspect de sticlă mată, ca în acest caz. Pacienții care primesc agenți biologici au risc de pneumonie cauzată de *M. tuberculosis* (în acest caz, pacientul primea chimioprofilaxie), de specii *Aspergillus* și specii *Nocardia*. Speciile *Aspergillus*, *Nocardia* și embolusurile septice apar de obicei ca noduli la examenul CT toracic. Nodulii reumatozi ar fi improbabili în contextul ameliorării afecțiunii articulare.

107. Răspunsul este A.

(Cap. 116) Meflochina rămâne medicamentul preferat pentru profilaxia malariei în zonele unde rezistența la clorochină este frecventă. Pentru tratament pot fi folosite doze mari. Rezistența la medicament a fost raportată în părți din Africa și Asia de Sud-Est. Meflochina, similară cu chinina și clorochina, este activă doar împotriva stadiului asexuat eritrocitar al infecției malarice. Meflochina este puțin hidrosolubilă și indisponibilă pentru administrare parenterală. Absorbția orală este crescută când medicamentul este administrat împreună cu mâncarea sau după masă. Meflochina este excretată în principal în bilă și fecale. Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală, iar medicamentul nu este eliminat prin hemodializă. În cazul administrării de meflochină au fost raportate tulburări de somn, psihoză și convulsii. Meflochina nu ar trebui prescrisă pacienților cu afecțiuni neuropsihiatrice, incluzând depresia, tulburarea de anxietate generalizată, psihoza sau tulburările convulsive. Dacă în timpul profilaxiei apar anxietate acută, depresie, neliniște sau confuzie, medicamentul ar trebui întrerupt. Chinina, chinidina și beta-blocantele pot interacționa cu meflochina, cauzând anomalii electrocardiografice semnificative sau stop cardiac. Halofantrina nu trebuie administrată cu meflochina mai mult de trei săptămâni, din cauza potențialului de prelungire fatală a intervalului QT. Meflochina poate să modifice și farmacocinetica ritonavirului.

108. Răspunsul este E.

(Cap. 118) *Entamoeba histolytica* este un patogen comun în regiunile lumii cu salubritate deficitară și aglomerație. Transmiterea este fecal-orală, iar prima manifestare este colita, de multe ori hem-pozitivă. Abcesul hepatic este o complicație frecventă, apărând după ce microorganismul trece de bariera colonică și se deplasează prin circulația

portală, ulterior oprindu-se în ficat. La momentul prezentării cu abces hepatic, de obicei infecția gastrointestinală primară a fost eliminată, iar microorganismul nu poate fi identificat în scaun. Imagistica sugestivă împreună cu serologia pozitivă pentru *E. histolytica* pun diagnosticul. Când un pacient a avut o procedură imagistică diagnostică, un rezultat al serologiei amibiene pozitiv este extrem de sensibil (>94%) și foarte specific (>95%) pentru diagnosticul de abces hepatic amibian. Tratamentul abcesului hepatic amibian este în general cu metronidazol. Infecția luminală poate fi tratată cu paromomicină sau iodochinol. *Campylobacter* reprezintă o cauză majoră de diaree infecțioasă transmisă prin alimente. Deși de obicei autolimitată, poate cauza enterită gravă și diaree inflamatorie, dar nu abces hepatic.

109. Răspunsul este E.
(*Cap. 119*) Picătura groasă și frotiul sangvin reprezintă o parte importantă în evaluarea febrei la o persoană care și-a petrecut timpul recent într-o regiune endemică pentru *Plasmodium*. Examinările de tip picătură groasă au o durată de procesare mai mare, dar sensibilitate crescută în caz de parazitemie redusă. Frotiurile sangvine sunt mai eficace în evaluarea precisă a morfologiei, pentru a diferenția cele patru tipuri diferite de infestație cu *Plasmodium* și a permite calcularea prognostică a parazitemiei. Dacă suspiciunea clinică este mare, ar trebui repetate frotiurile în caz de rezultate negative inițial. Dacă personalul nu este disponibil pentru a interpreta rapid frotiul, ar trebui luată în considerare serios terapia empirică, pentru a îndepărta cea mai severă manifestare a infestației cu *Plasmodium falciparum*. Au fost introduse testele diagnostice pe bază de anticorpi, care sunt sensibile și specifice pentru infestația cu *P. falciparum*. Rezultatele vor rămâne pozitive câteva săptămâni după debutul infestației și nu permit cuantificarea parazitemiei.

110. Răspunsul este C.
(*Cap. 120*) Pacienta este examinată într-o zonă endemică pentru *Babesia microti*, care include Nantucket, Martha's Vineyard, Block Island, Shelter Island, Long Island sau coasta de sud-est a Massachusetts, Connecticut și Rhode Island. Simptomele pseudogripale și mușcătura de căpușă fac această boală foarte probabilă. Pacienții prezintă în general aceste simptome sau ocazional redoarea cefei, durere de gât, durere abdominală și scădere ponderală. Constatările la examenul fizic sunt tipic normale, cu excepția febrei. Prezența eritemului migrator cronic sugerează boala Lyme concomitentă, deoarece rash-ul nu este o caracteristică a babesiozei. Deși picătura groasă sau frotiul sangvin evidențiază tipic forma inelară a acestui protozoar, dacă acestea sunt negative, poate fi evidențiat ARNr 18S prin reacția de polimerizare în lanț. Formele inelare sunt diferențiate de *Plasmodium falciparum* prin absența depozitului maroniu central observat în malarie. *Babesia duncani* se întâlnește în mod tipic pe Coasta de Vest a SUA, iar *Babesia divergens* a fost raportată sporadic în statele Washington, Missouri și Kentucky. Terapia bolii severe cauzate de *Babesia microti* la adulți este clindamicina însoțită de chinină. Exsangvinotransfuzia poate fi luată în considerare pentru *B. microti*, dar nu este recomandată în aceeași măsură ca în cazul *B. divergens*.

111. Răspunsul este C.
(*Cap. 122*) Cele mai multe cazuri de leishmanioză apar în subcontinentul indian și în Sudan. Tehnica utilizată cel mai des pentru diagnosticul leishmaniozei viscerale (kala-azar) este testul imunocromatografic rapid pentru antigenul recombinat rK39 de la *Leishmania infantum*. Acesta este disponibil pe scară largă, rapid și sigur, necesitând doar o probă de sânge prin înțeparea degetului, rezultatele fiind disponibile în aproximativ 15 minute. Deși puncția aspirativă splenică ce demonstrează prezența formelor amastigote în frotiul din țesut reprezintă standardul de aur pentru diagnosticarea leishmaniozei viscerale, iar cultura poate crește sensibilitatea, testul este invaziv și poate fi periculos dacă este efectuat de cineva fără experiență. Reacția de polimerizare în lanț pentru acidul nucleic de *Leishmania* este disponibilă doar în laboratoarele specializate și nu este efectuat de rutină în clinică. Leishmanioza nu este diagnosticată prin examenul coprologic.

112. Răspunsul este D.
(*Cap. 123*) Acest pacient are cel mai probabil boala Chagas cronică, însoțită de afectare cardiacă și disfuncție sistolică biventriculară. Boala Chagas este o problemă de sănătate în zonele rurale din Mexic, America Centrală și America de Sud. Cele mai acute cazuri apar la copii, dar epidemiologia este incertă, deoarece majoritatea cazurilor rămân nediagnosticate. Cordul este organul implicat cel mai des în boala Chagas cronică cu disfuncție sistolică biventriculară și anomalii de conducere (bloc de ramură dreaptă și hemibloc anterior stâng). Pot apărea anevrisme apicale și trombi murali. Boala Chagas cronică este diagnosticată prin demonstrarea prezenței anticorpilor imunoglobuline G specifici contra antigenilor *Trypanosoma cruzi*. Rezultatele fals-pozitive pot fi întâlnite la pacienții cu alte parazitoze sau boală autoimună. Organizația Mondială a Sănătății recomandă ca un test pozitiv să fie confirmat de o analiză separată. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru detectarea ADN-ului de *T. cruzi* la pacienții infectați cronic nu s-a dovedit superioară serologiei și nu există teste PCR disponibile în comerț. Date fiind informațiile demografice ale pacientului, lipsa factorilor de risc pentru boala coronariană și simptomele nesemnificative, infarctul miocardic acut, cardiomiopatia ischemică și cardiomiopatia hipertensivă sunt diagnostice puțin probabile. Cateterizarea cordului drept cu plasarea unui cateter Swan-Ganz ar putea măsura presiunile din cordul stâng și din cel drept și debitul cardiac. Pericardita constrictivă ar putea fi evaluată, de asemenea, dar acest diagnostic este puțin probabil în prezența semnelor de insuficiență cardiacă stângă.

113. Răspunsul este C.
(*Cap. 124*) Examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) arată leziunile clasice de encefalită cauzată de *Toxoplasma gondii* la un pacient cu imunosupresie avansată determinată de infecția cu HIV. Pisicile sunt gazda

definitivă pentru faza sexuală a *Toxoplasma*, iar oochisturile sunt eliminate în fecale lor. În SUA, până la 30% dintre tinerii în vârstă de 19 ani și până la 67% dintre adulții cu vârsta peste 50 de ani au dovada serologică de expunere la *Toxoplasma*. Pacienții cu infecție cu HIV au risc de reactivare a toxoplasmozei latente, rezultând encefalita când numărul de limfocite T CD4 scade sub 100/μL. Pacienții care primesc medicație imunosupresivă pentru boală limfoproliferativă sau transplant de organ solid au de asemenea risc de reactivare a bolii latente. Deși sistemul nervos central (SNC) este sediul cel mai obișnuit al bolii de reactivare simptomatice, pot fi afectați și ganglionii limfatici, plămânii, cordul, ochii și tractul gastrointestinal. De obicei *Toxoplasma* produce encefalită, nu meningită; prin urmare, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) poate fi nesemnificativă sau cu valori ușor crescute ale numărului de celule și proteinorahiei (cu glicorahia normală). Tratamentul de elecție pentru toxoplasmoza SNC este pirimetamina plus sulfadiazină. Trimetoprim-sulfametoxazol este o alternativă acceptabilă. Diagnosticul diferențial al encefalitei la pacienții cu SIDA include: limfom, tumoră metastatică, abces cerebral, leucoencefalopatie multifocală progresivă, micoză și infecție micobacteriană. În acest caz, date fiind constatările IRM, diagnosticul de toxoplasmoză este cel mai probabil.

114. Răspunsul este C.
(Cap. 125) Dintre protozoarele enumerate, doar infestația cu *Giardia* poate fi diagnosticată prin examenul coproparazitologic. Imunotestarea pentru antigeni din scaun poate fi utilizată pentru a diagnostica *Giardia* și speciile *Cryptosporidium*. Testarea acid-alcoolo-rezistenței poate fi utilizată pentru diagnosticarea *Cryptosporidium*, *Isospora* și a speciilor *Cyclospora*. Microsporidiile necesită pentru diagnosticare colorații speciale ale fecalelor sau biopsie tisulară.

115. Răspunsul este E.
(Cap. 126) Trichineloza apare prin ingestia produselor din carne infestată, cel mai frecvent de porc. Parazitul poate fi transmis și prin ingestia cărnii de câine, de cal și de urs. Focarele recente din SUA și Canada au fost legate de consumul de vânat sălbatic, în particular al cărnii de urs. În prima săptămână de infecție manifestările predominante sunt diareea, greața și vărsăturile. Deoarece paraziții migrează din tractul gastrointestinal, febra și eozinofilia sunt adesea prezente. Larvele se închistează după 2-3 săptămâni în țesutul muscular, ducând la miozită și slăbiciune. Miocardita și rash-ul maculo-papulos sunt manifestări mai rare ale bolii. În carnea de porc, larvele mor prin gătire până când carnea nu mai este roz sau prin congelare la −15°C trei săptămâni. Însă larvele de *Trichinella nativa* arctică din carnea de morsă sau de urs sunt rezistente la îngheț. *Giardia* și *Campylobacter* sunt microorganisme dobândite frecvent prin băutul apei contaminate; niciuna dintre ele nu produce acest tipar de boală. Deși amândouă determină simptome gastrointestinale (și *Campylobacter* produce febră), niciuna nu cauzează eozinofilie sau miozită. Patogeneza parazitului *Tenia solium* (tenia porcului) este similară celei a speciilor *Trichinella*, dar nu produce miozită. Citomegalovirusul determină manifestări variate, dar niciuna nu seamănă cu aceasta.

116. Răspunsul este B.
(Cap. 127) *Strongyloides* este singurul helmint care se poate multiplica în gazda umană, permițând autoinfestația. Oamenii dobândesc *Strongyloides* când larvele din solul contaminat cu fecale penetrează tegumentul sau mucoasele. Larvele migrează spre plămâni prin fluxul sangvin, pătrund în spațiile alveolare, urcă prin căile respiratorii și sunt înghițite, ajungând în intestinul subțire, unde se maturează în viermi adulți. Viermii adulți pot penetra mucoasa intestinului subțire. *Strongyloides* este endemic în Asia de Sud-Est, Africa subsahariană, Brazilia și sudul Statelor Unite. Mulți pacienți cu *Strongyloides* sunt asimptomatici sau au simptome gastrointestinale ușoare ori erupția cutanată caracteristică, *larva currens*, cum este descrisă în acest caz. În infecția severă precoce se poate produce ocluzia intestinului subțire. Eozinofilia este comună pentru toate manifestările clinice. La pacienții cu imunitate afectată, în special la cei pe terapie cu glucocorticoizi, pot apărea hiperinfestația sau diseminarea. Aceasta poate duce la colită, enterită, meningită, peritonită și insuficiență renală acută. Se pot dezvolta bacteriemie sau sepsis cu bacterii Gram-negative, din cauza translocației bacteriene prin mucoasa enterică lezată. Din cauza riscului de hiperinfestație, toți pacienții cu infestație cu *Strongyloides*, chiar și purtătorii asimptomatici, ar trebui tratați cu ivermectină, mult mai eficientă decât albendazol. Fluoconazol este utilizat pentru a trata candidozele. Mebendazol este utilizat pentru a trata trichuriaza, enterobiaza (oxiuraza), ascaridiaza și anchilostomiaza. Meflochina este utilizată în profilaxia malariei.

117. Răspunsul este E.
(Cap. 128) Acest pacient are probabil filarioză cu limfadenită acută, cauzată de *Wuchereria bancrofti*. Aceasta este endemică de-a lungul tropicelor și subtropicelor, incluzând Asia, insulele Pacificului, Africa și părți din America de Sud și zona Caraibilor. *W. bancrofti* este cel mai răspândit parazit filarian uman și se transmite prin țânțarii infestați. Infestația limfatică este obișnuită și poate fi acută sau cronică. Infestația limfatică cronică a membrelor inferioare cauzează elefantiazis. Diagnosticul cert necesită evidențierea parazitului. Microfilariile pot fi găsite în sânge, în hidrocel sau în alte colecții lichidiene din corp, prin examenul microscopic direct. ELISA pentru antigenii circulanți este disponibil în comerț și are sensibilitatea peste 93%, cu specificitate excelentă. S-au dezvoltat analizele bazate pe PCR, care pot fi la fel de eficiente. În cazurile de limfadenită acută, examinarea eco Doppler poate evidenția practic viermii mobili în limfaticele dilatate. Viermii vii au un tip de mișcare specific (semnul dansului filarian). Viermii pot fi vizualizați în cordoanele spermatice la aproape 80% dintre bărbații infestați cu *W. bancrofti*. Examenul coproparazitologic nu este util pentru evidențierea *W. bancrofti*.

118. Răspunsul este B.
(*Cap. 128*) Dietilcarbamazina (DEC), care are proprietăți macro- și microfilaricide, este tratamentul de primă linie în limfadenita filariană acută. Albendazol, doxiciclina și ivermectina sunt de asemenea utilizate în tratamentul infestațiilor microfilariene (nu macrofilariene). Există un consens în creștere privind faptul că practic toți pacienții infestați cu *Wuchereria bancrofti* ar trebui tratați, chiar dacă sunt asimptomatici, pentru a preveni lezarea limfatică. Mulți dintre aceștia au infestație microfilariană cu hematurie și proteinurie subclinice. A fost demonstrată eficacitatea macrofilaricidă a albendazolului și a doxiciclinei. Combinațiile de DEC cu albendazol, ivermectină și doxiciclină sunt eficiente în programele de eradicare. Organizația Mondială a Sănătății a inițiat un program mondial pentru eliminarea filariozei limfatice în 1997, utilizând o doză unică anuală de DEC plus albendazol (în regiunile non-africane) sau invermectină (în Africa). Praziquantel este utilizat pentru tratamentul schistosomiazei.

119. Răspunsul este B.
(Cap. 129) Infestația cu *Schistosoma mansoni* a ficatului provoacă ciroză prin obstrucția vasculară rezultată din fibroza periportală, dar leziune hepatocelulară relativ redusă. Hepato-splenomegalia, hipersplenismul și varicele esofagiene apar destul de frecvent, iar schistosomiaza este asociată de obicei cu eozinofilie. Angioamele stelate, ginecomastia, icterul și ascita sunt observate mai rar decât în fibroza alcoolică și postnecrozantă.

120. Răspunsul este B.
(Cap. 130) Echinococoza este cauzată de obicei de infestația cu complexul *Echinococcus granulosus* sau *Echinococcus multiocularis,* transmisă la oameni prin fecalele de câine. *E. granulosus* este întâlnit pe toate continentele, cu prevalență crescută în China, Asia Centrală, Orientul Mijlociu, regiunea mediteraneană, Africa de Est și părți din America de Sud. *E. multiocularis,* care produce leziuni invazive multioculare pulmonare, este întâlnit în zonele alpine subarctice sau arctice, incluzând Canada, SUA, China, Europa și Asia Centrală. Chisturile echinococice, cel mai frecvent în ficat și apoi în plămân, cresc de obicei lent și provoacă simptome din cauza efectului de ocupare a spațiului. Frecvent chisturile sunt descoperite întâmplător la investigațiile radiologice. Compresiunea sau scurgerea în sistemul biliar poate cauza simptome tipice pentru litiaza biliară sau colecistită. Chisturile echinococice pot fi caracterizate prin ecografie. Observarea chisturilor mici înăuntrul unui chist mai mare este patognomonică. Diagnosticul serologic poate fi util în cazurile cu diagnostic neclar de *E. granulosus.* Pacienții cu chisturi hepatice au de obicei serologie pozitivă în peste 90% (dar nu în 100%) dintre cazuri. Aproape 50% dintre pacienții cu chisturi pulmonare pot fi seronegativi. Biopsia nu este recomandată în general pentru chisturile apropiate de marginea ficatului, din cauza riscului de scurgere. Chisturile mici răspund la terapia medicală cu albendazol sau praziquantel. Terapia prin puncție aspirativă, injecție și reaspirație percutanată este recomandată pentru majoritatea chisturilor necomplexe și care nu sunt superficiale. Rezecția chirurgicală este recomandată pentru chisturile compleze, superficiale, cu risc de scurgere și pentru chisturile din sistemul biliar. Terapia cu albendazol este administrată în general înainte și după terapia prin puncție aspirativă, injecție și reaspirație percutanată sau după terapia chirurgicală.

121. Răspunsul este C.
(Cap. 131) Acest pacient are manifestări tipice de otrăvire ciguatera din cauza ingestiei de pește *snapper, grouper* sau baracudă. Intoxicația ciguatera este cea mai frecventă intoxicație nonbacteriană cu alimente asociată cu peștele din SUA. Majoritatea cazurilor din SUA apar în Florida și în Hawaii. Intoxicația implică aproape exclusiv peștii de recif de corali marini tropicali și semitropicali întâlniți în Oceanul Indian, în Pacificul de Sud și în Marea Caraibilor. Printre cazurile raportate, 75% (exceptând Hawaii) au implicat baracuda, *snapper, jack* sau *grouper.* Cele mai multe ciguatoxine, dacă nu chiar toate, sunt neafectate de liofilizare, căldură, frig sau acidul gastric. Niciuna dintre toxine nu afectează mirosul, culoarea sau gustul peștelui. Debutul simptomatologiei poate fi în decurs de 15-30 de minute de la ingestie și de obicei durează 2-6 ore. Simptomele cresc în severitate în următoarele 4-6 ore. Cei mai mulți pacienți dezvoltă simptomatologia în primele 12 ore de la ingestie și practic toți sunt afectați în 24 de ore. Au fost raportate peste 150 de simptome, incluzând durere abdominală, greață, vărsături, diaree, frisoane, parestezii, prurit, amorțeli și arsuri ale limbii și ale gâtului, odontalgie sau disestezie dentară și o mare varietate de simptome neurologice. Pot apărea bradicardie, hipotensiune, insuficiență respiratorie centrală și comă. Decesul este rar. Simptomele pot persista 48 de ore și apoi se remit în general. Un simptom patognomonic este inversarea percepției sensibilității tactile pentru cald și rece, care apare la unii pacienți după 3-5 zile și poate dura câteva luni. Reacții mai severe tind să apară la pacienții care au experimentat anterior această boală. Ar trebui evitat consumul de pește în regiunile endemice pentru ciguatera. Toți peștii de dimensiune mare din orice specie prădătoare de recif ar trebui suspectați că au ciguatoxină. Nu ar trebui consumate niciodată nici anghilele moray, nici viscerele peștilor marini tropicali.

INDEX

Numărul de pagină cu caractere aldine indică începutul discuției principale despre subiectul respectiv; numărul de pagină însoțit de litera „f" și litera „t" se referă la figură.

HARRISON BOLI INFECȚIOASE

BOLILE INFECȚIOASE – AȘA CUM DOAR ÎN TRATATUL *HARRISON* POT FI DESCRISE

Cuprinzând o selecție deosebită de capitole despre bolile infecțioase din tratatul *Harrison – Principiile Medicinei Interne, ediția a 18-a*, această carte de căpătâi concisă, în variantă color, vă oferă cele mai noi informații din domeniu, susținute de datele științifice și de experții care definesc *Harrison.* Veți găsi conținut pus în pagină de editori și de colaboratori de renume, într-o prezentare ideală pentru activitatea studențească, precum și pentru utilizarea în clinică, în cabinetul medical și la pregătirea pentru examenele de specialitate.

Cuprinde:

- cele mai importante subiecte, cu informații complete și actualizate, incluzând infecțiile sistemice, bacteriene și virale, bolile prionice, infecțiile fungice și cele cauzate de protozoare;
- prezentarea factorilor epidemiologici, fiziopatologici și genetici subiacenți;
- informații importante privind infecțiile cu HIV și SIDA, semnate de Anthony S. Fauci și H. Clifford Lane;
- două capitole ilustrate, veritabile atlase, utile în evaluarea clinică: erupțiile cutanate asociate cu febră și frotiurile sangvine cu diferitele stadii ale paraziților care determină malaria și babesioza;
- integrarea fiziopatologiei în managementul clinic;
- 121 de întrebări și răspunsuri provenite din capitolul de autoevaluare din *Harrison – Principiile Medicinei Interne, ediția a 18-a*;
- 132 de capitole scrise de medici, experți renumiți în domeniul bolilor infecțioase;
- o *Anexă* utilă cu valorile analizelor de laborator relevante din punct de vedere clinic.


www.all.ro
ISBN 978-606-587-431-2